

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев,
С.С. Целуйко, Т.В. Заболотских

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Благовещенск

2014

В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев,
С.С. Целуйко, Т.В. Заболотских

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Книга посвящена одной из важнейших проблем современной клинической медицины – диагностике, дифференциальной диагностике и лечению геморрагических заболеваний и синдромов. В клинической практике нередко встречаются расстройства системы гемостаза, приводящие к повышенной кровоточивости и угрожающим жизни кровотечениям. За последние годы учение о патологии системы гемостаза интенсивно разрабатывается. Публикуется новая информация о различных наследственных и приобретенных геморрагических заболеваниях. Синтезированы новые высокоэффективные препараты для лечения заболеваний, связанных с патологией свертывающей системы крови. При этом необходимо иметь в виду, что многие негематологические заболевания нередко сопровождаются расстройствами системы гемостаза. Поэтому знание патологии данной системы будет способствовать быстрой и точной диагностике заболевания а, следовательно, и выработке своевременной и эффективной тактики лечения. Изучением проблемы гемостаза занимается научно-практическая дисциплина – гемостазиология. Как и всякая научная дисциплина, она имеет экспериментальное и клиническое направления. Врачу-клиницисту необходимо знать основы клинической гемостазиологии. Монографию авторы посвятили как наиболее часто встречающимся в клинической практике геморрагическим заболеваниям и синдромам, так и редким геморрагическим диатезам, диагностика которых часто бывает затруднительной. Книга иллюстрирована разборами клинических наблюдений из личной практики авторов.

Благовещенск, 2014

Wojciechowski V.V., Landyshev Y.S., Tseluyko S.S., Zabolotskikh T.V.

HAEMORRHAGIC SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE

The book is dedicated to one of the most important problems of modern clinical medicine - diagnosis, differential diagnosis and treatment of hemorrhagic diseases and syndromes. In clinical practice, quite often there are disorders of the hemostatic system, leading to increased blood viscosity and life-threatening bleeding. Over recent years the doctrine of the pathology of the hemostatic system has made a huge step forward. New information about the various hereditary and acquired bleeding disorders. There are new high-performance products for the treatment of diseases associated with the pathology of the blood coagulation system. It is necessary to have in mind that many non-hematologic diseases may be accompanied by disorders of the hemostatic system. Therefore, knowledge of this pathology will facilitate rapid and accurate diagnosis of the disease and, consequently, making timely and effective treatment strategies. This study of the problems involved in hemostasis scientific and practical discipline - hemostasiologiya. Like any scientific discipline, it is experimental and clinical directions. Clinicians need to know the basics of clinical Hemostasis. Monograph devoted to the authors as the most frequently encountered in clinical practice hemorrhagic diseases and syndromes and rare bleeding diathesis whose diagnosis is often difficult. The book is illustrated with clinical cases of personal experience of the authors.

Blagoveshchensk, 2014

УДК 616-002.151-071-08

ББК (Р) 54.11

ISBN 5-80440-059-2

Авторы: В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев,
С.С. Целуйко, Т.В. Заболотских

Геморрагический синдром в клинической практике. – Благовещенск, 2014. -

Рецензенты:

Научный руководитель отдела гематологии и иммунодефицитных заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. Д.Д. Плетнева, д.м.н., профессор **Александр Васильевич Пивник;**

Заведующая кафедрой терапии и профилактической медицины ФПК и ППС Дальневосточного государственного медицинского университета (Хабаровск), д.м.н., профессор **Наталья Владимировна Воронина.**

© В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, С.С. Целуйко, Т.В. Заболотских.

© ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	7
ГЛАВА I. ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА	9
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.....	10
Коагуляционный гемостаз.....	18
Система фибринолиза.....	23
ГЛАВА II. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНОГО С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ПАТОЛОГИЮ ГЕМОСТАЗА	25
ГЛАВА III. ПАТОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА	38
Тромбоцитопении	38
Аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура.....	39
Тромбоцитопении у беременных.....	54
Синдром Фишера- Эванса.....	61
Апластическая анемия.....	64
Гипоплазия мегакариоцитарного ростка вследствие медикаментозной интоксикации.....	68
Гипоплазия мегакариоцитарного ростка при алкогольной интоксикации.....	69
Гипопротрофирация и гипоплазия мегакариоцитарного ростка инфекционного генеза.....	69
Тромбоцитопения при ВИЧ (СПИДе).....	70
Тромботические микроангиопатии.....	71
Тромбоцитопения обусловленная нарушением распределения пулов тромбоцитов.....	94
Тромбоцитопатии	95
ГЛАВА IV. ПАТОЛОГИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО (ПЛАЗМЕННОГО) ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА	114
Наследственные коагулопатии	114
Гемофилия А и В.....	114
Болезнь Виллебранда.....	145
Гемофилия С.....	150
Дефицит фактора XIII.....	150
Дефицит фактора XII.....	151
Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра.....	151
Дефицит фактора VII.....	152
Дефицит фактора V (парагемофилия).....	154
Дефицит фактора II.....	155
Дефицит фактора I и дисфибриногенемия.....	156
Приобретенные коагулопатии	157
Дефицит К-витаминзависимых факторов свертывания.....	158
Коагулопатия при заболеваниях печени.....	179

Передозировка прямых антикоагулянтов.....	180
Нарушение гемостаза при лечении препаратами фибринолитического и дефибринизирующего действия.....	182
ГЛАВА V. СИНДРОМЫ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ.....	183
ГЛАВА VI. ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ.....	190
Острый промиелоцитарный лейкоз.....	193
ГЛАВА VII. ВАСКУЛИТЫ.....	198
Геморрагический васкулит.....	198
Криоглобулинемический васкулит.....	201
ГЛАВА VIII. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ.....	206
ГЛАВА IX. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ.....	219
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (Болезнь Рендю-Ослера)	219
Синдром Элерса-Данло.....	221
Синдром Казабаха-Меррита.....	225
ГЛАВА X. АТРОФИЧЕСКИЕ И ИМИТАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	227
ГЛАВА XI. РЕКОМБИНАНТНЫЙ АКТИВИРОВАННЫЙ ФАКТОР VII – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	230
ЛИТЕРАТУРА.....	236

ПРЕДИСЛОВИЕ

Практикующим врачам часто приходится сталкиваться с различными проявлениями кровоточивости. Кровотечениями могут сопровождаться заболевания многих органов и систем. Геморрагический синдром может быть первым и вначале единственным проявлением тяжелых заболеваний крови (острые лейкозы, апластическая анемия и др.). Многие заболевания, сопровождающиеся геморрагическим синдромом, могут иметь наследственный характер. Кровотечениями, органомегалией и изменениями в анализах крови могут сопровождаться различные негематологические заболевания (циррозы печени, системная красная волчанка, злокачественные новообразования и т.д.). В данных ситуациях очень важна своевременная и правильная диагностика причины возникновения кровотечения.

З.С. Баркаган (1988) отмечал огромные трудности, с которыми сталкиваются авторы работ по клинической гемостазиологии, поскольку им приходится освещать не только вопросы патогенеза, клиники и лечения собственно геморрагических заболеваний и синдромов, но и вторгаться в вопросы диагностики и терапии фоновых заболеваний, разнообразных осложнений другой соматической патологии. Гемобластозами и редкими гематологическими заболеваниями, в большинстве случаев, занимаются специалисты – гематологи. Но наиболее часто встречающимися заболеваниями, протекающими с развитием геморрагического синдрома (гемофилия, болезнь Виллебранда, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит, ДВС – синдромы) наряду с гематологами, приходится заниматься врачам самых различных специальностей. Учитывая тот факт, что геморрагический синдром может быть проявлением самых различных соматических заболеваний, мы посчитали необходимым изложить в книге данные о наиболее часто встречающихся геморрагических диатезах.

Знакомство врача с пациентом начинается со сбора анамнеза и объективного осмотра больного. На основании клинико–анамнестических данных складывается предварительное впечатление о нозологии и составляется план дифференциальной диагностики. На основании клинико–анамнестического исследования пациента с патологией гемостаза клиницист должен определить, какой тип кровоточивости имеет место в данном случае и в зависимости от этого составить план лабораторно – инструментальных диагностических мероприятий. Данный методологический подход, начинающийся с определения типа кровоточивости у пациента, мы посчитали целесообразным использовать при написании данной книги.

Гемофилия известна с давних пор. Талмуд (II век до нашей эры) сообщает о гибели мальчиков от потери крови после ритуального обрезания. Гемофилией страдали многие потомки мужского пола английской королевы Виктории, праправнуком которой был и Российский царевич Алексей. Открытие антигемофильных и других факторов свертывания завершилось разработкой теории и схемы каскада свертывания крови. Возникла необходимость в получении факторов VIII и IX в концентрированной форме. Со временем методы получения факторов свертывания постоянно совершенствовались с целью более полной очистки, инактивации вирусов и повышения в их удельной концентрации антигемофильных факторов. Возможности широкого использования вначале криопреципитата, а затем высокоочищенных вирусбезопасных концентратов VIII и IX факторов перевели гемофилию из чисто гематологической проблемы в ортопедическую. Наличие современных концентратов VIII и IX факторов дает возможность проведения экстренных оперативных вмешательств этим пациентам в любом хирургическом стационаре. Использование коммерческих препаратов недостающего фактора свертывания способствовало возможности профилактического лечения больных гемофилиями А и В. Таким образом, ведением больного гемофилией в настоящее время приходится заниматься не только гематологу, но и ортопеду а также врачам ряда других специальностей.

Патология тромбоцитарно – сосудистого гемостаза очень обширна и разнообразна. Помимо первичной гематологической патологии (аутоиммунная тромбоцитопеническая

пурпура, врожденные тромбоцитопатии и др.), может иметь место множество симптоматических тромбоцитопений и приобретенных тромбоцитопатий, сопровождающих многие негематологические заболевания и проводимую медикаментозную терапию. Об этом надо знать клиницистам всех специальностей, чтобы не ошибиться в диагностике и выработать правильную лечебную тактику.

В. Г. Лычев эпитафией к своей монографии «Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови» взял слова академика А. И. Воробьева: «Каждый человек встречается с ДВС – синдромом как минимум дважды: когда рождается и когда умирает». Действительно ДВС – синдром настолько распространенная патология, что каждый клиницист встречается с ним за свою практику неоднократно. Современные достижения в области диагностики и лечения ДВС – синдрома позволили значительно снизить летальность при этой тяжелой патологии. В то же время успех в лечении больных с ДВС-синдромом во многом определяется быстротой и своевременностью его диагностики и незамедлительным началом соответствующей адекватной терапии.

Применение варфарина и других антикоагулянтов непрямого действия для профилактики тромбообразования у больных с нарушениями сердечного ритма и другой сосудистой патологией, гематогенными тромбофилиями значительно улучшило качество жизни и увеличило ее продолжительность у данной когорты пациентов. Однако при широком использовании варфарина врачи часто стали встречаться с повышенной кровоточивостью, обусловленной его передозировкой. Учитывая широкое применение варфарина врачами многих специальностей, особое внимание в монографии уделено профилактике, диагностике и лечению коагулопатий, обусловленных передозировкой не прямых антикоагулянтов.

Геморрагический васкулит – болезнь из группы системных васкулитов, протекающая с поражением микроциркуляторного русла и характерными изменениями кожи, суставов, почек и желудочно-кишечного тракта. Несмотря на распространенность и давнюю изученность проблемы, дифференциальный диагноз геморрагических высыпаний при этом заболевании часто вызывает определенные трудности.

Геморрагические лихорадки с почечным синдромом являются природно-очаговой инфекцией. Врачи, не встречавшиеся ранее с данной патологией, часто испытывают большие диагностические затруднения. Геморрагическим лихорадкам в монографии посвящена отдельная глава, особенно подчеркнуты особенности Дальневосточной геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

В монографии подробно представлена информация о заболеваниях сопровождающихся ангиоматозным типом кровоточивости. Болезнь Рендю-Ослера – это редкая, но очень тяжелая патология. Профузные кровотечения, возникающие из дефекта в сосудистой стенке, могут привести к анемизации больного и к летальному исходу. Авторы подробно останавливаются на разборе данной патологии, в том числе трудных для диагностики ее локальных форм.

Последнее десятилетие характеризовалось появлением на Российской фармацевтическом рынке высокоэффективных препаратов гемостатического действия. Вопросам лечения этими препаратами больных с патологией гемостаза авторы уделили особое место. Отдельная глава посвящена универсальному препарату для остановки кровотечения любой этиологии – рекомбинантному активированному фактору VII. Обобщены, как большой опыт использования оригинального препарата НовоСевен, так и опыт применения отечественного дженерика Коагил-VII.

Книга иллюстрирована разборами клинических случаев из личной практики авторов. Подчеркнуты особенности и трудности диагностики редких геморрагических заболеваний и синдромов. Уточнены возможности современных методов лечения геморрагических диатезов.

Книга предназначена для врачей гематологов, терапевтов, педиатров, специалистов общей врачебной практики, а также для студентов лечебного и педиатрического факультетов медицинских ВУЗов.

ГЛАВА I.

ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза филогенетически предназначена для остановки кровотечения при травме и обеспечения жидкого состояния крови при сохранении биологической целостности сосудистой стенки (Момот А.П., 2011). Различают два основных механизма остановки кровотечения при повреждении сосудов, которые в зависимости от условий могут функционировать одновременно, с преобладанием одного из механизмов:

1. *Первичный, или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз*, обусловленный спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов. При этом образуется так называемый «белый тромб», т.е. тромб с преобладанием тромбоцитов. Первичный гемостаз называют иногда также временным, имея в виду, что он может обеспечить остановку кровотечения, но не всегда и не полностью. Кроме того, цепь гемостатических реакций не заканчивается образованием «тромбоцитарной пробки». То есть, первичный гемостаз является лишь первым этапом в остановке кровотечения. Этот процесс начинается в первые секунды после повреждения и играет ведущую роль в остановке кровотечения из капилляров, мелких артериол и венул.

2. *Вторичный, или коагуляционный гемостаз* - свертывание крови. Он обеспечивает плотную закупорку поврежденного участка сосуда фибриновым сгустком – это так называемый «красный тромб», т.к. образовавшаяся фибриновая сетка включает в себя клетки крови эритроциты. Одновременно с первичным (сосудисто-тромбоцитарным) гемостазом развивается вторичный (коагуляционный), который обеспечивает остановку кровотечения из тех сосудов, для которых недостаточно образования тромбоцитарного тромба. Тромбоцитарная пробка не выдерживает высокого давления крови и при уменьшении реакции рефлекторного спазма может вымываться. На смену ей формируется настоящий тромб. Свертывание крови – это сложный ферментный процесс, в котором участвует ряд протеолитических ферментов, а также неферментные белковые и фосфолипидные компоненты, резко ускоряющие и усиливающие активацию и действие ферментов.

В конечном итоге ключевым этапом свертывающей системы крови является превращение фибриногена в волокна фибрина под действием тромбина. Любой сгусток, который образуется в сосудах, в том числе в артериях, является тромбоцитарно-фибриновым. Завершающий этап работы системы гемостаза – фибринолиз. Система фибринолиза разрушает фибриновый сгусток по мере того, как поврежденный сосуд восстанавливается, и необходимость в наличии сгустка пропадает.

Сложный и устойчивый дисбаланс при взаимодействии клеточных и ферментативных участников процесса гемостаза у больных с различными заболеваниями является причиной развития как геморрагических, так и тромботических осложнений, зачастую опасных для жизни.

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Роль сосудистой стенки в осуществлении гемостаза.

Стенка кровеносных сосудов вследствие своих анатомических (рис. 1) и физиологических особенностей способна противостоять не только давлению крови, но и умеренным местным воздействиям, препятствуя возникновению геморрагического синдрома. Это свойство зависит от полноценности эндотелия и особенностей субэндотелиального слоя.

Эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в сохранении жидкого состояния циркулирующей крови. Это определяется следующими его функциями:

- Отрицательным зарядом эндоваскулярных мембран клеток и высоким содержанием в них кислых мукополисахаридов.
- Содержанием в мембране эндотелиальных клеток особого гликопротеина-тромбомодулина, связывающего и инактивирующего тромбин, комплекс тромбина и тромбомодулина вызывает активацию антикоагулянтной системы протеинов С и S.
- Продукцией под влиянием мембранной фосфолипазы и ферментной тромбоксан-синтетазы мощного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов простогландина I₂ (простациклина)
- Продукцией ингибитора внешнего пути свертывания крови (ИВПС или ТЕFI), т.е. комплекса «тканевой фактор (ТФ) + факторы VII а /Ха»
- Продукцией тканевого активатора плазминогена (профибринолизина) – ТПА

Но повреждение эндотелия и, в частности оголение субэндотелия, способствует активации свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза вследствие:

- контактной активации коллагеном и другими компонентами субэндотелия тромбоцитов (адгезия) и свертывания крови (активация фактора XII);
- секреции мощного активатора адгезии тромбоцитов к субэндотелию (к коллагену) – фактора Виллебранда;
- продукции стимулятора агрегации тромбоцитов – циклического простогландина – тромбоксана А₂ путем активации в мембране эндотелиальных клеток фосфолипазы А₂ и фермента тромбоксан-синтетазы, в результате чего в зоне повреждения сосудов начинают преобладать эффекты тромбоксана над действием его антагониста - простоциклина;
- продукции и высвобождения тканевого тромбопластина или тканевого фактора (ТФ) – главного активатора основного механизма свертывания крови;
- продукции ингибиторов тканевого активатора плазминогена PAI-1 и PAI-2.

Субэндотелий состоит из богатого кислыми гликозаминогликанами межучасточного вещества и коллагена. При повреждении эндотелия обнажается суб-

эндотелий, который вызывает интенсивную активацию и адгезию к нему тромбоцитов, а также локальную активацию свёртывания крови. Эта активация реализуется при участии крупномолекулярных гликопротеинов, в первую очередь фактора Виллебранда, а также фибронектина и фибриногена.



Рис. 1. Строение сосудистой стенки. Электронограмма. Увеличение 23000. Заливка в аралдит-эпон. Окраска уранилацетат, цитрат свинца.

1. Просвет сосуда. 2. Эндотелий. 3. Базальная мембрана. 4. Коллагеновые волокна. 5. фибробласты.

Роль тромбоцитов в осуществлении гемостаза

Тромбоциты (от греческого $\theta\rho\acute{o}\mu\beta\omicron\varsigma$, «сгусток» и $\kappa\acute{\upsilon}\tau\omicron\varsigma$, «клетка») – это небольшие (2-4 мкм диаметром) дискообразные безъядерные клеточные фрагменты, циркулирующие в кровотоке, чутко реагирующие на повреждения сосуда и играющие критически важную роль в гемостазе и тромбозе (рис.2). Тромбоциты образуются при фрагментации своих предшественников мегакариоцитов (рис.3,4) в костном мозге. Из одного мегакариоцита образуется от 5 до 10 тысяч тромбоцитов. Средняя продолжительность жизни тромбоцита составляет 5-9 дней. Старые тромбоциты разрушаются в процессе фагоцитоза в селезенке и клетками Купфера в печени.

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется в основном следующими их функциями: 1) ангиотрофической; 2) способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции vasoактивных веществ – адреналина, норадреналина, серотонина, и др.; 3) адгезивно – агрегационной; 4) участием в свёртывании крови, 5) участием в репарации тканей.

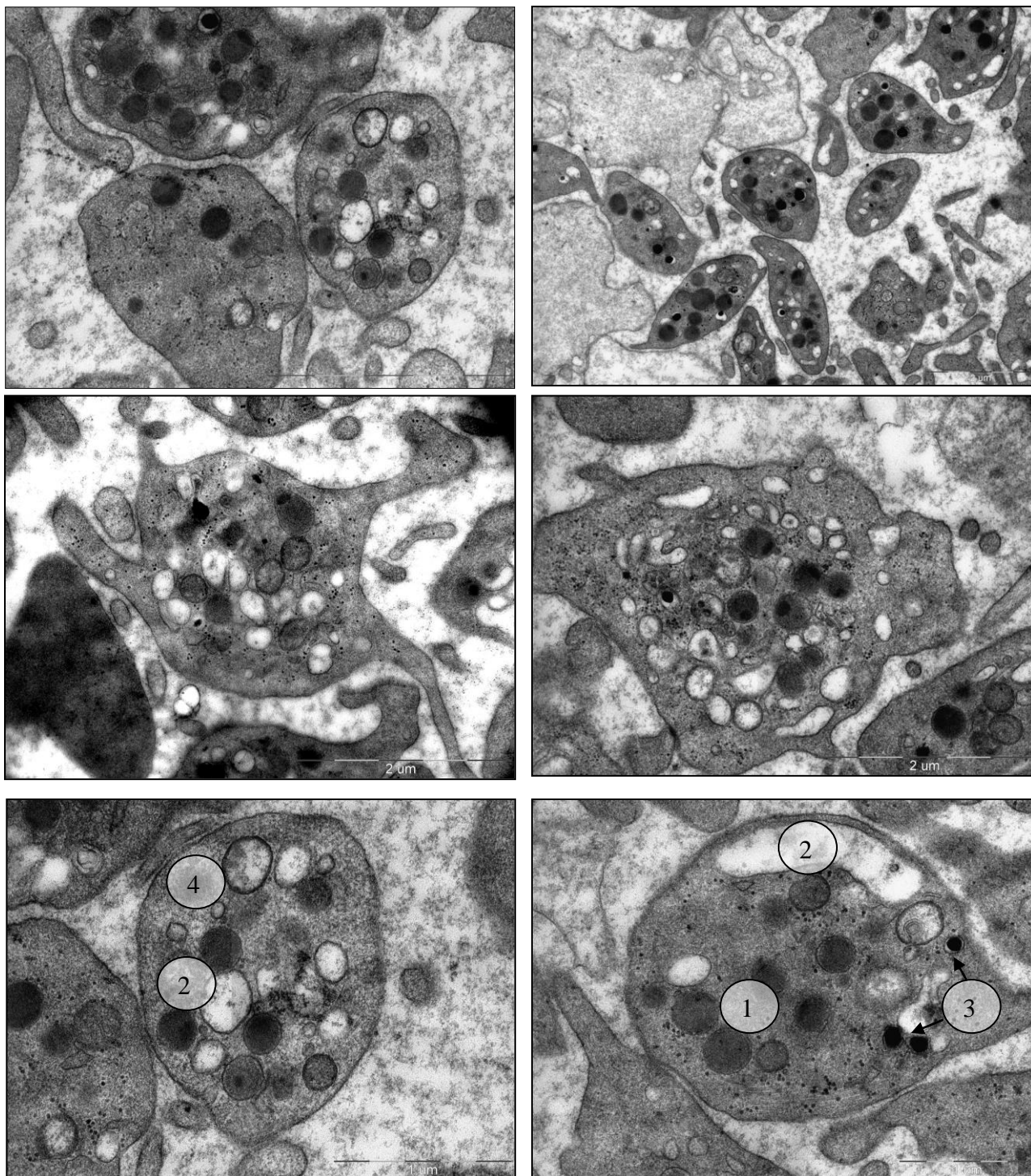


Рис.2 . Тромбоциты в периферической крови. Электронограмма.

Окраска уранилацетат, цитрат свинца. Увеличение 25000.

1. Альфа-гранулы. 2. Открытая система канальцев.

3. Гранулы серотонина. 4. Митохондрии

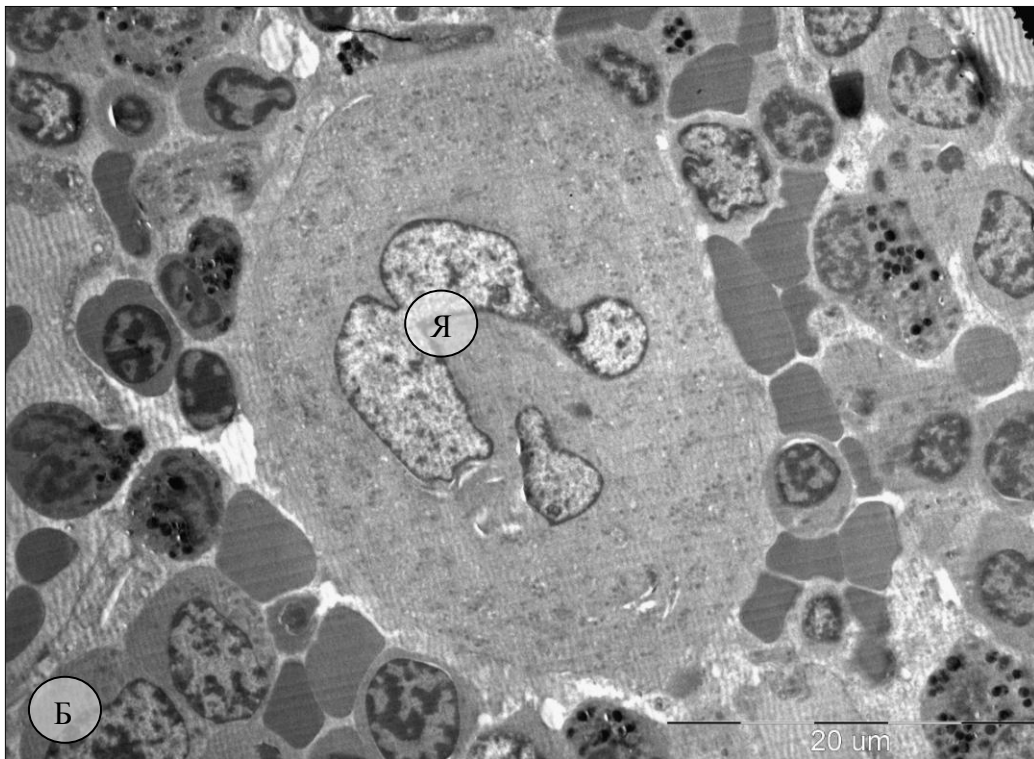
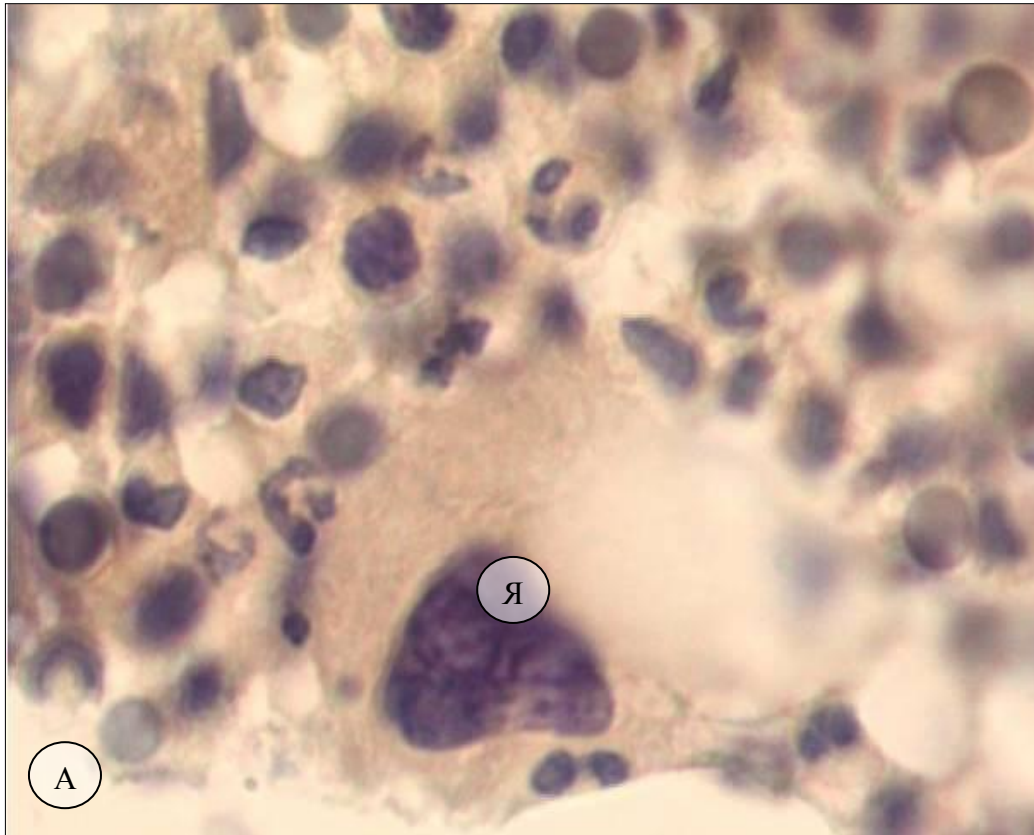


Рис. 3. Мегакариоциты в костном мозге.
А – материал трепанобиопсии подвздошной кости.
Б – Я – ядро. Электронограмма. Окраска уранилацетат, цитрат свинца.

Ангиотрофическая функция тромбоцитов. Клетки эндотелия сосудов, в норме противостоящие диапедезному пропитыванию эритроцитов, не могут получать необходимых веществ непосредственно из плазмы. Тромбоциты яв-

ляются физиологическими «кормильцами» эндотелия, они периодически смыкаются с эндотелиальными клетками и «изливают» в них свое содержимое.

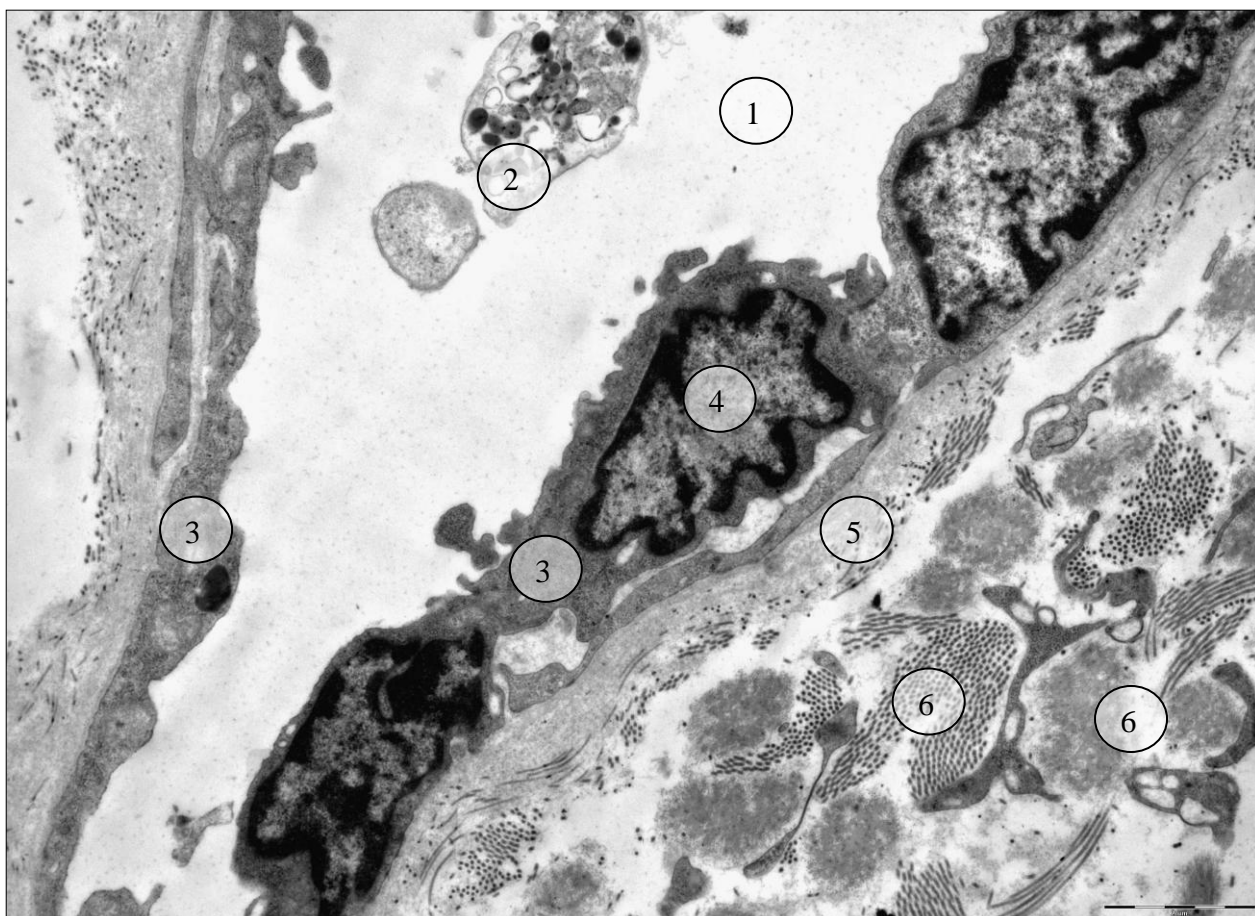


Рис. 4. Клетки эндотелия сосудов и тромбоциты в просвете сосуда Электронограмма. Окраска уранилацетат, цитрат свинца. Ув. 15000.

1. Просвет сосуда. 2. Тромбоцит. 3. Эндотелий. 4 Ядро. 5. Базальная мембрана. 6. Коллагеновые волокна. 7. Эластические волокна.

Ангиоспастическая функция – поддержание спазма поврежденных сосудов благодаря образованию серотонина, катехоламинов, В-тромбомодулина.

Адгезивно-агрегационная функция – участие в первичном гемостазе путем образования тромбоцитарной пробки или белого тромба (рис. 2).

Гемостатические факторы тромбоцитов приведены в таблице 1.

Репаративная функция – ростовые факторы тромбоцитов стимулируют дифференцировку и миграцию гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов и таким образом участвуют в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, в реакции отторжения трансплантата, развитии опухолевых метастазов.

Формирование первичного тромба проходит в четыре этапа, обеспечиваемых тромбоцитами:

- **адгезия тромбоцитов (platelet adhesion)** – это прилипание тромбоцитов к компонентам субэндотелия (в частности, к коллагену) или к чужеродной поверхности (например, к стеклу, бисеру). При этом происходит изменение заряда

(с "-" на "+") клеток эндотелия поврежденного сосуда (это уменьшает взаимное отталкивание тромбоцитов, которые заряжены "-" и эндотелиоцитов). Продолжительность этой фазы составляет 1-3 секунды. Адгезия тромбоцитов к субэндотелию поврежденных кровеносных сосудов обеспечивается взаимодействием прежде всего трех его компонентов: специфических рецепторов мембран тромбоцитов (гликопротеина Iв, IIб, IIIа), коллагена и фактора Виллебранда. Именно фактор Виллебранда и некоторые другие белки (такие как тромбоспондин, фибронектин), участвующие в процессе адгезии кровяных пластинок, образуют своеобразные мостики между коллагеном субэндотелия сосудов и рецепторами (I в) тромбоцитов.

- **активация (*platelet activation*) и дегрануляция (реакция освобождения – *platelet release reaction*) тромбоцитов.** Активация тромбоцитов приводит к изменению традиционно дисковидной формы тромбоцитов на сферическую, образованию у них отростков (псевдоподий) и адгезии тромбоцитов к структурам субэндотелия, в частности к коллагену. Результатом активации кровяных пластинок является их начальная агрегация и высвобождение из них ряда активных веществ, служащих сильными стимуляторами тромбоцитов (АДФ, серотонина, адреналина, нестабильных простагландинов, тромбоксана А₂, тромбоцитарного фактора и др.). Несколько позже секретуются гранулы, содержащие лизосомальные ферменты.

- **агрегация тромбоцитов (*platelet aggregation*)** – склеивание (слипание) тромбоцитов между собой под действием специфических стимуляторов.

Различают агрегацию обратимую и необратимую.

Обратимая агрегация – это скопление тромбоцитов у места повреждения и склеивание их между собой. Агрегация начинается почти одновременно с адгезией и обусловлена выделением поврежденной стенкой сосуда, а также тромбоцитами и эритроцитами биологически активных веществ (прежде всего АТФ и АДФ). В результате этого образуется рыхлая тромбоцитарная пробка, которая проницаема для плазмы крови.

Необратимая агрегация – это агрегация кровяных пластинок, при которой они теряют свою структурность и сливаются в гомогенную массу, образуя пробку, непроницаемую для плазмы крови. Эта реакция происходит под действием тромбина, разрушающего мембрану тромбоцитов, что ведет к выходу из них биологически активных веществ: серотонина, гистамина, ферментов и факторов свертывания крови. Их выделение способствует вторичному спазму сосудов. Освобождение 3 тромбоцитарного фактора дает начало образованию тромбоцитарной протромбиназы, т. е. включению механизма коагуляционного гемостаза. На агрегатах тромбоцитов образуется небольшое количество нитей фибрина, в сетях которого задерживаются форменные элементы крови.

В регуляции тромбоцитарного гемостаза важную роль играют производные арахидоновой кислоты, освобождаемой из мембранных фосфолипидов тромбоцитов и сосудистой стенки вследствие активации фосфолипаз. Под влиянием циклооксигеназы образуются простагландины, из них в тромбоцитах под воздействием тромбоксан-синтетазы образуется чрезвычайно мощный агреги-

рующий агент – тромбоксан- A_2 . Продолжительность жизни тромбоксана, простаглицина и других простагландинов несколько минут, но их значение в регуляции и патологии гемостаза весьма велико. Этот механизм является триггерным в реализации адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Для осуществления этой функции кровяных пластинок необходим ряд плазменных кофакторов агрегации – ионы кальция и магния, фибриноген, альбумин и два белковых кофактора, обозначаемых как агрегонины А и В, фосфолипидный кофактор и др. В то же время парапротеины, криоглобулины и продукты фибринолиза ингибируют агрегацию тромбоцитов.

В последующем происходит *ретракция тромбоцитарного тромба* – его уплотнение и закрепление в поврежденных сосудах за счет сокращения актомиозиноподобного (содержит субъединицы А и М, сходные с актином и миозином) белка тромбоцитов – тромбостенина (АТФ-зависимый процесс), что обеспечивает отжим и уплотнение тромба.

В результате описанных процессов образуется нестойкий, рыхлый белый тромбоцитарный тромб, который может обеспечить остановку кровотечения из сосудов микроциркуляторного русла, но без дальнейшего участия коагуляционного звена гемостаза он не в состоянии обеспечить полноценную остановку кровотечения из крупных сосудов с большой линейной скоростью движения крови или с высоким давлением – там он разрушается из-за недостаточной механической прочности.

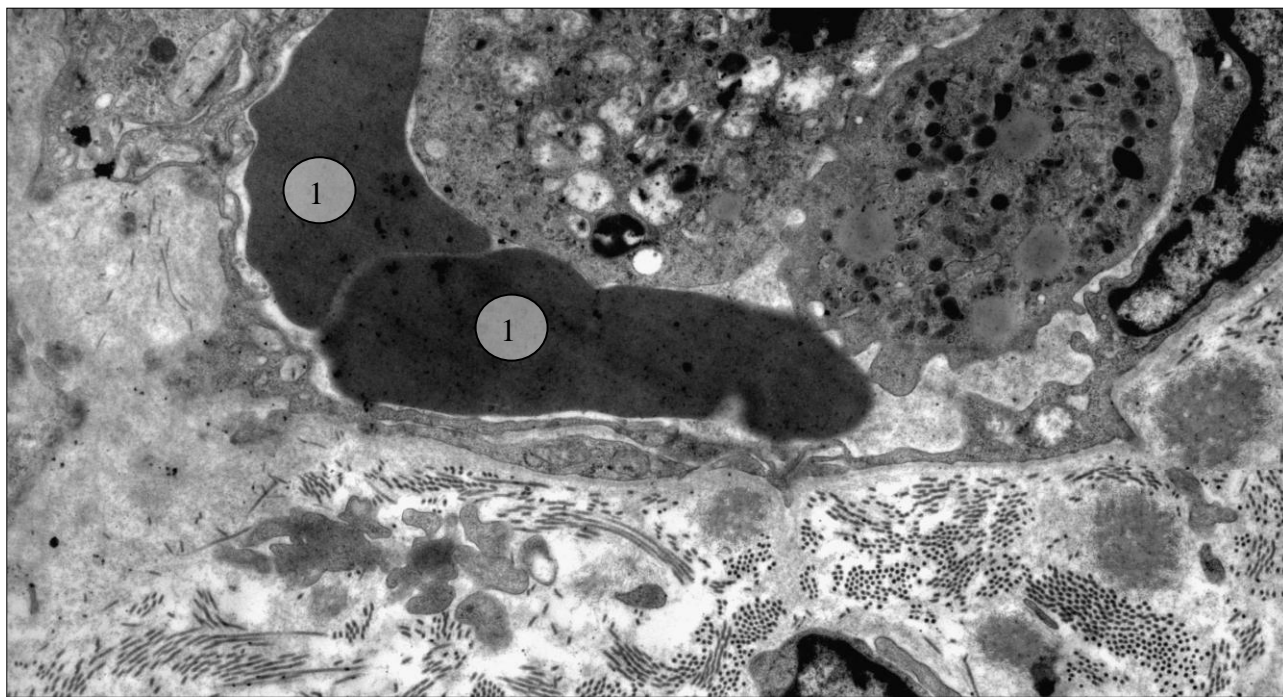


Рис.5. Тромб в просвете кровеносного сосуда. Электронограмма. Окраска уранилацетат, цитрат свинца. Ув. 20000. 1. Эритроциты.

Схематично сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представлен на рисунке 6.

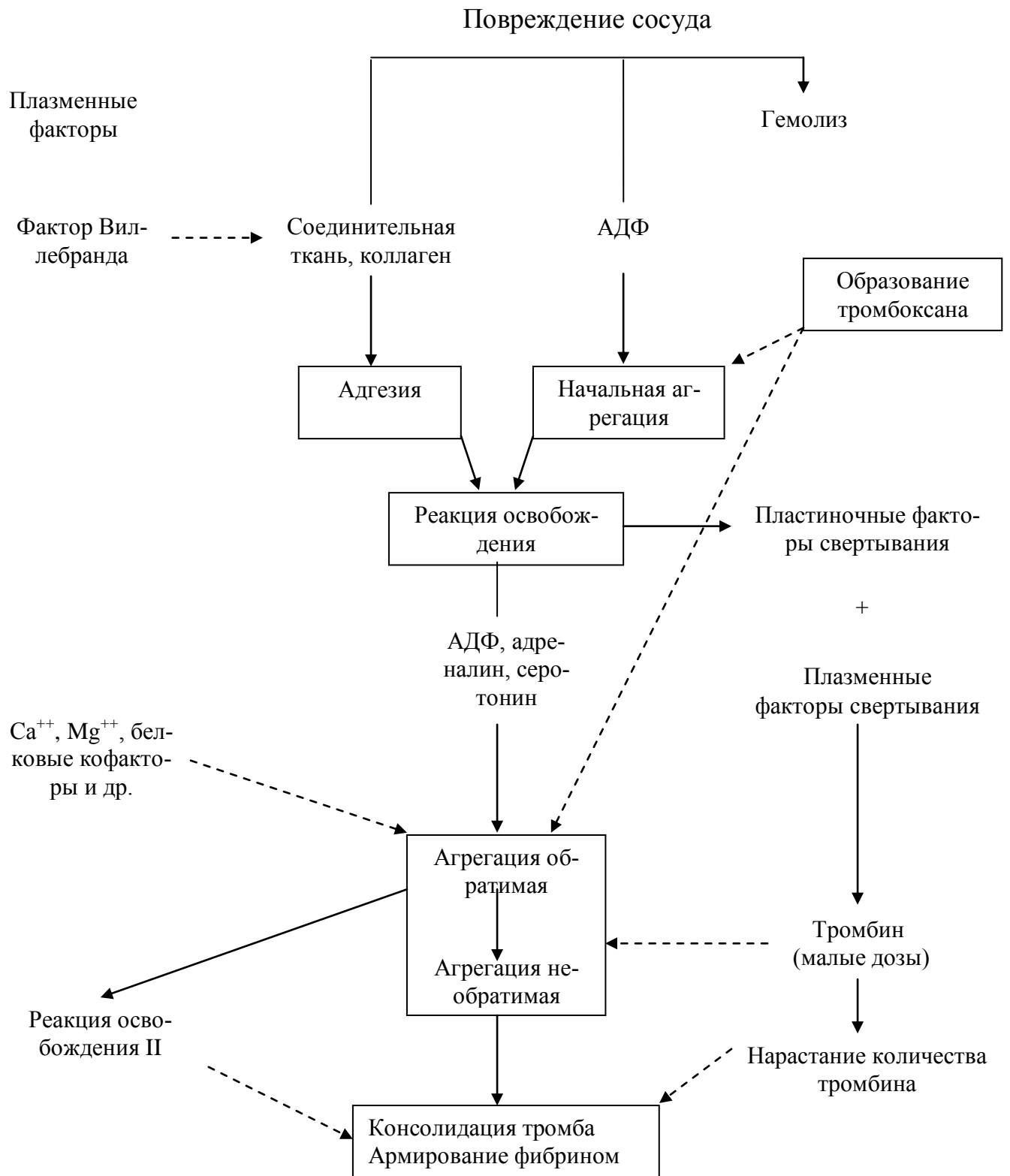


Рис. 6. Схема тромбоцитарно - сосудистого гемостаза.

Гемостатические факторы тромбоцитов (по В. П. Балуде и др., 1980, 1995)

Фактор	Характеристика
1	Ускоряет превращение протромбина в тромбин
2	Ускоряет превращение фибриногена в фибрин
3	Мембранный или фосфолипидный компонент, участвует в образовании протромбиназы (3-й пластиночный фактор)
4	Антигепариновый
-	Тромбоцитарный фибриноген
-	Антифибринолитический фактор
-	Активатор фибринолиза, действие которого выявляется при активации лизиса сгустков стрептокиназой или урокиназой
-	Тромбостенин – тромбоцитарный актомиозин, обеспечивает движение и сократительную способность тромбоцитов, ретракцию кровяного сгустка
-	АДФ – эндогенный фактор агрегации
-	Серотонин – сосудосуживающий фактор, стимулятор агрегации
-	Фибринстабилизирующий фактор – тромбоцитарная фибриназа или трансглутаминаза
-	Тромбоксан – производное арахидоновой кислоты, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

Номенклатура и характеристика основных плазменных факторов свертывания представлены в таблице 2. Факторы свёртывания крови – это группа веществ, содержащихся в плазме крови и тромбоцитах и обеспечивающих свертывание крови. Большинство факторов свёртывания – белки. К факторам свёртывания относятся также ионы кальция и некоторые низкомолекулярные органические вещества. В норме белковые факторы свёртывания крови находятся в плазме в неактивном состоянии. Если фактор активируется, то к его обозначению добавляют букву «а». Международный комитет по гемостазу и тромбозу присвоил арабскую нумерацию тромбоцитарным и римскую – плазменным факторам. Всего выделяют 13 плазменных факторов и 22 тромбоцитарных.

На основании изучения функции и взаимодействия отдельных факторов свертывания крови в 1964 году была предложена «каскадная» модель процесса свертывания крови. Были выделены два различных механизма начального этапа свертывания крови – внутренний и внешний (рис. 7). Использование такого рода схем свертывания оказалось удобным для правильного толкования комплекса лабораторных тестов, применяющихся при диагностике различных геморагических диатезов коагуляционного генеза. Однако соотношение механизмов свертывания *in vivo* оказалось более сложным и неоднозначным. Выяснилось, что внешний и внутренний механизмы свертывания не изолированы друг от друга, а тесно взаимодействуют. Схема взаимодействия основного и добавочного механизмов теназной активности при активации свертывания крови изображена на рис. 8.

По современным представлениям, в самом простом виде процесс свёртывания крови может быть разделён на три фазы:

1. **фаза активации** включает комплекс последовательных реакций, приводящих к образованию протромбиназы и переходу протромбина в тромбин;
2. **фаза коагуляции** – образование фибрина из фибриногена;
3. **фаза ретракции** – образование плотного фибринового сгустка.

Вследствие разрушения тканевых клеток и активации тромбоцитов высвобождаются белки фосфолиппротеины, которые вместе с плазменными факторами Xa и Va , а также ионами Ca^{2+} образуют ферментный комплекс, который активирует протромбин. Если процесс свёртывания начинается под действием фосфолиппротеинов, выделяемых из клеток повреждённых сосудов или соединительной ткани, речь идёт о внешней системе свёртывания крови (внешний путь активации свертывания, или путь тканевого фактора). Основными компонентами этого пути являются 2 белка: фактор VIIa и тканевый фактор, комплекс этих 2 белков называют также комплексом внешней теназы. Если же инициация происходит под влиянием факторов свёртывания, присутствующих в плазме, используют термин «внутренняя система свёртывания». Комплекс факторов IXa и VIIIa, формирующийся на поверхности активированных тромбоцитов, называют внутренней теназой. Таким образом, фактор X может активироваться как комплексом VIIa–TF (внешняя теназа), так и комплексом IXa–VIIIa (внутренняя теназа). Внешняя и внутренняя системы свертывания крови дополняют друг друга.

В процессе адгезии форма тромбоцитов меняется – они становятся округлыми клетками с шиповидными отростками. Под влиянием АДФ (частично выделяется из повреждённых клеток) и адреналина способность тромбоцитов к агрегации повышается. При этом из них выделяются серотонин, катехоламины и ряд других веществ. Под их влиянием происходит сужение просвета повреждённых сосудов, возникает функциональная ишемия. В конечном итоге сосуды перекрываются массой тромбоцитов, прилипших к краям коллагеновых волокон по краям раны.

На этой стадии гемостаза под действием тканевого тромбопластина образуется тромбин. Именно он инициирует необратимую агрегацию тромбоцитов. Реагируя со специфическими рецепторами в мембране тромбоцитов, тромбин вызывает фосфорилирование внутриклеточных белков и высвобождение ионов Ca^{2+} . При наличии в крови ионов кальция под действием тромбина происходит полимеризация растворимого фибриногена и образование бесструктурной сети волокон нерастворимого фибрина. Начиная с этого момента в этих нитях начинают фильтроваться форменные элементы крови, создавая дополнительную жёсткость всей системе, и через некоторое время образуя тромбоцитарно-фибриновый сгусток (физиологический тромб), который закупоривает место разрыва, с одной стороны, предотвращая потерю крови, а с другой – блокируя поступление в кровь внешних веществ и микроорганизмов.

Таблица 2.

**Международная номенклатура плазменных факторов свертывания крови
(по В. П. Балуде и др., 1980)**

Фактор	Наименование	Краткая характеристика
I	Фибриноген	Образуется в печени, белок преципитирует при 56 – 60 °С, стабилен при хранении плазмы, свертывается тромбином, отсутствует в сыворотке. Время полужизни (ВПЖ) в кровяном русле реципиентов с дефицитом фибриногена 4 – 6 дней
II	Протромбин	Образуется в печени, гликопротеин, К-витаминзависим, термостабилен, сохраняется в плазме при хранении. Отсутствует в сыворотке, трансформируется в активный фермент под влиянием фактора Ха. ВПЖ 3 – 4 дня
III	Тканевой тромбопластин	Липопротеин, при взаимодействии с фактором VII активирует фактор X (протромбиназу)
IV	Ионы кальция	Участвуют в активации ряда факторов свертывания крови, включаясь в состав их комплексов (кроме комплекса факторов XII + XI, контактная активация которых происходит и в декальцинированной плазме)
V	Проакцелерин, AC – глобулин, лабильный фактор	Образуется в печени, К-витаминзависим, термолабилен, малостоек при хранении плазмы, не обладает ферментными свойствами, но в комплексе с фактором Ха ускоряет в 1000 раз превращение протромбина в тромбин. ВПЖ 15 – 24 ч
VII	Проконвертин, сывороточный ускоритель превращения протромбина, стабильный фактор	Образуется в печени, К-витаминзависим, термолабилен, сохраняется в сыворотке, стабилен при хранении плазмы. ВПЖ 4 – 6 ч
VIII	Антигемофильный глобулин	Место синтеза точно не установлено. Белок, образующий комплексную молекулу с фактором Виллебранда. При хранении плазмы быстро инактивируется, в сыворотке отсутствует. Ферментным действием не обладает, резко усиливает влияние фактора IX на фактор X. ВПЖ 12 -18 ч.
IX	Плазменный тромбопластиновый компонент, фактор Кристмаса	Образуется в печени, К-витаминзависим, присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется, термостабилен. ВПЖ 18 – 30 ч
X	Фактор Стюарта – Прауэра	Образуется в печени, гликопротеин, К-витаминзависим, присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется, термостабилен. ВПЖ 48 – 60 ч
XI	Плазменный предшественник тромбопластина	Место синтеза не установлено, глобулин, инактивируется при 56°С, сохраняется в плазме и сыворотке, подвержен контактной и ферментной активации, активируется и сорбируется каолином и целлитом. ВПЖ 60 ч.
XII	Фактор Хагемана, контактный Фактор	Место синтеза не установлено. Сиалогликопротеин, стабилен при 56°С, сохраняется в плазме и сыворотке, подвержен контактной и ферментной активации, адсорбируется каолином и целлитом. ВПЖ 60 ч.
XIII	Фибринстабилизирующий фактор, фибриназа	Место синтеза неизвестно. Глобулин, термолабилен, стабилен при хранении плазмы, в сыворотке отсутствует. ВПЖ 3 – 4 дня.

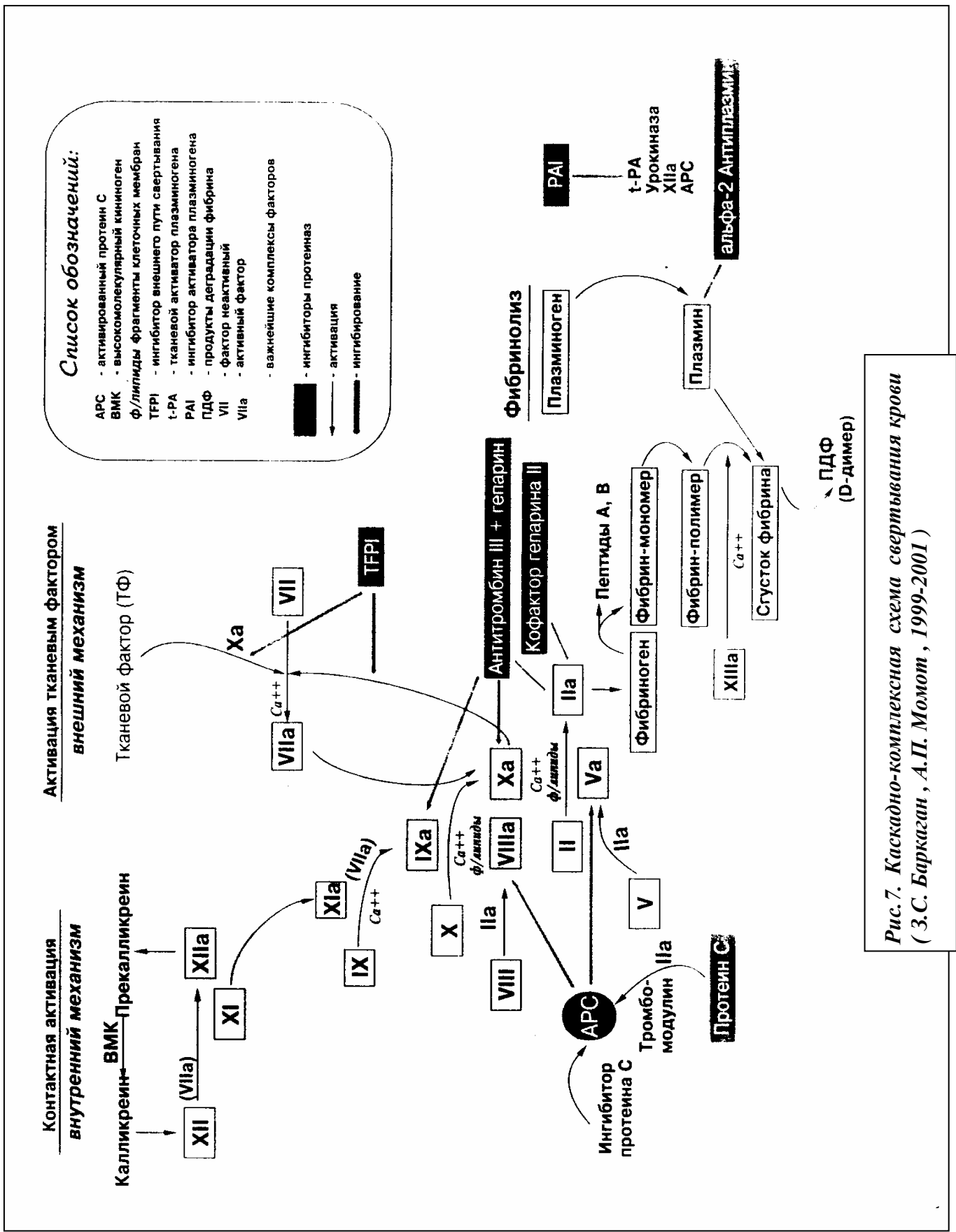
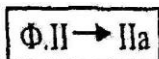
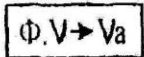
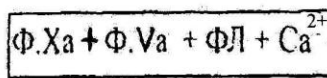
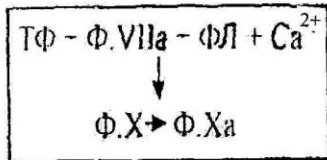


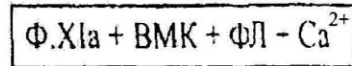
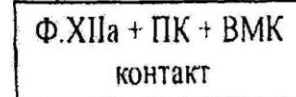
Рис.7. Каскадно-комплексная схема свертывания крови (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 1999-2001)

Основной путь

Пусковая киназа



Добавочный путь



Внутренняя теназа

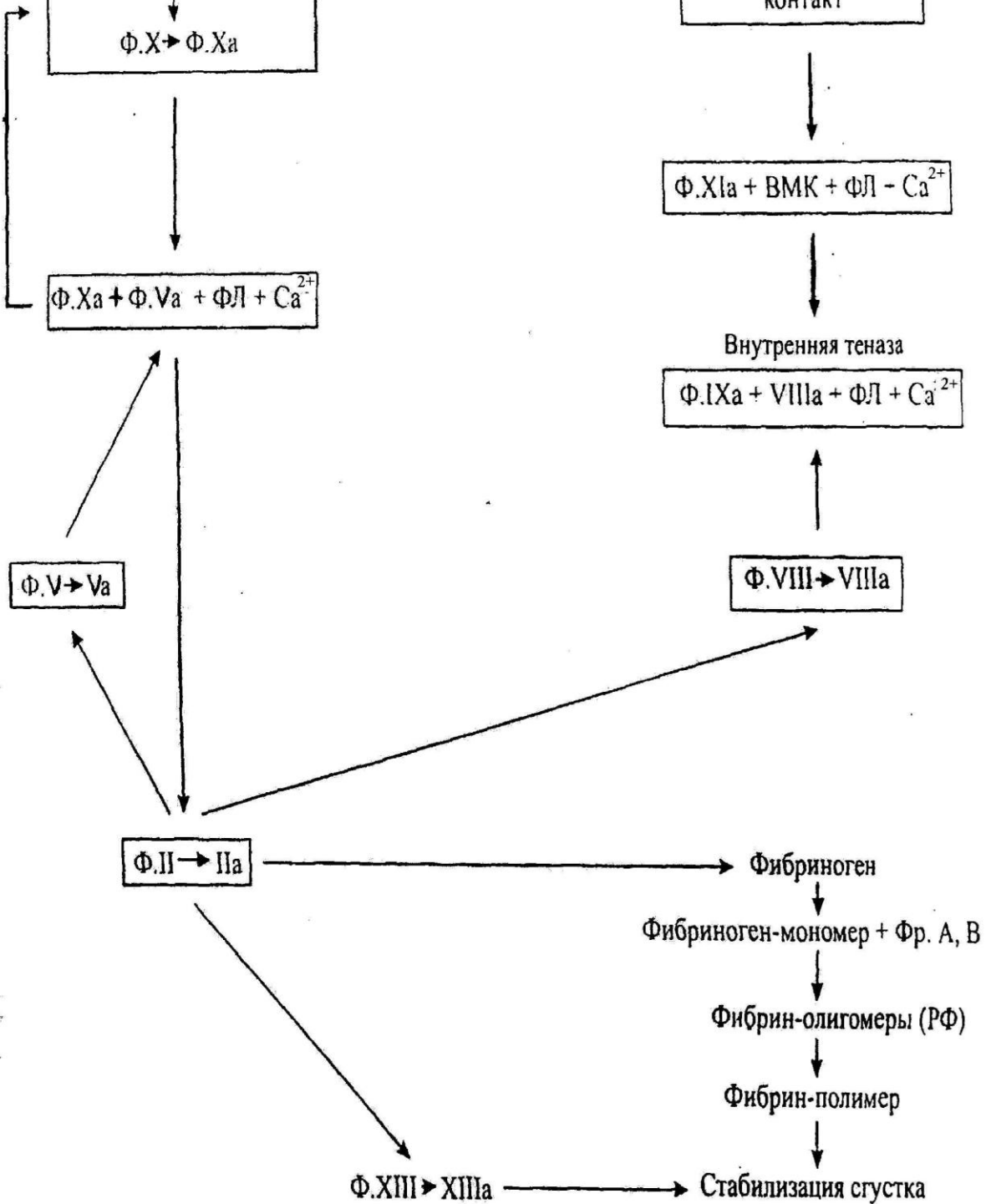
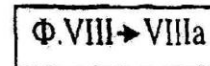
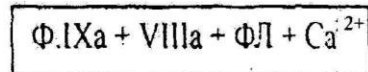


Рис. 8 Схема взаимодействия основного и добавочного механизмов теназной активности при активации свертывания крови

СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА

Термин «фибринолиз» происходит от «фибрин» и греческого lysis (разложение, растворение). Он представляет процесс растворения тромбов и сгустков крови. Фибринолиз - это неотъемлемая часть системы гемостаза, всегда сопровождающая процесс свертывания крови и культивирующаяся факторами, которые принимают участие в данном процессе. Является важной защитной реакцией организма, предотвращает закупорку кровеносных сосудов сгустками фибрина и способствует реканализации сосудов после остановки кровотока.

Включает в себя расщепление фибрина под воздействием плазмина, присутствующего в плазме крови, в виде неактивного предшественника – плазминогена, который активируется одновременно с началом процесса свертывания крови.

Фибринолиз, как и процесс свертывания крови, протекает по внешнему или внутреннему механизму. Внешний путь активации осуществляется при неотъемлемом участии тканевых активаторов, синтезирующихся преимущественно в эндотелии сосудов. К данным активаторам относят тканевой активатор плазминогена (ТАП) и урокиназу.

Внутренний механизм активации осуществляется благодаря плазменным активаторам и активаторам форменных элементов крови. Внутренний механизм активации разделяют на Хагеман-зависимый и Хагеман-независимый. Хагеман-зависимый фибринолиз происходит под влиянием фактора XIIa свертывания крови, калликрейна, которые вызывают превращение плазминогена в плазмин. Хагеман-независимый фибринолиз происходит наиболее быстро. Его основным назначением является очищение сосудистого русла от нестабилизированного фибрина, который образуется в процессе внутрисосудистого свертывания крови.

Фибринолитическая активность крови во многом определяется именно соотношением ингибиторов и активаторов процесса фибринолиза. В плазме крови находятся также ингибиторы фибринолиза, подавляющие его. Одним из важнейших таких ингибиторов является α_2 -антиплазмин, который вызывает связывание плазмина, трипсина, калликрейна, урокиназы, тканевого активатора плазминогена, таким образом препятствуя процессу фибринолиза на его ранних и на поздних стадиях. Сильным ингибитором плазмина является также α_1 -протеазный ингибитор. Кроме того фибринолиз тормозится альфа₂-макроглобулином, C₁-протеазным ингибитором и целым рядом ингибиторов активатора плазминогена, вырабатываемых в эндотелии, а также фибробластами, макрофагами и моноцитами.

Между процессами свертывания крови и фибринолизом в организме поддерживается равновесие. Усиление фибринолиза обусловлено повышением тонуса симпатической нервной системы и поступлением в кровь адреналина и норадреналина. Это вызывает активацию фактора Хагемана, что запускает внешний и внутренний механизмы продукции протромбиназы, а также стиму-

лирует Хагеман-зависимый фибринолиз. Из эндотелия тоже происходит выделение тканевого активатора плазминогена и урокиназы, стимулирующих процесс фибринолиза.

При повышении тонуса парасимпатической нервной системы также наблюдается ускорение свертывания крови и стимуляция процесса фибринолиза.

Основным эфферентным регулятором процессов свертывания крови и фибринолиза является сосудистая стенка.

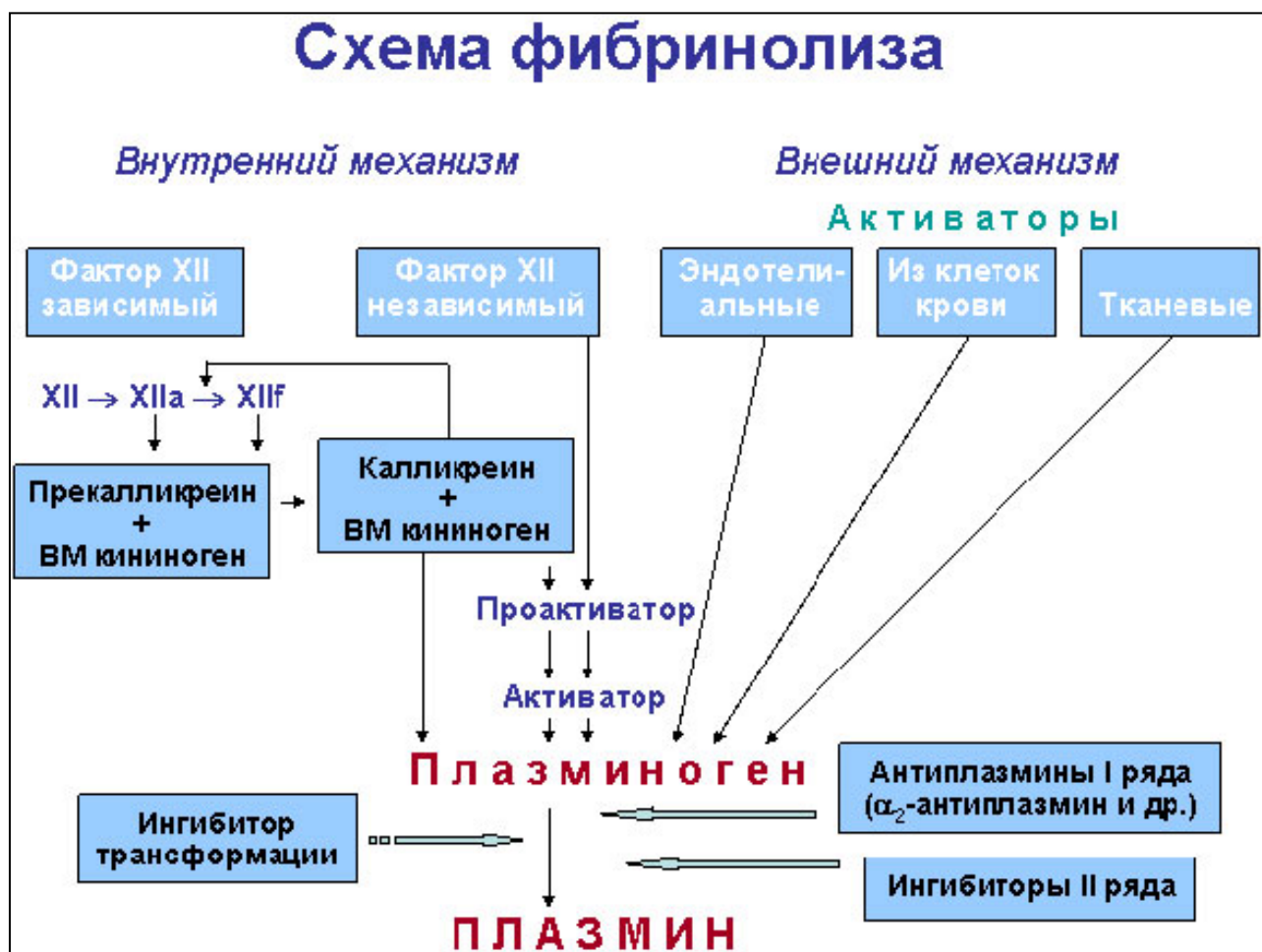


Рис. 9. Схема фибринолиза (по З.С. Баркагану, 2005)

ГЛАВА II. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНОГО ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ПАТОЛОГИЮ ГЕМОСТАЗА

При обследовании больных с патологией гемостаза врач в первую очередь собирает анамнез и изучает клинические проявления заболевания. После этого он составляет план обследования больного, который и приводит к постановке окончательного диагноза. Проявления кровоточивости при различных геморрагических заболеваниях и синдромах неоднородны. Изучение этих проявлений и их особенностей оказывает врачу большую помощь в проведении дифференциально – диагностического поиска. Недоучет клинических данных и анамнеза значительно затрудняет работу клинициста.

Собирая анамнез у больного с геморрагическим синдромом необходимо: 1) получить сведения о возможном наличии кровоточивости у родственников больного; 2) выяснить, не страдает ли больной, каким либо заболеванием, которое может вызвать геморрагический синдром (заболевания печени, системные заболевания соединительной ткани, заболевания почек, злокачественные новообразования, тиреотоксикоз, алкоголизм, и т.д.); 3) особое внимание нужно уделить тому, какие лекарственные препараты принимает больной (геморрагический синдром может иметь место при передозировке антикоагулянтов, дезагрегантов, сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных средств, β -блокаторов, антибиотиков, транквилизаторов, нитрофуранов и т.д.).

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.

При объективном исследовании необходимо определить тип кровоточивости. З.С. Баркаган (1988, 2005 гг.) выделяет пять типов кровоточивости:

1. Гематомный тип характеризуется появлением даже после очень небольших ушибов напряженных, крайне болезненных кровоизлияний в ткани, в полости суставов, под фасции и апоневрозы, в забрюшинное пространство и область живота. В детском возрасте первые проявления кровоточивости могут возникать при прорезывании зубов, парентеральном введении вакцин. Для этих больных характерны длительные и обильные кровотечения после хирургических вмешательств, возникающие отсроченно, через 30-120 минут после операции, рецидивирующие кровотечения из лунок после удаления зубов и т.д. Рецидивирующие гемартрозы, кровоизлияния в мышцы и развитие контрактур приводят к ортопедической инвалидизации больных. Крупные суставы деформированы, их контуры сглажены, подвижность часто ограничена, мышцы ко-

нечностей в большей или меньшей степени атрофированы. Походка часто нарушена, бывает хромота, больные пользуются палками, костылями, колясками. Гематомы могут разрушать хрящевую и костную ткань, создавая на рентгенограмме картину, напоминающую костную опухоль (псевдоопухоль). Легко возникают гематомы в местах инъекций, особенно внутримышечных. Петехиальной кровоточивости нет, манжеточная и баночная проба отрицательны. Пробы на длительность кровотечения (Дьюка и др.) нормальны или почти нормальны. Гематомный синдром часто сочетается с профузными спонтанными, посттравматическими и послеоперационными кровотечениями (почечными, желудочно-кишечными и др.). Этот тип кровоточивости характерен для ряда тяжелых нарушений коагуляционного гемостаза, наиболее частым из которых является гемофилия.

2. Микроциркуляторный (петехиально-пятнистый, синячковый) тип кровоточивости характеризуется легким появлением петехий (пятна на коже 1 – 2 мм, обусловленные капиллярным кровоизлиянием) и практически безболезненных синяков (экхимозов) на коже конечностей и туловища, реже в области шеи и лица, а также склонностью к меноррагиям, носовым кровотечениям, гематурии. Возможны кровоизлияния в конъюнктивы, глазное дно, головной мозг, желудочно-кишечные кровотечения. Геморрагии легко провоцируются травмированием микрососудов – трением одежды, мытьем в бане, сжатием конечности манжетой (при измерении артериального давления) или резинками от чулок, а также подкожными инъекциями, легкими ушибами. Пробы на ломкость микрососудов (щипка, укола, манжетная, баночная) в большинстве случаев положительны, время кровотечения часто (не обязательно) удлинено.

Тяжесть этого типа кровоточивости может быть от очень малой, когда больных беспокоит лишь «пятнистость» кожи, заставляющая даже летом закрывать одеждой руки и ноги, отказываться от посещения пляжей и бассейнов, до выраженной с развитием железодефицитной анемии и снижением трудоспособности. Особенно мучительны профузные маточные кровотечения, иногда требующие экстирпации матки, а также кровоизлияния в сетчатку глаза с потерей зрения, упорно повторяющиеся носовые и желудочные кровотечения, кровоизлияния в мозг и его оболочки.

Гематом, гемартрозов и других поражений опорно-двигательного аппарата, отсроченных послеоперационных кровотечений практически не бывает. Спонтанные геморрагии при АИТП связаны в большей степени с нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов. Клетки эндотелия сосудов, в норме противостоящие диапедезному пропитыванию эритроцитов, не могут получать необходимых веществ непосредственно из плазмы. Тромбоциты являются физиологическими «кормильцами» эндотелия, они периодически смыкаются с эндотелиальными клетками и «изливают» в них свое содержимое. Если эндотелиальные клетки лишаются тромбоцитарной «подкормки», то они быстро подвергаются дистрофии и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты. Встретив на своем пути ядро атрофированной эндотелиальной клетки, эритроцит либо отжимает его в сторону, либо ломает его надвое. Про-

цесс диапедеза эритроцитов совершается в течение нескольких минут с большой энергией. Вышедшие из капилляров эритроциты образуют спонтанные мелкие кровоизлияния. Таким образом, кровоточивость при тромбоцитопении связана, как с повышенной ломкостью микрососудов, так и с их повышенной проницаемостью для эритроцитов.

Кровоточивость петехиально-пятнистого типа сопровождает патологию тромбоцитарно-сосудистого гемостаза – тромбоцитопении и дисфункции тромбоцитов (тромбоцитопатии), а также ряд наследственных и вторичных гипо- и дисфибриногенемий, умеренный дефицит факторов V, VII, X, II и XIII (более глубокий дефицит факторов VII и XIII дает кровоточивость смешанного типа) (Баркаган З.С., 1988).

3. Смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип. Преобладают микроциркуляторные геморрагии, но на них периодически наслаиваются кровоизлияния гематомного характера, обильные спонтанные и послеоперационные кровотечения, большие кровопотери в родах, меноррагии. Этот тип кровоточивости обуславливает сочетание признаков двух выше описанных видов геморрагического синдрома, но имеет ряд качественных отличий. От гематомного он отличается очень редким и нетяжелым поражением суставов, преобладанием гематом в подкожной и забрюшинной клетчатке, в брыжейке, субсерозе кишечника (иногда с развитием его непроходимости) и внутренних органах. От петехиально-пятнистого типа рассматриваемая форма отличается обширностью кровоподтеков, уплотнением кожи в местах геморрагического пропитывания. Эти кровоподтеки занимают как бы промежуточное положение между синяками и гематомами. В других местах выявляются обычные петехии и синячки. При детальном изучении анамнеза в случае кровоточивости смешанного типа почти всегда мелкие геморрагии (петехии и синячки, особенно на месте инъекции, а также повторяющиеся необильные носовые кровотечения) предшествуют появлению гематом. Гематомы чаще немногочисленны, но могут быть очень обширны, приводить к тяжелой анемии. Геморрагический синдром может дебютировать также профузными маточными, желудочно-кишечными, почечными и носовыми кровотечениями. Кровоточивость смешанного типа наблюдается при тяжелых формах болезни Виллебранда и синдроме Виллебранда-Юргенса, для которых характерно нарушение как в тромбоцитарном, так и в коагуляционном звене системы гемостаза, при тяжелых формах дефицитов факторов VII и XIII, а также при ряде широко распространенных приобретенных (вторичных) геморрагических диатезов, связанных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, поражениями печени и дефицитом витамина K (механическая желтуха, кишечные дисбактериозы), при передозировке антикоагулянтов и препаратов фибринолитического действия.

4. Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости характеризуется симметричными воспалительно-геморрагическими высыпаниями на коже конечностей и нижней части туловища. При этом четко обнаруживается воспалительная основа этих геморрагий, синюшно-коричневая пигментация вокруг них. Элементы сыпи могут сливаться друг с другом, изъязвляться, покрываться ко-

рочками. Возможны субсерозные кровоизлияния в кишечник, имитирующие аппендицит, гематурия. Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости объединяет геморрагии, обусловленные воспалительными изменениями в микрососудах и периваскулярной ткани. Эти изменения чаще обусловлены иммунным поражением сосудов (геморрагический микротромбоваскулит Шенлейна-Геноха, узловатая эритема и др.) или инфекциями (геморрагические лихорадки, вирусные и септические микроваскулиты). Геморрагии возникают на фоне местных экссудативно-воспалительных изменений, в связи с чем элементы сыпи слегка возвышаются над уровнем кожи, уплотнены, нередко окружены ободком пигментированной инфильтрации, в некоторых случаях некротизируются, покрываются корочками. Гистологическое исследование подтверждает микротромбоваскулит с фибриноидноклеточной периваскулярной инфильтрацией. Элементы сыпи при ряде форм претерпевают медленное обратное развитие, с длительным сохранением пигментации и остаточной инфильтрации. Часто процесс сопровождается другими иммунными, аллергическими или инфекционно-токсическими проявлениями: эритемой, крапивницей, отеком Квинке, лихорадкой, артралгиями, ревматоидным синдромом, поражением почек, кишечника и легких, увеличением селезенки. По всем этим признакам кровоточивость васкулитно-пурпурного типа легко отличить от других форм геморрагического синдрома.

5. Ангиоматозный тип кровоточивости обычно связан с генетически обусловленной или вторичной телеангиэктазией, при которой выявляются мелкие ангиомы в виде сосудистых узелков, петель, или «паучков» на различных участках кожи или губах, деснах, слизистой оболочке носа. Такие же ангиомы могут быть и на других слизистых оболочках. Они могут давать рецидивирующие, подчас весьма обильные и анемизирующие кровотечения, причем нередко повторно кровоточит преимущественно одна ноздря. Реже бывают рецидивирующие кровотечения из телеангиоэктазий в желудке, кишечнике, мочевыводящих путях, легких. Эти кровотечения трудно поддаются лечению и представляют угрозу для жизни больного. Ангиоматозный тип бывает при сосудистых дисплазиях наследственного или приобретенного генеза – телеангиэктазии (болезни Рендю-Ослера, Луи-Бар и др., вторичные формы при циррозах печени) и микроангиоматозах. При кровоточивости ангиоматозного типа лабораторное исследование не выявляет первичных нарушений системы гемостаза. Исключения составляют лишь редкие формы семейного геморрагического ангиоматоза с тромбоцитопенией, гигантские гемангиомы Казабаха-Мерритта с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления и постагональная микроангиодисплазия с тромбоцитопенией.

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 противосвертывающей систем гемостаза.

Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза включает в себя определение ломкости микрососудов с помощью пробы манжеточной компрессии, пробы щипка, баночной пробы и т.д., определение времени кровотечения из микрососудов (пробы Дьюка, Квика, Айви, Борхгревика), подсчет количества тромбоцитов в крови, определение их размеров и структуры, адгезивно-агрегационной функции, определение антитромбоцитарных антител.

При диагностике патологии тромбоцитарно-сосудистого гемостаза исследуют сосудистый компонент, для этого проводят так называемые *капиллярные пробы*.

1. *Проба щипка*. Врач собирает над ключицей кожу и делает щипок. В норме изменений кожи не происходит ни сразу после щипка, ни в течение суток. При снижении резистентности капилляров на месте щипка появляются петехии или кровоподтеки, особенно через 24 часа.

2. *Проба жгута или манжеточная проба*. Отступив 2 см книзу от локтевого сгиба, очерчивают на внутренней поверхности предплечья круг диаметром 5см. На плечо накладывают манжету тонометра, соединяют с манометром и поддерживают давление на уровне 90–100мм рт. ст. в течение 5 мин. Затем манжету снимают и ждут восстановления кровотока в руке в течение 5мин., после чего подсчитывают количество петехий в очерченном круге. В норме число петехий не более 10. Проба считается слабоположительной при наличии 10–20 петехий, положительной – 20–30 петехий, резко положительной – более 30 петехий. Количество петехий более 10 свидетельствует о снижении резистентности стенки капилляров, что может быть связано с нарушением функционального состояния тромбоцитов, снижением их количества и ангиотрофической функции, а также с повышением проницаемости капилляров при различных патологических процессах (васкулиты, вазопатии).

3. *Баночная проба* основана на определении резистентности капилляров по отношению к отрицательному давлению, получаемому с помощью приставляемой к поверхности груди или предплечья присасывающей банки, соединенной с манометром. Положительной проба считается при появлении многочисленных петехий. Единичные петехии (до 10), как и отсутствие петехий, расценивается как отрицательный результат пробы.

К наиболее значимым методам лабораторного исследования тромбоцитарно-сосудистого гемостаза относят следующие.

1. Классическая *проба Дьюка* – нижний валик мочки уха после легкого ее согревания прокалывается на глубину 3,5 – 4 мм. Время кровотечения при таком исследовании в норме не превышает 4 мин, а капли крови на фильтровальной бумаге сравнительно невелики и начинают быстро уменьшаться примерно начиная с 1 - 1,5 мин после прокола. При выраженных тромбоцитопениях (менее 20 в 1 л) и тяжелых дисфункциях тромбоцитов время кровотечения увеличивается до 20 - 40 мин, пятна крови становятся значительно большими и длительно не уменьшаются либо волнообразно, то уменьшаются, то вновь увели-

чиваются. Проба Дьюка недостаточно чувствительна, у 2/3 больных с тромбоцитопатиями она дает нормальные результаты.

2. Более чувствительны пробы, в которых время кровотечения исследуется на фоне искусственно созданного венозного стаза, для чего на плечо накладывается манжета от аппарата для измерения артериального давления и в течение всего исследования поддерживается давление, равное 5,3 кПа (40 мм рт. ст.). На фоне такого стаза в *пробе Борхгревинка-Ваалера* на ладонной поверхности верхней трети предплечья наносятся скарификатором поперечные насечки глубиной 1 мм и длиной 8—10 мм (норма времени кровотечения – до 10 мин), а в пробе Айви с соавт. в той же области предплечья наносится ланцетом для взятия крови из пальца три поперечных прокола глубиной 3 мм (норма времени кровотечения – до 7 мин).

3. На фоне такого же венозного стаза выполняется *исследование по А.С. Шитиковой*, при котором в концевую фалангу пальца наносится укол глубиной 3 мм, после чего кончик пальца погружается в стаканчик с 5 мл изотонического раствора хлорида натрия и учитывается время кровотечения в проходящем свете (если раствор очень интенсивно окрашивается кровью, то для дальнейшего наблюдения палец перемещается в другой такой стаканчик). Количество потерянной крови определяется по приросту объема жидкости в стаканчиках (норма времени кровотечения – до 4 мин, объема потерянной крови – от 0,01 до 0,4 мл).

4. В *тесте по Г.Н. Сушкевичу* объем теряемой крови определяется по окраске раствора аммиака (0,04 %), в который погружаются бумажки с пятнами крови, путем колориметрирования на медицинском колориметре.

Показания тестов на длительность кровотечения, отклоняющиеся от нормы, свидетельствуют о выраженном нарушении тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, однако при нормальных результатах этих проб не исключается наличие нерезко выраженных тромбоцитопатий.

5. *Подсчет количества тромбоцитов в крови (в счетной камере Горяева при фазовом контрасте или с подкраской либо с помощью счетчиков частиц)* – важнейший способ диагностики тромбоцитопений и тромбоцитопатий, протекающих с постоянным или периодическим уменьшением количества этих клеток (аномалии Бернара-Суллье, Мея-Хегглина и др.).

6. *Подсчет количества тромбоцитов по Фонию* - метод определения количества тромбоцитов в крови путем микроскопии мазка крови, фиксированного 14% раствором сульфата магния, при которой одновременно подсчитывают тромбоциты и эритроциты и вычисляют их отношение (в промилле).

Подсчет числа тромбоцитов также подсказывает, можно ли проводить их дальнейшее функциональное исследование и каким способом оно должно быть выполнено (с предварительным концентрированием тромбоцитов или без него, фотометрически или микроскопически и т. д.).

7. *Изучение размеров тромбоцитов в мазке (тромбоцитометрия)* позволяет составить предварительное суждение о разных популяциях этих клеток в крови исследуемого и получить информацию о ряде их аномалий, а также о

насыщении тромбоцитов гранулами. При некоторых тромбоцитопатиях (синдроме Вискотта-Олдрича) в крови преобладают очень малые тромбоциты (до 2 мкм в диаметре), при других – гигантские формы (аномалии Бернара-Сулье, Мея-Хегглина) – до 8 мкм и более. При ряде тромбоцитопатий эти клетки бедны гранулами, при других – нарушена централизация гранул при распластывании тромбоцитов на стекле, что свидетельствует о нарушении реакции освобождения гранул и содержащихся в них веществ, необходимых для осуществления гемостаза. Все эти свойства, а также способность тромбоцитов к распластыванию и образованию отростков, оценка структуры этих клеток могут быть изучены с помощью обычной и сканирующей электронной микроскопии, а также с помощью интерференционной оптики по Номарскому.

8. *Ретракция кровяного сгустка* закономерно нарушается при выраженной тромбоцитопении (менее 30 – 40 в 1 л) и при некоторых формах качественной неполноценности тромбоцитов, чаще всего – при тромбоцитоастении Гланцманна, уремической тромбоцитопатии и др.

9. *Исследование адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов* – важнейшее звено лабораторной диагностики большинства тромбоцитопатий. В настоящее время разработан ряд легко выполнимых и общедоступных методов исследования, включающий визуальную, микроскопическую и аппаратную (агрегометры, микрофильтры и др.) регистрацию этой функции.

10. *Методы ретенции тромбоцитов на стекле (или фильтрах)*. Проводится подсчет тромбоцитов в венозной крови до и после пропускания ее с определенной скоростью через стандартную колонку со стеклянными шариками или через косичку из стекловолокна; по убыли тромбоцитов из крови судят о степени их адгезивности.

Более доступен, хотя и несколько менее точен, метод определения числа тромбоцитов в крови до и после контакта ее в течение определенного срока с внутренней поверхностью колбы, вращающейся с определенной скоростью. Более точны методы определения задержки тромбоцитов на миллипорных фильтрах (диаметр пор – 15 - 20 мкм). При этих тестах оценка может проводиться по нарастанию градиента давления выше и ниже фильтра (закупорка пор тромбоцитами и их агрегатами ведет к увеличению этого показателя).

11. *Методы исследования агрегационной функции тромбоцитов. Гемолизат-агрегационный тест* основан на способности гемолизата отмытых эритроцитов, исследуемого в разведении 10^{-2} и 10^{-6} , вызывать при помешивании агрегацию в его же плазме, одержащей большое количество тромбоцитов (соотношение объемов цитратной плазмы и гемолизата — 1,0:0,2). Учитываются время появления агрегации (норма при высокой концентрации гемолизата – 11 - 17 с, при низкой – 40 - 54 с) и ее выраженность. Динамика процесса и его интенсивность могут оцениваться также фотометрически (медицинский колориметр, зеленый светофильтр, помешивание) и на агрегографе любой конструкции.

При графической регистрации процесса использование высокого разведения гемолизата (10^{-6}) позволяет получить двухволновую агрегатограмму, в

которой вторая волна связана с выходом из тромбоцитов эндогенных стимуляторов агрегации – АДФ, катехоламинов, тромбоксана и др. Эта вторая волна характеризует реакцию освобождения, ее не наблюдается при отсутствии в тромбоцитах плотных гранул (болезни пула хранения) или при нарушении реакции освобождения (аспириноподобный синдром и др.).

Гемолизат-агрегационный тест доступен для выполнения в любой лаборатории, не требует никаких специальных реактивов.

12. *Визуальный микрометод определения агрегации тромбоцитов.* Сущность его состоит в том, что полученная в условиях силиконирования венозная кровь стабилизируется двойным объемом 3,8 % цитрата натрия (соотношение 2,4:0,6 мл), ее центрифугируют 6 мин при 100 об/мин, после чего полученную богатую тромбоцитами плазму наносят по 0,02 мл на предметные стекла и смешивают с таким же объемом агрегирующих агентов — АДФ, тромбином, коллагеном, норадреналином или ристомицином. Конечные концентрации агрегирующих агентов в исследуемой плазме крови должны составлять:

- АДФ $0,5 \cdot 10^{-4}$ ммоль/л;
- норадреналина - 0,015%;
- тромбина - 0,125 ед/мл (концентрация коллагена подбирается опытным путем).

Возможно испытание как более низких, так и более высоких концентраций агрегирующих агентов. Подбор их концентрации может варьировать в зависимости от неодинаковой активности препаратов различного производства и при разной активности образцов, в связи с чем необходима предварительная подгонка концентрации каждого агента на нормальной плазме. Смесь богатой тромбоцитами плазмы крови агрегирующего агента перемешивается покачиванием предметного стекла, на темном фоне с помощью лупы регистрируется время появления агрегатов в виде «снежной бури». При оценке результатов учитывается число тромбоцитов в плазме. Так, время АДФ-агрегации, возрастает с 27 - 37 с при 400 в 1 л тромбоцитов до 62 – 75 с при 50 в 1 л, а тромбин-агрегации – соответственно с 40 – 52 до 79 – 106 с.

13. *Графическая регистрация процесса агрегации.* Графическая регистрация процесса агрегации под влиянием тех же агрегирующих агентов – весьма информативный метод функционального исследования тромбоцитов. Выполняется на агрегографах или агрегометрах. При графической регистрации определяют не только время наступления агрегации, но и ее интенсивность (по величине отклонения кривой и площади агрегатограммы), наличие первой и второй волны агрегации – при использовании малых концентраций адреналина и АДФ (вторая волна характеризует реакцию освобождения), а также патологической дезагрегации.

14. Весьма важным является *визуальное или графическое исследование агрегации тромбоцитов под влиянием ристомицина.* Нарушается этот вид агрегации (конечная концентрация ристомицина 0,8—1,0 мг/мл) при одном из

наиболее распространенных геморрагических диатезов – болезни Виллебранда, а также при аномалии тромбоцитов Бернара-Сулье и при некоторых приобретенных видах угнетения синтеза фактора Виллебранда (уремия, иммунная ингибиция его и т. д.).

15. При обследовании больных с тромбоцитопатиями, тромбоэмболиями или с повышенной склонностью к тромбозу и ишемии в число основных методов включаются *тесты, отражающие спонтанную агрегацию тромбоцитов*, т. е. возникающую в цельной крови или в плазме крови без добавления агрегирующих агентов. Для выявления этого феномена при микроскопии мазка крови обращается внимание на соотношение числа отдельно лежащих тромбоцитов и их агрегатов, состоящих из 3 – 5 тромбоцитов и более. Этот феномен лучше выявляется при просмотре осадка, полученного при интенсивном центрифугировании богатой тромбоцитами плазмы (20 – 30 мин при 6000 об/мин), стабилизированной цитратом или ЭДТА-цитратным раствором. Однако более стабильные результаты дают следующие методы определения спонтанной агрегации.

Метод Wu-Ноак основан на том, что кровь из вены набирается в две пробирки, в одной из которых содержится раствор ЭДТА, а в другой – смесь такого же раствора ЭДТА с 4 % раствором формалина. После перемешивания содержимое пробирок отстаивается 30 мин при комнатной температуре. Во время отстаивания агрегаты оседают, а отдельные тромбоциты остаются в надосадочном слое. После отстаивания подсчитывается число тромбоцитов в надосадочном слое в каждой из пробирок. В норме разница в количестве тромбоцитов в содержимом обеих пробирок не превышает 10—15 %, при повышенной спонтанной агрегации она возрастает.

По методу Н. И. Тарасовой (1984) убыль тромбоцитов из цельной цитратной крови в агрегаты учитывается после 3-минутного взбалтывания ее на встряхивателе АБУ-1 со скоростью 90 - 100 раз в 1 мин. В пробирку с 0,5 мл крови, подвергавшейся встряхиванию, вводится 1 мл 1 % раствора формалина в изотоническом растворе хлорида натрия. Вторая пробирка с контролем не подвергается встряхиванию, и в содержащуюся в ней кровь того же исследуемого через 3 мин также вводится раствор формалина. Кровь в обеих пробирках отстаивается 30 мин, после чего в надосадочном слое подсчитывается число тромбоцитов. В норме разница в количестве тромбоцитов не превышает 20 %, при повышенной склонности к агрегации она возрастает. В случаях выявления нарушений при применении основных тестов, характеризующих тромбоцитарный гемостаз, выполняют дополнительные специальные исследования.

При необходимости проводят исследование количества мегакариоцитов в миелограмме и трепанате костного мозга с изучением морфологии этих клеток, электронно-микроскопическое изучение ультраструктуры тромбоцитов, определение антитромбоцитарных антител путем иммунофлюоресцентного исследования в суспензии тромбоцитов иммуноглобулина, связанного с этими клетками - метод Диксона, определение продолжительности жизни меченых

аутологичных тромбоцитов, количественное определение содержания в плазме крови до и после агрегации тромбоцитарных факторов, определение маркеров неполноценности эндотелия и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и другие специфические методы исследования.

Тесты коагуляционного звена системы гемостаза, которые используются в лаборатории на данный момент, можно разделить на два вида. Первый – «локальные» тесты, результаты которых позволяют охарактеризовать состояние отдельных факторов или звеньев каскадной реакции. В их число входят рутинные, ежедневно используемые тесты, такие как активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, D-димер, антитромбин III, протеин С, фактор VIII, концентрация и активность некоторых других факторов.

Второй вид – «глобальные» коагулогические тесты, результаты которых позволяют оценить работу системы гемостаза в целом – тромбоэластография/метрия, тест генерации тромбина и тромбодинамика.

«Локальные» тесты фиксируют изменения активности/концентрации отдельных факторов свертывания, но при этом не могут охарактеризовать, насколько эти локальные изменения повлияли (или не повлияли) на общую способность плазмы больного к образованию сгустка. «Глобальные» тесты могут дать в руки врача интегральную картину совокупных изменений, произошедших со свертывающей системой крови больного, но не способны охарактеризовать отдельные факторы коагуляционного каскада.

Таким образом, «локальные» и «глобальные» тесты дополняют друг друга, и искусство врача заключается в одновременном использовании сильных сторон и возможностей как тех, так и других. Далее приводим наиболее важные показатели коагулограммы.

1. *Определение времени свертывания крови.* Удлинение времени свертывания свидетельствует о значительных сдвигах в системе гемокоагуляции и чаще указывает на: выраженную недостаточность факторов, участвующих во внутреннем механизме коагуляции; дефицит протромбина; дефицит фибриногена; наличие в крови ингибиторов свертывания, в частности гепарина.

2. *Определение активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени – АЧТВ (АПТВ).* Уменьшение АЧТВ свидетельствует о гиперкоагуляции и склонности к тромбозам, увеличение – о гипокоагуляции крови. АЧТВ чрезвычайно чувствительно к дефициту плазменных факторов свертывания, участвующих во внутреннем механизме свертывания (факторы XII, XI, IX, VIII) и не зависит от дефицита тромбоцитов или их функциональной недостаточности (в связи с добавлением кефалина). АЧТВ удлиняется также при наличии в крови ингибиторов свертывания (гепарина) и может быть использован как чувствительный тест для контроля за лечением гепарином.

3. *Определение времени рекальцификации стабилизированной крови (плазмы).* Удлинение времени рекальцификации может быть обусловлено: недостаточностью большинства плазменных факторов свертывания (кроме фак-

торов VII и XIII), дефицитом тромбоцитарного фактора III (при выраженной тромбоцитопении или нарушении реакции высвобождения), избыточным содержанием в плазме ингибиторов свертывания (гепарина), наличием ДВС-синдрома.

4. *Протромбиновое время (протромбиновый индекс)*. Удлинение протромбинового времени (уменьшение протромбинового индекса) интегрально отражает недостаточность плазменных факторов, участвующих во внешнем механизме свертывания и в активации протромбина (VII, X, V), а также на конечных этапах коагуляции (I и II). Наиболее частыми причинами такого изменения являются: прием непрямых антикоагулянтов (фенилин, синкумар, неодикумарин и др.), дефицит соответствующих витамин К-зависимых факторов свертывания (факторы II, VII, IX, X) при тяжелых поражениях паренхимы печени (гепатит, цирроз, рак) и недостаточности витамина К (механическая желтуха, нарушения всасывания в кишечнике, дисбактериоз кишечника и т. п.), дефицит фибриногена (гипофибриногенемия), являющегося К-независимым фактором свертывания (тяжелые поражения паренхимы печени и др.), наличие феномена паракоагуляции, в частности при ДВС-синдроме.

5. *Международное нормированное отношение (МНО)*. Увеличение показателя МНО вызывают болезни печени, дефицит витамина К, внутрисосудистое свёртывание, наследственный дефицит факторов II (протромбин), V, VII, X, афибриногенемия, гипофибриногенемия (уровень фибриногена менее 50 мг/100 мл), дисфибриногенемия, лечение непрямыми антикоагулянтами, циркулирующие антикоагулянты.

6. *Тромбиновое время*. Причинами удлинения тромбинового времени являются: афибриногенемия и гипофибриногенемия, ДВС-синдром и другие патологические состояния, сопровождающиеся феноменом паракоагуляции с нарушением процесса полимеризации фибрина и нарастанием концентрации в крови продуктов деградации фибрина (ПДФ), тяжелые поражения белковосинтетической функции печени, при которых снижается синтез фибриногена, острый фибринолиз, увеличение в крови концентрации ингибиторов тромбина (антитромбина III, гепарина). Определение тромбинового времени используется для контроля за лечением гепарином и фибринолитиками.

7. *Тромбоэластография*. Широкое распространение в клинической практике получил метод тромбоэластографии, который позволяет регистрировать свертывание крови и изменения упругости сгустка крови во времени (ретракцию и лизис). Основной частью любого типа тромбоэластографа (гемокоагулографа) является кювета, в которую вносят исследуемую кровь. В кювету погружают стержень с диском или пластиной на конце, которая не касается ее стенок. Стержень связан с регистрирующим устройством тромбоэластографа. Специальное устройство придает кювете колебательно-вращательные движения, которые могут передаваться на стержень (и регистрирующее устройство), только когда в кювете, заполненной кровью, начнется образование нитей фибрина. По мере образования и уплотнения сгустка амплитуда колебаний стержня увеличивается и достигает максимума.

Предложено множество количественных показателей тромбоэластограммы, три из которых заслуживают внимания:

- Время реакции (R) – время от начала исследования до начала свертывания крови (первых отклонений тромбоэластограммы от прямой линии).

- Время коагуляции (K) – время от начала движений стержня прибора до момента, когда амплитуда тромбоэластограммы составит 20 мм.

- Максимальная амплитуда (МА) тромбоэластограммы.

Считается, что время R характеризует в основном первую фазу коагуляции, а время K - интенсивность образования фибрина. Нормальные величины приведенных трех показателей тромбоэластограммы обычно устанавливают эмпирически для каждого прибора. В среднем у здоровых людей время реакции (R) составляет 4-10 мин, время коагуляции (K) — 5-7 мин, а максимальная амплитуда (МА) - 45-65 мм. Для гиперкоагуляции крови характерно укорочение R, K и увеличение МА, а для гипокоагуляции — удлинение R и K и уменьшение МА. Следует отметить, что в целом чувствительность тромбоэластографии к нарушениям гемокоагуляции достаточно низкая, сопоставимая с чувствительностью времени свертывания крови, а тромбоэластографические показатели лишь весьма приблизительно отражают отдельные стадии процесса коагуляции. Тем не менее, тромбоэластография может использоваться в клинике для динамического контроля за лечением антикоагулянтами.

8. *Аутокоагуляционный тест.* Метод заключается в исследовании динамики образования и инактивации тромбина в разведенной в 20 раз и гемолизированной крови пациента при добавлении гипотонического раствора кальция хлорида. Оценивается свертывающая активность гемолизат-кальциевой смеси с помощью гемокоагулографа. Гемолизированные эритроциты обеспечивают контактную и фосфолипидную активацию процесса свертывания (подобно каолину и кефалину при исследовании активированного частичного тромбопластинового времени). Таким образом, аутокоагуляционный тест оказывается чувствительным к нарушениям внутреннего механизма свертывания. Показатели: А - Свертывающая активность на 2-й мин инкубации, % Нормальные величины = $15,5 \pm 3,0$; МА - Максимальная свертывающая активность, % Нормальные величины = $100 \pm 1,1$; T1 - Время достижения 1/2 максимальной активности, мин. Нормальные величины = $3,7 \pm 0,2$; T2 - Время достижения максимальной активности, мин. Нормальные величины = 9,5; T - Время от начала инкубации до момента, когда активность снижается до 1/2 МА. Нормальные величины = 35.

Увеличение значений T1 и T2, а также уменьшение А и МА свидетельствуют о гипокоагуляции, которая может быть обусловлена: дефицитом факторов внутреннего механизма свертывания (XII, XI, IX, VIII); дефицитом факторов X и V; дефицитом факторов конечного этапа коагуляции (I и II); избытком ингибиторов тромбина (гепарин, антитромбин III и др.)

9. *Определение фибриногена.* Уменьшение концентрации фибриногена наблюдается: при врожденной недостаточности фибриногена (афибриногенемия, гипофибриногенемия, некоторые варианты дисфибриногенемии); при тя-

желых заболеваниях паренхимы печени (цирроз, рак, гепатит); при ДВС-синдроме при остром фибринолизе. Нередко встречается увеличение концентрации фибриногена. Наиболее частыми причинами гиперфибриногенемии являются: острые инфекционные заболевания; острые и хронические воспалительные заболевания; злокачественные новообразования; тромбозы и тромбоэмболии, в том числе у больных острым инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и т.п.

10. *Определение высокомолекулярных производных фибриногена.* Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). Продукты деградации фибриногена (ПДФ). Положительные результаты обеих проб встречаются при ДВС-синдроме или массивных тромбозах и тромбоэмболиях, сопровождающихся активацией системы фибринолиза.

11. *Физиологические антикоагулянты.* Различают две группы физиологических антикоагулянтов: 1. первичные, постоянно содержащиеся в крови - антитромбин III, гепарин, протеин С, α_2 -макроглобулин и др. 2. вторичные — образующиеся только в процессе свертывания крови и фибринолиза.

12. *Тест генерации тромбина* – интегральный показатель состояния системы свертывания крови. Тромбин – главный фермент системы свертывания крови. Он катализирует основную реакцию этой системы – превращение фибриногена в фибрин. Кроме того, именно тромбин осуществляет основную регуляцию системы, активируя факторы свертывания V, VIII, VII, XI, XIII, протеин С, тромбоциты, тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза. Наконец (что немаловажно с практической точки зрения), тромбина при свертывании образуется больше (в 10–100 раз), чем всех остальных сериновых протеиназ свертывания вместе взятых. Исследование кинетики тромбина может принести массу дополнительной информации, которая недоступна из простого наблюдения за кинетикой свертывания. Фибриновый сгусток – всего лишь конечный результат процесса свертывания; наблюдать его важно, но для понимания механизмов процесса необходимо заглянуть глубже.

При необходимости вышеперечисленные тесты дополняются исследованием противосвертывающего звена системы гемостаза, количественным определением активности и содержания в плазме отдельных факторов свертывания крови, фактора Виллебранда, фибринолиза и т.д.

Методики выполнения этих тестов описаны в ряде современных руководств по диагностике нарушений гемостаза, часть из которых приведена в списке литературы (Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, Москва, 2008; Момот А.П. Патология гемостаза, СПб, 2006; Момот А.П. Современные методы распознавания тромботической готовности, Барнаул, 2011; Петрищев Н.Н., Папаян Л.П., Гемостаз., Санкт-Петербург, 1999 и др.).

После определения типа кровоточивости и результатов обследования проводится дифференциальный диагноз в зависимости от типа кровоточивости для установления нозологической формы геморрагического диатеза.

ГЛАВА III. ПАТОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТАРНО – СОСУДИСТОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА.

К этой группе геморрагических диатезов относятся тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов в периферической крови) и тромбоцитопатии (нарушение функционального состояния тромбоцитов, при их достаточном количестве в крови).

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Нормальное количество тромбоцитов в периферической крови составляет $150 - 320 \times 10^9/\text{л}$.

Различают (З.С. Баркаган, 1988, 2005):

1. Тромбоцитопении, обусловленные недостаточной продукцией тромбоцитов в костном мозге, что может иметь место при апластической анемии, химическом и радиационном поражении костного мозга, замещении костного мозга опухолевой тканью, дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, врожденной мегакариоцитарной гипоплазии, острых лейкозах и при ряде других гемабластозов и т.д.

2. Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением тромбоцитов. Иммунные тромбоцитопении можно разделить на четыре группы:

- аллоиммунные, при которых разрушение тромбоцитов связано с несовместимостью по одной из групповых систем крови, либо в связи с трансфузией реципиенту чужих тромбоцитов при наличии к ним антител, либо в связи с проникновением антител к ребенку матери, предварительно иммунизированной антигеном, отсутствующим у нее, но имеющимся у ребенка;
- трансиммунные, при которых аутоантитела матери, страдающей аутоиммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой, проникают через плаценту и вызывают тромбоцитопению у ребенка;
- гетероиммунные, связанные с нарушением антигенной структуры тромбоцита под влиянием вируса или с появлением нового антигена или гаптена;
- аутоиммунные, при которых антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена. Это наиболее часто встречающаяся группа иммунных тромбоцитопений. Аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура будет подробно разобрана ниже.

3. Тромбоцитопении, обусловленные нарушением распределения пулов тромбоцитов. Это тромбоцитопении, обусловленные секвестрацией тромбоцитов в селезенке. Секвестрация тромбоцитов в селезенке может увеличиваться при заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией (цирроз печени с портальной гипертензией, саркоидоз, болезни накопления и т.д.)

Классификация тромбоцитопений

Тромбоцитопении	Основные причины тромбоцитопений
Тромбоцитопении, обусловленные снижением продукции тромбоцитов	<p><u>I.</u> <u>Гипопролиферация или гипоплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга:</u> 1) апластическая анемия, 2) медикаментозная интоксикация, 3) алкогольная интоксикация, 4) вирусная инфекция, 5) наследственная мегакариоцитарная аплазия, 6) приобретенная изолированная амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура, 7) длительная гипоксия.</p> <p><u>II.</u> <u>Неэффективный тромбоцитопоез:</u> 1) мегалобластная анемия, 2) пароксизмальная ночная гемоглобинурия, 3) дефицит тромбопоэтина, 4) алкоголизм, 5) вирусная инфекция, 6) врожденные состояния.</p> <p><u>III.</u> <u>Метаплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга:</u> 1) лейкозы, 2) множественная миелома, 3) лимфомы, 4) метастазы злокачественных опухолей, 5) миелофиброз, 6) гранулематозные инфекции.</p>
Повышенное разрушение тромбоцитов или их потеря	<p><u>I.</u> <u>Повышенное разрушение тромбоцитов, обусловленное иммунологическими процессами:</u> 1) аутоиммунные (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; тромбоцитопении при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах, лимфопролиферативных заболеваниях, при беременности, при приеме некоторых лекарственных средств), 2) изоиммунные, аллоиммунные, трансиммунные неонатальные тромбоцитопении; посттрансфузионная тромбоцитопения.</p> <p><u>II.</u> <u>Повышенное разрушение и потребление тромбоцитов, обусловленное неиммунологическими механизмами:</u> 1) ДВС-синдром, 2) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, 3) гемолитико-уремический синдром, 4) патология внутренней поверхности сосудов, 5) ожоги, 6) сепсис.</p> <p><u>III.</u> <u>Потеря тромбоцитов при тяжелом кровотечении.</u></p> <p><u>IV.</u> <u>Тромбоцитопения разведения при массивных трансфузиях.</u></p>
Нарушение распределения пула тромбоцитов	<p><u>I.</u> <u>Спленомегалия (неопластическая, инфекционная, конгестивная, неуточненного генеза).</u></p>

Аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура

Этиология и патогенез

Этиология заболевания точно не установлена. У детей аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура (АИТП) обычно наблюдается после перенесенного инфекционного заболевания (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа, ВИЧ и др.), вакцинации, персистенции вирусов (вирус Эпштейна-

Барр, цитомегаловирусная инфекция). Некоторые лекарственные препараты могут вызывать развитие АИТП: хинидин, соли золота, антибиотики, налидиксовая кислота, парацетамол, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, каптоприл, морфин, гепарин и др. АИТП – приобретенное заболевание, для которого характерна повышенная деструкция тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам, обусловленная аномальным ответом на антигены. В основе патологического процесса лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену. Страдает функция иммуннокомпетентной системы организма, что характеризуется уменьшением содержания Т-лимфоцитов в крови, снижение бласттрансформации с фитогемагглютинином, увеличением количества В-лимфоцитов и нулевых клеток. Как известно, антитела вырабатываются В-лимфоцитами, а Т-лимфоциты осуществляют функцию помощников, без которых невозможен ответ В-клеток на антигены. Антитромбоцитарные аутоантитела находятся под контролем Т-хелперов и цитокинов. Доказано участие в выработке иммунологической толерантности Т-супрессоров, блокирующих включение В-лимфоцитов в процесс антителообразования. Таким образом, значительное снижение Т-лимфоцитов и выпадение их регулирующего влияния обуславливает повышенный и бесконтрольный В-клеточный иммунный ответ, с чем связан рост уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови больных с АИТП. При дефиците Т-супрессоров В-лимфоциты могут реагировать на различные антигены, в том числе похожие на собственные, что приводит к запуску аутоиммунного процесса. Селезенка при АИТП играет «очистительную» роль, удаляя из циркуляции тромбоциты, содержащие на своей поверхности аутоантитела. Разрушение тромбоцитов, в незначительном количестве, также происходит в печени и костном мозге.

Классификация АИТП:

По течению выделяют острые (продолжающиеся от 3 до 6 мес.), встречающиеся чаще у детей и хронические формы АИТП, наблюдающиеся чаще у взрослых. Последние подразделяются на варианты :

- а) с редким рецидивированием;
- б) с частым рецидивированием;
- в) непрерывно рецидивирующее течение.

По периоду болезни:

- а) обострение (криз);
- б) клиническая ремиссия (отсутствие проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении);
- в) клинико-гематологическая ремиссия.

Клиническая картина

Острая форма АИТП встречается, главным образом, у детей (80-90%). У ребенка, чаще всего после инфекционного заболевания или вакцинации, при чем, как правило, через 3 недели, внезапно снижается количество тромбоцитов и развивается геморрагический синдром по петехиально – пятнистому типу (Blanchette V., et al. 2002). Геморрагический синдром обычно представлен

кожными геморрагиями различных размеров и давности, кожа таких больных часто напоминает «шкуру леопарда». Отмечаются также кровоизлияния в слизистые оболочки, кровотечения из слизистых (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, реже – мелена, гематурия). При физикальном обследовании больного, кроме геморрагического синдрома, другие синдромы поражения (интоксикация, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия) не выявляются. В случае значительного снижения числа тромбоцитов возрастает риск профузных кровотечений с развитием тяжелой постгеморрагической анемии. У 80% детей заболевание протекает в острой форме и в дальнейшем не рецидивирует.

У взрослых чаще бывает хроническая форма АИТП. Болезнь развивается зачастую без явной связи с каким либо предшествующим заболеванием. Главным клиническим симптомом являются геморрагии. Выраженность геморрагического синдрома различна, от единичных синяков и небольших петехий до массивных кровотечений из внутренних органов и кровоизлияний в жизненно важные органы и центры. Характерно «цветение синяков». Спонтанные геморрагии при АИТП связаны в большей степени с нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов. Эндотелиальные клетки, в норме противостоящие диапедезному пропитыванию эритроцитов, не могут получать необходимых веществ непосредственно из плазмы. Тромбоциты являются физиологическими «кормильцами» эндотелия, они периодически смыкаются с эндотелиальными клетками и «изливают» в них свое содержимое. Если эндотелиальные клетки лишаются тромбоцитарной «подкормки», то они быстро подвергаются дистрофии и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты. Встретив на своем пути ядро атрофированной эндотелиальной клетки, эритроцит либо отжимает его в сторону, либо ломает его надвое. Процесс диапедеза эритроцитов совершается в течение нескольких минут с большой энергией. Вышедшие из капилляров эритроциты образуют спонтанные мелкие кровоизлияния. Таким образом, кровоточивость при тромбоцитопении связана, как с повышенной ломкостью микрососудов, так и с их повышенной проницаемостью для эритроцитов. Как правило, спонтанный геморрагический синдром развивается при снижении тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ (Баркаган З.С., 1988, 2005). В ряде случаев тромбоциты могут полностью отсутствовать в крови.

Геморрагии на коже часто локализуются на передней поверхности конечностей и туловища (Рис. 10, 11, 12, см. цветную вкладку). Они могут проявляться в местах инъекций. На слизистой ротовой полости, языке нередко возникают спонтанные геморрагические кровоизлияния (рис. 13, см. цветную вкладку). Кровоизлияния на лице, в ротовой полости, в конъюнктиве считаются серьезным симптомом, свидетельствующим о возможности кровоизлияний в головной мозг. Таким больным должен назначаться постельный режим. Рецидивирующие десневые и носовые кровотечения часто носят профузный характер. Нередко единственным симптомом болезни являются меноррагии, возникающие в начале периода полового созревания. Кровотечения из лунки удаленного зуба у больных АИТП начинаются сразу после вмешательства и могут

продолжаться несколько часов или дней. Однако после остановки они, как правило, не возобновляются, чем отличаются от рецидивирующих кровотечений при гемофилии. При АИТП могут наблюдаться тяжелые кровотечения из желудочно-кишечного тракта, маточные кровотечения, приводящие к анемизации больных и создающие угрозу для их жизни. Реже отмечаются гематурия, кровохарканье.

Пробы на ломкость капилляров в большинстве случаев положительны. Увеличение селезенки не характерно для хронической АИТП. Пальпация увеличенной селезенки исключает АИТП как самостоятельное заболевание. В этом случае необходимо искать причину вторичной тромбоцитопении. Размеры печени обычно не изменены.

Диагностика

В периферической крови: снижение количества тромбоцитов (менее $150 \times 10^9/\text{л}$), или они полностью отсутствуют. Обнаруживаются морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых «голубых клеток». Подтверждением диагноза должно служить обнаружение в крови больных антитромбоцитарных тромбоцитоассоциированных или сывороточных антител. Для этих целей используется метод тромбоагглютинации (позволяет выявить полные антитела, вызывающие агглютинацию при смешивании сыворотки больного с тромбоцитами донора), прямая и непрямая проба Кумбса, тест Штеффена (определение антиглобулина), метод Диксона-Россе (наиболее информативный метод, выявляющий антитела, которые расположены на поверхности тромбоцитов). Для выявления сывороточных антител используют метод ИФА. Содержание эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным. У некоторых больных развивается анемия (иммунная или вследствие кровопотерь). Время кровотечения – удлинено. Ретракция кровяного сгустка снижена. Данные тромбоэластограммы подтверждают нарушения в 1-й и 2-й фазах свертывания крови. В миелограмме выявляется повышенное количество мегакариоцитов, в большинстве случаев с вялой отшнуровкой тромбоцитов. При рецидивирующих кровотечениях в костном мозге может обнаруживаться раздражение красного ростка. При гистологическом исследовании костного мозга (проводится при неинформативной стеральной пункции или для дифференциального диагноза) регистрируется нормальное соотношение между жиром и кроветворной тканью, у большинства больных отмечается увеличение количества мегакариоцитов. Таблица 4.

Диагностические критерии АИТП:

- 1) Изолированная тромболитическая тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии других отклонений при подсчете форменных элементов крови.
- 2) Отсутствие клинических и лабораторных признаков болезни у кровных родственников.
- 3) Повышенное число мегакариоцитов в костном мозге.
- 4) Отсутствие у пациентов клинических проявлений других заболеваний или факторов, способных вызывать тромбоцитопению (СКВ, ВИЧ, острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, лечение некоторыми

лекарственными препаратами).

5) Обнаружение антитромбоцитарных антител.

6) Эффект глюкокортикоидной терапии.

Дифференциальная диагностика.

1. Дифференциальный диагноз с другими геморрагическими заболеваниями и синдромами в большинстве случаев не затруднителен. Уже при первичном осмотре на основании наличия петехиально-пятнистого типа кровоточивости врач высказывает предположение о патологии тромбоцитарно–сосудистого гемостаза. Дифференциальный диагноз АИТП и коагулопатий приведен в таблице 5. Перечисленные выше диагностические критерии позволяют дифференцировать АИТП с большинством геморрагических заболеваний, протекающих с другими типами кровоточивости.

Значительно сложнее бывает дифференцировать АИТП с нозологиями, при которых имеет место вторичная тромбоцитопения и с наследственными тромбоцитопениями.

Таблица 4

Показатели гемостаза при АИТП

Показатели, характеризующие сосудисто - тромбоцитарный гемостаз	Показатели, характеризующие коагуляционный гемостаз		
	Показатели, характеризующие «внутренний» путь свёртывания крови	Показатели, характеризующие «внешний» путь свёртывания крови	Показатели, характеризующие «конечный» путь свёртывания крови
Число тромбоцитов	ВСК по Ли - Уайту	Протромбиновое время	Тромбиновое время
Адгезивно – агрегационная активность тромбоцитов	Время рекальцификации плазмы	Протромбиновый индекс	Содержание фибриногена по Рутберг
Длительность кровотечения	Каолиновое время свёртывания плазмы		Активность фактора XIII
Миелограмма	АЧТВ		

Примечание: Характерно наличие антитромбоцитарных антител и ЦИК в крови. В пунктате костного мозга: повышено число мегакариоцитов, преобладают молодые формы. Вокруг мегакариоцитов редко видны тромбоциты. Возможно раздражение красного и белого ростков в связи с кровотечением или гемолизом.

2. Апластическая анемия. Нормохромная нормоцитарная анемия. Характерна панцитопения. В миелограмме: резкое снижение миелокариоцитов или нормоцитов. В трепанобиоптате – жировой метаморфоз кроветворного костного мозга.

3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Характерна анемия, лей-

копения. Более характерен гиперкоагуляционный синдром, тромбоз и эмболия сосудов различных органов. Вследствие внутрисосудистого гемолиза повышается уровень свободного гемоглобина плазмы. Ведущий симптом- гемосидеринурия.

4. Миелодиспластический синдром. Во всех линиях костного мозга выявляются морфологические и функциональные нарушения (анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов, макроцитоз, мишеневидные эритроциты, шизоциты, нормобласты, мегалобласты). При рефрактерной анемии с избытком бластов в лейкоцитарной формуле и миелограмме определяются бласты.

Таблица 5.

Определение характера кровоточивости по клиническим проявлениям

Клинические проявления	Характер кровоточивости	
	Гематомный	Микроциркуляторный
Гематомы (синяки)	Большие	Небольшие поверхностные
Гемартрозы	Часто встречаются у тяжелых больных как основной признак	не характерны
Петехии	Отсутствуют	Типичные проявления
Носовые кровотечения	Наблюдаются редко	Часто основной вид кровотечения
Кровотечения при поверхностных порезах	Отсутствуют	Длительные
Кровотечения после экстракции зуба	Начинаются через несколько часов после операции и не останавливаются после наложения давящей повязки	Начинаются сразу после операции и обычно останавливаются после наложения давящей повязки
Послеоперационные кровотечения	Поздние кровотечения с образованием раневой гематомы	Кровотечения в основном во время операции
Характерные проявления	Большие гематомы после травмы и опасные кровотечения после ранений и операций	Носовые и маточные кровотечения

5. Острый лейкоз. Появление бластных клеток в периферической крови. В миелограмме количество бластов 20% и более.

6. Тромботическая тромбопеническая пурпура (болезнь Мошковица): заболевание характеризуется лихорадкой, иммунной гемолитической анемией, тромбоцитопенией разной степени выраженности с геморрагическим синдромом и образованием множественных тромбов в микроциркуляторном русле;

неврологической симптоматикой (дезориентация, атаксия, гемипарезы, тремор, судороги); нарушением функции почек (в моче: белок, эритроциты, цилиндры). Может быть гепатоспленомегалия.

7. Синдром Гассера (гемолитико – уремический синдром) – встречается преимущественно у детей раннего возраста. Характеризуется триадой: геморрагическим синдромом с тромбоцитопенией и признаками ДВС-синдрома, гемолитической анемией и тяжелыми нарушениями функции почек.

8. Макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье – тромбоцитопатия, характеризуется кровоточивостью по петехиально-пятнистому типу. Признаки: гигантские формы тромбоцитов, продолжительность жизни которых укорочена при сохраненной их продукции. Умеренная тромбоцитопения ($100 \times 10^9/\text{л}$).

9. Гигантская кавернозная гемангиома Казабаха-Меррита проявляется кровоточивостью в раннем детском возрасте (геморрагии в кожу, кровотечения из слизистых оболочек) у детей с ангиомами кавернозного типа на коже или во внутренних органах. Геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией и коагуляционными нарушениями. Необходимо эндоскопическое и ангиографическое исследование.

10. ТАР-синдром (тромбоцитопатия и тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости) это врожденная патология мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата (амегакариоцитарная тромбоцитопения) сочетающаяся с билатеральной аплазией лучевых костей, (иногда с другими скелетными нарушениями), почечными и сердечными аномалиями.

Во всех случаях АИТП следует исключить симптоматические формы, связанные с системной красной волчанкой, хроническим активным гепатитом или другими заболеваниями, в патогенезе которых определенное значение принадлежит иммунным сдвигам.

Лечение АИТП:

1. Глюкокортикоиды
2. Внутривенные иммуноглобулины
3. Рекомбинантные тромбопоэтины.
3. Спленэктомия
4. Цитостатики
5. Симптоматическая терапия

При уровне тромбоцитов $20 - 30 \times 10^9/\text{л}$ и меньше и геморрагическом синдроме (или выявлении факторов риска возникновения таких кровотечений- гипертензия, язвенная болезнь желудка или активный образ жизни) больные нуждаются в стационарном лечении.

1) Показание к назначению глюкокортикоидов: умеренная и тяжелая тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями (тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$). Глюкокортикоиды уменьшают фагоцитоз сенсibilизированных антителами тромбоцитов; нейтрализуют механизмы, вызывающие угнетение тромбоцитопоэза: уменьшают проницаемость и повреждение эндотелия; обладают иммуносупрессивным действием. Лечение обычно начинают с назначе-

ния преднизолона в дозе 1–2 мг на 1 кг массы тела внутрь. При наличии у больного тяжелых и опасных для жизни кровотечений начальная доза преднизолона 3 – 5 мг на 1 кг массы тела в сутки на 3 – 5 дней до купирования геморрагического синдрома, с переходом затем на обычную дозу. Наряду с преднизолоном может применяться метилпреднизолон в виде пульс-терапии.

Критерии ответа при лечении больных с АИТП:

- Полный гематологический ответ (полная ремиссия) – увеличение количества тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$.

- Частичный гематологический ответ (частичная ремиссия)

А-увеличение тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ и более

Б-увеличение тромбоцитов до $30 - 50 \times 10^9/\text{л}$ у больных с уровнем тромбоцитов до начала терапии менее $20 \times 10^9/\text{л}$.

- Отсутствие ответа – увеличение тромбоцитов до $15 \times 10^9/\text{л}$ при сохранении геморрагического синдрома.

Эффект терапии обычно проявляется в течение первых дней лечения. Вначале прекращается геморрагический синдром, а затем начинается рост тромбоцитов. Лечение продолжается до полного эффекта, затем начинается этап снижения дозы и постепенной медленной отмены глюкокортикоидов.

2) Иммуноглобулины (внутривенные иммуноглобулины – IgG) – угнетают образование антител, при внутривенном их введении вызывают более быстрое увеличение количества тромбоцитов, чем глюкокортикоиды.

Показания к назначению иммуноглобулинов:

- резистентность к глюкокортикоидам или другим методам лечения,
- тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$, факторы риска развития кровотечений,
- тяжелые, угрожающие жизни кровотечения,
- профузные маточные и желудочно-кишечные кровотечения.

Внутривенные иммуноглобулины не показаны больным с количеством тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии клинических проявлений заболевания или при минимальной пурпуре.

Назначаются внутривенные иммуноглобулины по 0,4 г на 1 кг массы тела в сутки в течение 5 дней. При тяжелых состояниях более эффективно применение иммуноглобулинов в сочетании с преднизолоном.

В комплексной терапии больных с АИТП используют также антилимфоцитарный (АЛГ) и антилимфоцитарный (АЛГ) иммуноглобулины. Эти препараты оказывают стимулирующее влияние на Т-клеточное звено иммунитета, что способствует нормализации иммунного ответа организма больного (Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. 1990; Бессмельцев С.С., и соавт., 1991; Баркаган З.С., 2005). АЛГ/АЛГ при хронической АИТП назначается внутривенно капельно, через день, в дозе 1,5 – 2,0 мг/кг в сутки, курс лечения состоит из 6 – 7 инфузий; применение препарата по такой схеме позволяет добиться большого количества ремиссий (Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. 1990). Лечение АЛГ/АЛГ должно проводиться в условиях специализированного гематологического отделения, врачами, имеющими опыт работы с этим препаратом. Особенности проведения терапии АЛГ/АЛГ, её возможные осложнения и сопрово-

длительная терапия подробно изложены в главе «Апластическая анемия».

3) Рекомбинантные тромбопоэтины. Тромбопоэтин (ТРО) – гликопротеидный гормон, регулирующий деление, дифференцировку мегакариоцитов, созревание и выход тромбоцитов в периферический кровоток. Ген ТРО был клонирован Foster и коллегами в 1994 году, независимо от него Sohma и коллегами в этом же году, Gurney и коллегами в 1995 году (Kuter D.J., Begley C.G., 2002). Известны 2 формы препаратов ТРО: одна из них, называемая человеческим рекомбинантным ТРО (rhТРО), является полноценным полипептидом. Другая, представляющая собой разделенный на части полипептид, содержит только лишь рецептор-связывающий регион, который химически модифицирован с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ), и она называется ПЭГ-конъюгированным рекомбинантным человеческим фактором роста мегакариоцитов (PEG-rHuMGDF). Такой полипептид имеет 163 аминокислоты, и он связан N-концом с ПЭГ. Биологическая активность двух таких препаратов идентична (Kaushansky K., 1998). Из всех человеческих ростовых факторов ТРО имеет наибольший период полужизни – 30 часов. Присоединение к ТРО полиэтиленгликоля ведет к увеличению периода полужизни в 10 раз. При систематическом применении ТРО количество тромбоцитов начинает расти после 3-5 дней приема. Это связано с тем, что ТРО стимулирует образование и созревание мегакариоцитов. Назначение рекомбинантного ТРО в течение 10 дней у пациентов с опухолевыми заболеваниями без химиотерапии приводило к дозозависимому увеличению числа тромбоцитов крови в 5-10 раз. Этот эффект сохранялся в течение 10-14 дней после отмены препарата. Наиболее частыми побочными эффектами применения ТРО являются диспептические расстройства и артралгии. В терапевтических дозах ТРО не нарушает функцию тромбоцитов.

Револейд (элтромбопаг). Принимается внутрь, по меньшей мере, за 4 ч до или через 4 ч после приема антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (например алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк). Режим дозирования назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов. Для поддержания необходимого с клинической точки зрения количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата. У большинства пациентов повышение количества тромбоцитов происходит через 1–2 нед лечения. Рекомендованная начальная доза – 50 мг 1 раз в сутки. Если по истечении 2–3 нед. начальной терапии количество тромбоцитов ниже уровня, необходимого с клинической точки зрения (т.е. 50000/мкл), дозу можно увеличить до максимальной – 75 мг 1 раз в сутки. Стандартная коррекция дозы в сторону снижения или повышения должна составлять 25 мг в день. Однако у некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в разные дни. После любой коррекции дозы препарата Револейд количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, еженедельно на протяжении 2–3 нед. Ожидать ответа со стороны уровня тромбоцитов пациента следует, по меньшей мере, 2 нед после коррекции дозы. При уровне тромбоцитов 200000–400000/мкл рекомендуется снизить дозу препарата. Лечение препаратом Револейд следует приостановить, ес-

ли количество тромбоцитов превысило 400000/мкл. При уменьшении количества тромбоцитов менее 150000/мкл следует возобновить лечение в редуцированной суточной дозе.

Энплейт (ромиплостим) представляет собой Fc-пептидированный белок (пептидное антитело), участвующий в проведении сигнала и активации внутриклеточной транскрипции посредством связывания с рецепторами тромбопоэтина (ТПО) (также известный как cMpl) и индуцирующий увеличение образования тромбоцитов. Энплейт следует назначать 1 раз в неделю в виде п/к инъекции. Начальная доза ромиплостима составляет 1 мкг/кг фактической массы тела. Еженедельную дозу ромиплостима следует повышать с шагом 1 мкг/кг массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигнет $\geq 50 \cdot 10^9$ /л. Количество тромбоцитов следует оценивать еженедельно до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество ($\geq 50 \cdot 10^9$ /л, по крайней мере, в течение 4 нед без коррекции дозы). В дальнейшем следует оценивать количество тромбоцитов ежемесячно. Не следует превышать максимальную еженедельную дозу 10 мкг/кг. Лечение ромиплостимом следует прекратить, если количество тромбоцитов не увеличивается до уровня, достаточного для предотвращения клинически значимого кровотечения после 4 нед терапии ромиплостимом в максимальной дозе 10 мкг/кг. Необходимо периодическое клиническое обследование пациента, и на индивидуальной основе врач должен принимать решение о продолжении лечения. После отмены лечения возможен рецидив тромбоцитопении.

4) При неполном и нестабильном эффекте лечения больных с АИТП (обычно через 3-4 месяца от начала терапии, при тяжелом геморрагическом синдроме и раннем развитии осложнений ГКС через 1 месяц) возникает показание к спленэктомии. Принятый возраст для спленэктомии – 5 лет и старше, что связано с созреванием иммунной системы к этому возрасту. Показаниями к плановой спленэктомии служат частые обострения с кровотечениями из слизистых при количестве тромбоцитов менее 30×10^9 /л. Спленэктомию производят на фоне приема преднизолона, при чем за 4–5 дней до операции дозу преднизолона для приема внутрь удваивают, чтобы уровень тромбоцитов стал нормальным или субнормальным. За 1 – 2 дня до операции больного переводят на внутримышечное или внутривенное введение преднизолона (в первом случае дозу преднизолона увеличивают вдвое, во втором случае в 3 - 4 раза). С 3-го дня после спленэктомии дозу преднизолона быстро снижают, и к 5–6 дню послеоперационного периода доводят до исходной, а затем, в зависимости от эффекта операции, начинают медленное снижение дозы и постепенно отменяют.

В последнее время во многих клиниках удаление селезенки проводится малотравматичным видеолапароскопическим методом. Этот метод позволяет с меньшим риском осложнений оперировать больных, даже при очень низком количестве тромбоцитов.

З.С. Баркаган (2005) рекомендует перед операцией введение внутривенных γ -глобулинов – по 0,4 г/кг в сутки в течение 5 дней или по 1,0 г/кг в сутки в течение двух дней. У многих больных после этого на 2 – 3 недели повышается

содержание тромбоцитов в крови и на этом фоне без риска может быть выполнено хирургическое вмешательство. Возможно повысить уровень тромбоцитов с помощью рекомбинантных тромбопоэтинов.

В большинстве случаев на 7 – 10 дни после спленэктомии у больных развивается гипертромбоцитоз, иногда достигающий $1000 \times 10^9/\text{л}$ и более. В этот период высокий риск развития тромботических осложнений, в течение 3-4 недель после спленэктомии больные должны наблюдаться в стационаре. При необходимости назначают дезагреганты (курантил, трентал, пентоксифиллин) и даже прямые антикоагулянты (гепарин, фраксипарин). Отсутствие гипертромбоцитоза после спленэктомии плохой прогностический признак, у большинства таких больных не удается достичь полной ремиссии.

4) Больным АИТП после неэффективной спленэктомии, у которых возврат к гормональной терапии оказывается безрезультатным или дает временный и нестойкий эффект, показана терапия цитостатиками в сочетании с глюкокортикоидами.

Назначаются:

- азатиоприн $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в сутки 3-5 месяцев,
- циклофосфан 200 – 400 мг в сутки 1,5-2 месяца,
- винкристин 1 – 2 мг 1 раз в неделю 1,5-2 месяца.

Последнее десятилетие для лечения АИТП используется ритуксимаб (МабТера). Ритуксимаб является химерным антителом направленного специфического действия против антигена CD20, который присутствует на поверхности всех В-клеток. Рекомендованный режим введения препарата – 4 инфузии в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ один раз в неделю. При использовании ритуксимаба объективный ответ отмечается у 52% пациентов с хронической АИТП (Stasi R. et al. 2001). При применении этого препарата у пациентов с рефрактерной АИТП эффект лечения зарегистрирован в 72% случаев, из них у 28% пациентов отмечается длительная полная ремиссия (Cooper N., et al., 2002). Механизм действия препарата при АИТП до конца не выяснен. Несмотря на эффективность МабТеры в подавлении В-клеток, не все пациенты отвечают на лечение, а в тех случаях, когда лечение оказывается эффективным, наблюдаются различия во времени наступления, длительности и степени ремиссии. N. Cooper et al. (2002) выдвинули ряд гипотез вероятного действия ритуксимаба при хронической АИТП:

- более глубокое угнетение В – клеток у больных с ремиссией по сравнению с резистентными больными,
- резкое снижение уровня антитромбоцитарных антител у пациентов с ремиссией, по сравнению с медленным снижением у пациентов с более поздним наступлением ремиссии,
- наличие у некоторых пациентов клона В – клеток, секретирующего ауто-антитела, чувствительные к действию ритуксимаба, что обуславливает эффективность лечения. У других пациентов может присутствовать Т – клеточный клон, который резистентен к ритуксимабу.

5) Симптоматическое лечение геморрагического синдрома при тромбо-

цитопении включает местные и общие гемостатические средства. Рационально применение аминокaproновой кислоты, андроксона, аскорбиновой кислоты и др.

Последнее десятилетие для быстрого купирования и предотвращения тяжелых геморрагий при всех видах патологии тромбоцитов активно используют внутривенное введение рекомбинантного фактора VIIa (эптаког альфа) по 30–50 мкг/кг 3 раза в день (Баркаган З.С., 2005). Препарат обладает «обходным» действием на гемостаз – образует в местах повреждения сосудистой стенки большое количество тромбина, с чем и связан его высокий гемостатический эффект при различных нарушениях гемостаза, хотя на количество тромбоцитов он влияние не оказывает.

Переливание концентрата тромбоцитов при АИТП не желательно, так как может усилить образование антитромбоцитарных антител.

Показания к переливанию эритроцитарной массы должны быть строго ограничены (глубокая острая анемия), при чем во избежание повторной иммунизации больного лейкоцитарным и тромбоцитарным детритом переливают только отмытые эритроциты, доза которых подбирается индивидуально.

Прогноз.

Прогноз относительно жизни большей частью благоприятный. У преобладающего большинства детей (80–90%) АИТП заканчивается выздоровлением в результате терапии или без нее. Выздоровление наступает в течение 6 месяцев, поскольку антитромбоцитарные антитела могут циркулировать в крови в течение этого периода.

По данным З.С.Баркагана (1988 г), у больных с хронической АИТП, спленэктомия приводит к полной ремиссии в 70%. У 30% больных полной ремиссии достичь не удастся, но риск развития жизненно опасных кровотечений у них гораздо меньший, чем до спленэктомии. У этих пациентов удастся либо полностью отменить преднизолон, либо оставить минимальную поддерживающую дозу.

Больному хронической АИТП должны быть даны подробные рекомендации о необходимости контролировать гемограмму перед вакцинацией, при развитии инфекционных заболеваний или геморрагических проявлениях, избегать острых алкогольных интоксикаций и приема препаратов, влияющих на тромбоциты.

Приводим два случая успешного лечения рецидивирующей АИТП из личной практики авторов.

Больная Я., 1975 года рождения, впервые поступила в гематологическое отделение Амурской областной клинической больницы (АОКБ) в июле 2006 г. Предъявляла жалобы на появление «беспричинных» синяков на коже, рецидивирующие носовые кровотечения. При осмотре обращает внимание выраженный геморрагический синдром на коже: экхимозы и петехии различных сроков давности создающих классическую клиническую картину кожного синдрома при АИТП, описанного в литературе как «шкура леопарда». Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, без хрипов.

Тоны сердца ясные, ритм правильный, артериальное давление – 120 и 80 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений – 78 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Со стороны органов мочевого выделения без патологии.

Клинический анализ крови от июля 2006 г.: гемоглобин – 143 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,5 \times 10^9$ /л, Тромбоциты – 10×10^9 /л, СОЭ – 5 мм/ч, сегментоядерные – 54%, лимфоциты – 38%, моноциты – 8%.

Миелограмма: количество мегакариоцитов значительно увеличено, отшнуровка тромбоцитов вялая (типичная характеристика мегакариоцитарного ростка при АИТП).

Выполнены все необходимые исследования для исключения симптоматических форм аутоиммунной тромбоцитопении при системной красной волчанке и других колагенозах, хроническом вирусном гепатите С и др.

Пациентке был выставлен диагноз аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура. Назначена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела – 80 мг в сутки в таблетках. Сопроводительная терапия – препараты калия, желудочные препараты и т.д. Через месяц от начала терапии преднизолоном количество тромбоцитов достигло 80×10^9 /л, геморрагический синдром был полностью купирован. Больная была выписана домой с рекомендациями – снижение дозы преднизолона по одной таблетке в неделю до полной отмены под контролем клинического анализа крови.

Стойкой ремиссии достичь не удалось. Ежегодно до четырех раз в год больная госпитализировалась в гематологическое отделение АОКБ с количеством тромбоцитов $10 - 20 \times 10^9$ /л и выраженным геморрагическим синдромом на коже. Обострениям в большинстве случаев предшествовала перенесенная накануне острая респираторная вирусная инфекция. Неоднократно наблюдались носовые кровотечения различной степени тяжести. Дважды отмечались тяжелые маточные кровотечения. Терапия преднизолоном в различных дозировках не привела к стойкому клиническому эффекту. После полной отмены преднизолона тромбоцитопения и геморрагический синдром рецидивировали. Как осложнение длительного лечения преднизолоном, развился кушингоидный синдром.

При очередной госпитализации в стационар в июне 2009 г. (количество тромбоцитов 10×10^9 /л, выраженный геморрагический синдром на коже) в связи с хроническим рецидивирующим течением АИТП, отсутствием стойкого клинического эффекта от лечения преднизолоном и развитием осложнений терапии глюкокортикоидами, было принято решение о проведении спленэктомии. Предварительно больной была назначена терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 0,4г на 1 кг массы тела в сутки в течение 5 дней. После введения иммуноглобулинов количество тромбоцитов повысилось до 100×10^9 /л, геморрагический синдром был купирован. На этом фоне успешно была проведена операция по удалению селезенки. В послеоперационном периоде гипертромбоцитоза отмечено не было, что являлось косвенным признаком возможности рецидивирования АИТП в дальнейшем. На 14 день после спленэкто-

мии количество тромбоцитов достигло $160 \times 10^9/\text{л}$.

Ремиссия оказалась непродолжительной. 24 сентября 2009 г. больная вновь поступила в гематологическое отделение АОКБ с выраженным геморрагическим синдромом на коже. Клинический анализ крови от 24.09.2009 г.: гемоглобин – 141 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $7,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $13 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 4 мм/ч, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 56%, лимфоциты – 33%, эозинофилы – 2%, моноциты – 7%. Учитывая рецидивирование АИТП после проведенной спленэктомии, было принято решение о начале терапии ритуксимабом. Проведено шесть инфузий препарата в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела с интервалом в одну неделю. После первого введения мабтеры количество тромбоцитов удалось повысить до $300 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром был купирован. По окончании курсового лечения ритуксимабом в течение 2 лет пациентка получала поддерживающее лечение ритуксимабом по общепринятой схеме. В 2011 г терапия мабтерой прекращена. В течение четырех лет у нее сохраняется полная ремиссия заболевания. Клинический анализ крови от 5.12.2013: гемоглобин – 140 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $5,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $230 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 5 мм/ч, палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 60%, лимфоциты – 25%, эозинофилы – 4%, моноциты – 6%.

Больная С. 65 лет поступила в гематологическое отделение АОКБ в июне 2012 г. Из анамнеза известно, что в 2004 г диагностирован лимфогранулематоз, получала программную химиотерапию, в 2005 г – лучевую терапию на область средостения, подмышечных лимфоузлов. В 2007 г снята с учета в связи с достижением стойкой ремиссии. В 2007г обследовалась в Республике Корея, выполнялась ПЭТ – полная ремиссия ЛГМ была подтверждена. С 2007 г впервые отметила появление геморрагического синдрома на коже, снижение количества тромбоцитов в периферической крови до $20 \times 10^9/\text{л}$. Госпитализирована в гематологическое отделение АОКБ, был выставлен диагноз АИТП. Получала терапию преднизолоном в течение двух недель в дозе 1 мг / 1 кг массы тела. Достигнута ремиссия заболевания, которая сохранялась в течение трех лет. В конце августа 2010 г. вновь появились кровоподтеки на коже, в клиническом ан. крови – тромбоцитопения $20 \times 10^9/\text{л}$. Находилась на лечении в гематологическом отделе, получала терапию преднизолоном в течении 20 дней - отмечался хороший клинический эффект- нормализовались показатели крови, разрешился геморрагический синдром. В 2011г – эндопротезирование обоих тазобедренных суставов, без осложнений.

В мае в связи с сильным болевым синдромом в позвоночнике перестала ходить. При рентгенологическом обследовании позвоночника диагностированы: патологический перелом тела позвонка L3, распространенный остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, протрузии дисков - передняя L 1/2 , боковые левосторонние L 2/3 , L 3/4, боковая правосторонняя L 4/5, деформирующий спондилез. Готовилась к оперативному лечению. Но в июле 2012 г – отметила появление геморрагического синдрома на коже и снижение

количества тромбоцитов до 10×10^9 /л. Получала амбулаторно преднизолон – 40 мг в течение 10 дней. Эффекта не было, в связи с чем была госпитализирована в гематологическое отделение АОКБ.

При поступлении: Общее состояние удовлетворительное. Питания повышенного (вес 120 кг). Кожный покров физиологической окраски. Значительно выраженный геморрагический синдром на коже по петехиально-пятнистому типу. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС – 74 в мин. АД – 120 и 80 мм рт ст. Язык чистый, влажный. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка пальпаторно не определяется. Отеков нет. Физиологические отправления не нарушены.

Клинический анализ крови при поступлении: эритроциты – $4,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 131 г/л, лейкоциты – $10,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 10×10^9 /л, СОЭ – 14 мм/ч, ретикулоциты – 8%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 64%, моноциты – 3%, лимфоциты – 32%.

Миелограмма: количество мегакариоцитов увеличено, отшнуровка тромбоцитов вялая.

Анализ мочи: без патологии

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,7 ммоль/л, общ. белок – 74 г/л, мочевины – 33 (7-23) ммоль/л, креатинин – 118 (40-100) ммоль/л, трансаминазы: АсАТ – 17 (10-42) МЕ/л, АлаТ – 27 (10-40) МЕ/л, билирубин – 28,6-25,2-3,4 ммоль/л.

Коагулограмма: фибриноген – 2,98 г/л, ПТИ – 12,5 сек (114-15), Тромботест – 12 сек (12-16), АЧТВ – 19,1 (25-35) сек, АТ III – 102% (80-120), агрегация тромбоцитов с АДФ – 5,32 % (50-75), с адреналином – 8,75% (50-70), с коллагеном 10,8% (50-75).

Анализы на сифилис, ВИЧ и гепатиты – отрицательные.

ЭКГ: Синусовая нормокардия с ЧСС – 80 в мин. Повышена нагрузка на правое предсердие. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Обменные нарушения в миокарде.

Фиброгастроскопия: в антральном отделе по большой кривизне множественные полные эрозии до 0,3 см в диаметре.

ККФГ легкие и сердце без патологии.

КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: Физиологический поясничный лордоз сглажен. Минеральная плотность позвонков значительно снижена за счет остеопороза. Отмечается неравномерное снижение высоты тела позвонка L3 преимущественно в центральном отделе с деформацией и частичным разрушением его нижней замыкательной пластинки. Высота м/п дисков L2/3, L4/5, L5/S1 умеренно снижена с выраженными краевыми костными разрастаниями, явлениями субхондрального остеосклероза, распространенного спондилоартроза. Обезыштвлена левая боковая продольная связка на уровне L2/3. В теле позвонка L1 справа определяется округлая гиподенсивная структура с четкими контурами, с немногочисленными грубыми костными

балками внутри, d 1,6 см (без динамики в сравнении с исследованиями от 28.02.11). М/п диски выходят за контуры тел позвонков: L 1 /2- преимущественно кпереди до 0,4 см; L 2/3 – преимущественно влево до 0,65 см; L3/4 – преимущественно кзади-влево до 0,65 см; L4/5 – преимущественно вправо, больше кзади, а межпозвонковый канал до 0,63 см. Значительно сужены межпозвонковые каналы: на уровне L 2/3 левый; на уровне L 4/5 правый. Пре-и паравертебральные мягкие ткани не изменены. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Заключение: Патологический перелом тела позвонка L3. Распространенный остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника. Протрузии дисков: передняя L 1/2 , боковые левосторонние L 2/3 , L 3/4, боковая правосторонняя L 4/5. Гемангиома тела позвонка L 1. Деформирующий спондилез.

Проводимое лечение. С учетом патологического перелома позвонка, обездвиженности больной и значительную массу тела были назначены глюкокортикоидные гормоны для внутривенного введения - метипред – 250 мг, капельно, в течение двух недель. Положительного эффекта не отмечалось, тяжелая тромбоцитопения ($10-15 \times 10^9/\text{л}$) и геморрагический синдром сохранялись. Учитывая большой риск развития сахарного диабета (ожирение), наличие артериальной гипертензии, пожилой возраст больной, было принято решение провести терапию ритуксимабом – 700 мг внутривенно – через инфузomat. Ритуксимаб вводился 1 раз в неделю, четыре раза. Однако положительной динамики по-прежнему не наблюдалось, тяжелая тромбоцитопения ($10-15 \times 10^9/\text{л}$) и геморрагический синдром сохранялись.

В связи с этим было решено готовить пациентку к спленэктомии. В течение 5 дней вводились внутривенные иммуноглобулины в дозе 0,4 гр/1 кг массы тела. Удалось повысить количество тромбоцитов до $60 \times 10^9/\text{л}$. На этом фоне была выполнена спленэктомия лапароскопическим методом. После спленэктомии была достигнута клиничко-гематологическая ремиссия. Количество тромбоцитов нормализовалось ($300 \times 10^9/\text{л}$), геморрагический синдром был купирован. Полная клиничко-гематологическая ремиссия сохраняется по настоящее время.

Впоследствии в нейрохирургическом отделении пациентке была выполнена операция по восстановлению поврежденного позвонка. В настоящее время состояние ее удовлетворительное, передвигается самостоятельно.

Тромбоцитопении у беременных.

В период беременности у женщин часто отмечаются уменьшение количества тромбоцитов и гемокоагуляционные изменения. Тромбоцитопении у беременных могут быть следствием физиологических и различных патологических процессов. По данным E.Verdy и соавт. (1997), F.Boehlen и соавт. (2000), у большинства женщин при неосложненной беременности количество тромбоцитов на 10% меньше, чем в норме, при этом более значительное снижение количества тромбоцитов возникает в последнем триместре беременности. Прибли-

зительно у 10% женщин количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ (Алексеев А.Н., 2005). Обычно функция их не изменена, за исключением чувствительности этих форменных элементов к сниженным дозам АДФ, которая наблюдается в III триместре беременности. В зависимости от этиологии и патогенеза все тромбоцитопенические состояния, возникающие в период беременности, можно разделить на две группы: связанные и не связанные с беременностью (McCrae K., 2003).

Специфические состояния, связанные с беременностью:

- 1) гестационная тромбоцитопения;
- 2) тромбоцитопения при преэклампсии;
- 3) HELLP синдром;
- 4) тромбоцитопения при остром жировом перерождении печени.

Состояния, не связанные с беременностью:

- 1) АИТП;
- 2) тромботическая микроангиопатическая пурпура (ТПП, ГУС, СКВ);
- 3) тромбоцитопении при вирусных инфекциях (ВИЧ, ЦМВ, ВЭБ);
- 4) тромбоцитопении, связанные с наличием антифосфолипидных Ат;
- 5) ДВС синдром;
- 6) тромбоцитопении, связанные с дефектами питания;
- 7) лекарственно – индуцированная тромбоцитопения;
- 8) болезнь Виллебранда тип II;
- 9) врожденные тромбоцитопении;
- 10) синдром гиперспленизма;
- 11) иммунные тромбоцитопении могут быть в виде типичной АИТП либо связаны с СКВ или же с другими вторичными причинами иммунной тромбоцитопении.

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (АИТП) наблюдается у 0,02 – 0,2% беременных женщин. АИТП составляет 5% от всех случаев тромбоцитопений у беременных и является наиболее частой причиной снижения количества тромбоцитов у беременных женщин в I триместре (Gill K. et al., 2000). У 50 – 60% беременных этой группы в сыворотке крови определяются аутоантитела (Ат) против тромбоцитов, которые распознают различные эпитопы, экспрессированные на поверхности мембраны тромбоцитарных гликопротеинов, - GPIIb/IIIa, реже – GPIb/IX. В некоторых случаях Ат могут активировать комплемент. Специфичность теста по определению этих Ат составляет более 90% (Warner M. et al., 1999). Тромбоциты с находящимися на их поверхности антителами, связываются с Fc – рецепторами, экспрессированными на макрофагах, удаляются клетками СМФ, в основном в селезенке. У 90% беременных с АИТП на тромбоцитах обнаруживаются Ig в повышенном количестве. В пунктате костного мозга отмечаются изменения, типичные для АИТП.

Тромбоцитопения возникает в течение I – II триместра беременности, и у 50% женщин происходит прогрессивное снижение количества тромбоцитов в III триместре с появлением типичных клиничко – гематологических признаков АИТП. Иногда у беременных женщин с АИТП отмечаются выраженные гемор-

рагические проявления на фоне значительной тромбоцитопении (менее $20 \times 10^9/\text{л}$).

Диагностика АИТП особых трудностей не представляет, если у беременной в прошлом это заболевание было диагностировано. Трудности возникают тогда, когда у беременной впервые выявлена умеренная тромбоцитопения, и в этих случаях трудно отличить АИТП от гестационной тромбоцитопении, так как при обоих состояниях содержание IgG, ассоциированных с тромбоцитами, увеличено (Boehlen F. et al., 1999). С большей вероятностью можно установить диагноз АИТП тем беременным, у которых до этого не было тромбоцитопении и в I триместре беременности количество тромбоцитов снизилось до $100 \times 10^9/\text{л}$ и меньше и если у беременной с увеличением сроков гестации прогрессирует тромбоцитопения. Если же у беременной женщины отмечается умеренная тромбоцитопения во II и III триместрах, отсутствуют гипертензия и протеинурия, то более вероятно, что имеет место гестационная тромбоцитопения (Gill K. et al., 2000; McCrae K., 2003).

Лечение АИТП у беременных проводят по двум направлениям – лечение матери и плода. Если у матери пурпура отсутствует или выражена незначительно и количество тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$, то лечение не проводят. Если же у беременной с АИТП имеются выраженные проявления пурпуры и количество тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (такие случаи встречаются редко), то требуется лечение. Обычно таким женщинам назначают внутривенные инфузии поливалентного иммуноглобулина (Ig) в течение 6 – 8 ч по 1 г/кг массы тела, и после такого лечения у 2/3 беременных увеличивается количество тромбоцитов в периферической крови и сохраняется на этом уровне в течение 1 мес (Алексеев А.Н., 2005). Иногда такую тактику проводят перед родами, чтобы увеличить количество тромбоцитов и уменьшить кровопотерю. Поскольку преднизолон вызывает гипертензионные нарушения у беременных, то его назначают только при отсутствии эффекта от внутривенного введения поливалентного Ig. Если у беременной женщины тромбоцитопения значительная и к тому же она сопровождается геморрагическим синдромом, то по мере приближения сроков родов лечение должно быть более эффективным и интенсивным, чтобы обеспечить гемостаз. Необходимо всеми мерами достичь того, чтобы к моменту родов у роженицы количество тромбоцитов было более $50 \times 10^9/\text{л}$, а по мнению некоторых авторов – более $100 \times 10^9/\text{л}$ (Алексеев А.Н., 2005).

Однако иногда попытки лечения тромбоцитопении и геморрагического синдрома назначением внутривенно Ig и преднизолона безуспешны; в таких случаях рассматривается вопрос о спленэктомии – у 75% беременных с ИТП достигается полная ремиссия. Оперативное вмешательство оптимальнее всего проводить во II триместре беременности, при более раннем проведении может родиться недоношенный ребенок, а в III триместре технически трудно осуществить спленэктомию из-за резко увеличенной матки (Алексеев А.Н., 2005).

Но некоторые беременные женщины с АИТП остаются рефрактерными к лечению преднизолоном, внутривенному введению поливалентного Ig, спленэктомии, у них сохраняется тромбоцитопения, иногда в сочетании с геморра-

гическим синдромом. Этим больным назначают метилпреднизолон внутривенно по 1 – 2 г, после чего наступает клинико – гематологическое улучшение (Алексеев А.Н., 2005).

Второй вопрос, который волнует акушеров и педиатров (разумеется, и родителей) – это как повлияет на плод и ребенка наличие у беременной АИТП. Риск возникновения тромбоцитопении новорожденных составляет 6 – 10% при наличии у матери выраженной тромбоцитопении (менее $50 \times 10^9/\text{л}$). Риск рождения ребенка с тяжелой тромбоцитопенией (менее $20 \times 10^9/\text{л}$) относительно невысок и составляет 1 – 5%, но у 25 – 50% из них отмечаются тяжелые кровотечения. Также невысок риск (менее 1%) тяжелых кровотечений, приводящих к смерти новорожденного. К особенно опасным последствиям тромбоцитопении новорожденных относятся внутричерепные кровоизлияния, появлению которых способствует и травма головы в период родов при прохождении ребенка через родовой канал (Алексеев А.Н., 2005).

Патогенез тромбоцитопении у новорожденных от матери с АИТП, комплексный, и появление тромбоцитопении у ребенка зависит не только от содержания антител у матери, но и от зрелости мегакариоцитопоэза у плода и зрелости у него СМФ. На основании клинических и гематологических признаков у матери предсказать возможность рождения ребенка с тромбоцитопенией невозможно, и единственным объективным прогностическим критерием в этих случаях может быть исследование крови плода или же определение количества тромбоцитов у ребенка в период родов (Алексеев А.Н., 2005).

У детей, родившихся от матерей с АИТП, может развиваться транзиторная тромбоцитопения в грудном возрасте, в пуповинной крови повышено количество тромбоцитов, несущих на своей поверхности IgG. Материнские тромбоцитореактивные IgG активно проникают в кровь плода и связываются с эпитопами тромбоцитов плода, и они, окутанные антитромбоцитарными антителами, затем фагоцитируются макрофагами СМФ плода. Однако степень тромбоцитопении новорожденных не коррелирует прямо пропорционально с количеством реактивных Ig тромбоцитов в пуповинной крови. По – видимому, имеют значение и другие факторы, такие как аффинность материнских Ат по отношению к тромбоцитам плода, зрелость СМФ плода, способность костномозгового кроветворения плода компенсировать повышенным тромбоцитообразованием увеличенную деструкцию тромбоцитов и др.

Предвидеть развитие тяжелой тромбоцитопении и геморрагического синдрома у новорожденного не всегда возможно, так как (Алексеев А.Н., 2005):

- 1) нет прямой корреляции между количеством тромбоцитов у матери и ребенка; так, у некоторых беременных количество тромбоцитов было нормальным, а у ребенка наблюдалась тяжелая тромбоцитопения, и наоборот, у матери с тяжелой тромбоцитопенией рождались дети с нормальным количеством тромбоцитов;
- 2) отсутствуют убедительные данные, подтверждающие, что определение Ig, связанного с мембраной тромбоцитов, позволяет отличить или исключить из группы риска детей, у которых разовьется тромбоцитопения.

В настоящее время главным критерием возможности рождения ребенка с тромбоцитопенией являются данные о том, что предыдущие (-ая) беременность заканчивалась рождением ребенка с тромбоцитопенией. Некоторые авторы для предсказания развития тромбоцитопении у новорожденного использовали инвазивные методы – исследовали кровь плода на количество тромбоцитов, но часто получали ошибочные результаты; поэтому в настоящее время большинство врачей данный метод не используют. Чаще придерживаются выжидательной тактики ведения родов. По мнению J.Kelton (2002), если требуется кесарево сечение по акушерским показаниям, то его осуществляют. Если у беременной женщины имеется геморрагический синдром и количество тромбоцитов менее $10 - 15 \times 10^9/\text{л}$, то назначают инфузию тромбоконцентрата, а если проявления кровоточивости незначительные и количество тромбоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$, то трансфузии не производят (Алексеев А.Н., 2005). Как было отмечено выше, иногда беременным женщинам перед родами вводят поливалентный Ig для увеличения количества тромбоцитов в периферической крови.

После рождения ребенка исследования содержания тромбоцитов в крови у него проводят в течении первых 2 – 3 дней после рождения, и если их количество нормальное, то лечение не назначают (Баркаган З.С., 1988). Если наблюдается тромбоцитопения, то вводят внутривенно поливалентный Ig (Баркаган З.С. и соавт., 1999). По поводу кормления ребенка материнским молоком существуют разные мнения. Но большинство авторов считают, что поскольку антитела могут содержаться в материнском молоке и частично всасываться, следует избегать грудного вскармливания (Баркаган З.С., 1988).

Если у беременной наблюдалась типичная АИТП, то последняя не самоизлечивается после родов и требует проведение терапии соответственно классическому заболеванию.

Тромбоцитопения у беременных при гипертензионном состоянии. У некоторых женщин в период беременности отмечается гипертензионный синдром, часто сопровождающийся тромбоцитопенией. К числу таких состояний относятся преэклампсия и синдром HELLP (Hemolysis elevated liver functiontests, low platelets). У 21% беременных гипертензионные состояния осложняются тромбоцитопенией.

Преэклампсия наблюдается у 5 – 13% беременных женщин, обычно возникает в III триместре. Она наблюдается у 6% беременных первородящих, возраст которых менее 20 и более 30 лет. По данным K.Lain и соавт. (2002), летальность беременных от преэклампсии в США составляет 17,6%. Критериями преэклампсии являются повышение артериального давления выше 140/90 мм.рт.ст. и протеинурия более 0,3 г/24 ч или более 1 мг/л. Если у беременной женщины отмечается только повышение артериального давления при отсутствии протеинурии, то это состояние рассматривают как индуцированную беременностью артериальную гипертензию. У 15 – 50% беременных женщин с преэклампсией в III триместре отмечается тромбоцитопения, и иногда она предшествует клинико – лабораторным признакам преэклампсии.

Патогенез тромбоцитопении при преэклампсии окончательно не выяснен. Существует мнение о наличии связи преэклампсии с наследственной тромбофилией, но эту точку зрения разделяют не все исследователи. При данном синдроме увеличена деструкция тромбоцитов, а общий объем последних увеличен при нормальном или повышенном количестве мегакариоцитов в костном мозге. Это позволяет предположить, что в крови циркулируют более молодые тромбоциты, появление которых является следствием компенсаторной реакции костного мозга. Повышенная деструкция тромбоцитов может быть связана с патологическим увеличением их адгезии к поврежденным или активированным эндотелиальным клеткам сосудистой стенки, активацией системы свертывания крови с образованием тромбина, который активирует тромбоциты с последующим удалением тромбоцитов, связанных с Ig, клетками СМФ. Тромбоциты могут быть связаны с IgG антитромбоцитарных антител или же иммунными комплексами, содержание которых повышено при преэклампсии.

У некоторых беременных с преэклампсией могут отмечаться признаки ДВС с активацией тромбоцитов и повышенным их потреблением. Однако клинически ДВС проявляется только в тяжелых случаях преэклампсии, хотя лабораторные тесты указывают на то, что система свертывания крови активирована у многих беременных с преэклампсией, но при этом отсутствуют клинические и классические лабораторные признаки ДВС.

С. Redman (1990), M.Zemel и соавт. (1990) считают, что тромбоцитопения появляется в I триместре беременности, и в последующем у этих лиц возникают классические признаки преэклампсии.

Синдром HELLP впервые описан J. Pritchard и соавт. в 1954 г. У беременных наблюдались клинические и гематологические признаки гемолитической анемии, увеличение активности аминотрансфераз в сыворотке крови и тромбоцитопения. Термин HELLP предложен L. Weinstein в 1982 г. Критериями этого синдрома являются:

- микроангиопатическая гемолитическая анемия (анемия, в мазках крови определяются фрагменты эритроцитов, шизоциты, увеличено содержание билирубина за счет свободного, повышена активность ЛДГ до 600 ед/л и более);
- увеличение активности аминотрансфераз;
- количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, а иногда менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

Клинические признаки синдрома HELLP у беременных сходны с таковыми преэклампсии, поэтому данный синдром рассматривают как вариант преэклампсии. У 80 – 95% беременных отмечаются недомогание, тошнота, боли в верхнем квадранте живота, надчревной области. У 50% женщин отмечаются отеки и (или) артериальная гипертензия, а у 70 – 85% - протеинурия, но она незначительная. При наличии тяжелого микроангиопатического гемолиза может наблюдаться неврологическая симптоматика в виде гиперрефлексии, нарушения остроты зрения и др. Чаще всего синдром наблюдается у женщин старше 25 лет, при многоплодной беременности. Хотя патогенез HELLP и преэклампсии, вероятно, сходен, клинически их следует разделять, так как при HELLP ле-

тальность среди беременных составляет 7,7 – 60%. J. Stone (1998) отмечает, что синдром HELLP может наблюдаться при отсутствии клинических признаков преэклампсии.

У новорожденных от женщин с синдромом HELLP, может отмечаться тромбоцитопения, но она менее выражена, чем при рождении от матерей с АИТП. Хотя у новорожденных в крови могут определяться IgG – ассоциированные антитела с тромбоцитами, их титр не коррелирует со степенью тромбоцитопении у ребенка. По – видимому, в развитии последней имеют значение нарушения мегакариопоэза. У новорожденных в плазме крови повышено содержание ТПО, в периферической крови определяются клетки – предшественницы мегакарицитов, и степень этих изменений может коррелировать с гестационным возрастом ребенка.

При наличии тяжелой тромбоцитопении у беременных с синдромом HELLP показаны трансфузии тромбоконцентрата. Женщины, у которых синдром развился на ранних стадиях беременности, должны находиться под наблюдением и обследоваться систематически, чтобы своевременно принять меры во избежание серьезных осложнений, таких как ДВС. Следует помнить, что снижение количества тромбоцитов может предшествовать появлению синдрома HELLP, т.е. гестационная тромбоцитопения может быть предвестником этого синдрома. Тяжелые случаи преэклампсии и синдрома HELLP могут напоминать ТТП или ГУС, и в этих случаях назначают плазмаферез с замещением свежезамороженной плазмой.

Гестационная тромбоцитопения. Ее еще называют псевдоидиопатической тромбоцитопенической пурпурой, сопутствующей, случайной. Для гестационной тромбоцитопении характерно наличие сниженного количества тромбоцитов, чаще в пределах $(110-150) \times 10^9/\text{л}$, но иногда количество тромбоцитов снижается до $43 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии причин, способствующих развитию тромбоцитопении. Гестационная тромбоцитопения наблюдается у 5 – 7,4% беременных женщин. Гестационная тромбоцитопения составляет приблизительно 75% от всех тромбоцитопений, наблюдаемых у женщин во время беременности. Она появляется в конце II или в начале III триместра беременности, не сопровождается осложнениями, связанными с беременностью, и рождением ребенка с тромбоцитопенической пурпурой. Гестационную тромбоцитопению рассматривают как тромбоцитопению физиологическую, сопровождающую нормальную, не осложненную беременность.

Если у женщины в период беременности в периферической крови обнаруживается уменьшение количества тромбоцитов, то обязательно следует тщательно выяснить анамнез – не было ли в прошлом АИТП, заболеваний иммунного генеза, течение беременности и родов в прошлом, нет ли признаков гипертензионного синдрома и др. Лишь при отсутствии причин, которые могут повлечь за собой развитие тромбоцитопении, ставят диагноз гестационной тромбоцитопении. Наблюдения Н. Minakami и соавт. (2000) за 592 женщинами со сроком гестации 13 – 37 нед с неосложненной беременностью показали, что в III триместре наблюдается равное число женщин как с тромбоцитопенией, так и

с повышенным количеством тромбоцитов; 3,7% беременных женщин, у которых количество тромбоцитов было менее $150 \times 10^9/\text{л}$, был высокий риск появления синдрома HELLP. Авторы отметили, что гестационная тромбоцитопения может предшествовать появлению синдрома HELLP.

По мнению J. George (2000), если количество тромбоцитов менее $70 \times 10^9/\text{л}$ и оно наблюдается на ранних сроках беременности, то следует думать об АИТП, а гестационная тромбоцитопения в данной ситуации является транзиторным признаком АИТП.

Патогенез гестационной тромбоцитопении остается неясным, но, возможно, в ее возникновении имеют значение такие факторы, как гемодилюция, ускоренное исчезновение тромбоцитов из циркулирующей крови. Гестационная тромбоцитопения не требует лечения, так как она самопроизвольно исчезает в послеродовом периоде и обычно протекает с умеренным снижением числа тромбоцитов без клинических проявлений кровоточивости у беременной.

Тромбоцитопения может быть симптомом ТТП (обычно возникает во II триместре беременности), ГУС (чаще в послеродовом периоде), СКВ, аномалии Мея – Хегглина, болезни Виллебранда II типа, ВИЧ – инфекции, наличия антифосфолипидных Ат, гиперспленизма и др., эти заболевания описаны в соответствующих главах.

Синдром Фишера-Эванса

Синдром Фишера-Эванса – сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры. Выделяют симптоматическую и идиопатическую формы синдрома Фишера-Эванса. Симптоматическая форма наблюдается при хроническом гепатите, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, хроническом лимфолейкозе, лимфомах. Иногда данный синдром является первым признаком перечисленных заболеваний. При идиопатической форме гемолиз и тромбоцитопению связать с каким-либо заболеванием не удастся. В механизме развития синдрома Фишера-Эванса имеет значение повышенное разрушение эритроцитов и тромбоцитов в связи с фиксацией на их поверхности белков иммуноглобулиновой природы – аутоантител. Они специфически связываются с резус-антигенами клеток крови, а в некоторых случаях направлены против антигенов других систем. Разрушение эритроцитов и тромбоцитов происходит в селезенке, печени и костном мозге. В связи с этим наблюдается увеличение в костном мозге эритроидных клеток и мегакариоцитов.

Клиническая картина этой патологии состоит из гемолитической желтухи, анемического синдрома различной степени тяжести, геморрагического синдрома по петехиально-пятнистому типу. Лабораторные проявления характеризуются высоким ретикулоцитозом и непрямой гипербилирубинемией, сочетающимися с тромбоцитопенией. Болезнь начинается постепенно. Появляются петехии на коже, экхимозы (обширные кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки), кровоизлияния в слизистую рта, конъюнктиву, отмечаются носовые

и маточные кровотечения слабость, одышка, желтуха. Геморрагический синдром предшествует появлению клинических и лабораторных признаков иммунного гемолиза. Иногда анемия и тромбоцитопения появляются одновременно. Тромбоцитопения может развиться через несколько лет после удаления селезенки, произведенного по поводу аутоиммунной гемолитической анемии. Диагноз ставится на основании клинической картины и прямой пробы Кумбса, подтверждающей аутоиммунный характер гемолиза. Отрицательная проба Кумбса не исключает наличие у больного иммунного гемолиза. Установить наличие гемолиза могут обнаружение повышенного содержания в крови ретикулоцитов, укорочение жизни эритроцитов, увеличение в костном мозге клеток эритроидного ряда. При тромбоцитопении в костном мозге увеличивается количество мегакариоцитов с вялой отшнуровкой тромбоцитов, что указывает на тромбоцитолитиз. Иммунный характер тромбоцитопении подтверждает определение иммуноглобулинов класса G на поверхности тромбоцитов; при синдроме Фишера-Эванса их содержание на поверхности тромбоцитов повышено.

Лечение и профилактика. Применяют глюкокортикоидные гормоны в тех же дозах, что и для лечения АИТГ. При отсутствии эффекта проводят спленэктомию. Если это не дает ожидаемого результата, назначают цитостатики (азатиоприн, циклофосфан, винкристин) совместно с глюкокортикоидами. Эффективно лечение ритуксимабом. При тяжелой анемии показаны трансфузии отмытых эритроцитов от индивидуально подобранного донора. Переливание тромбоцитарной массы неэффективно и даже опасно. Профилактика заключается в предотвращении рецидивов гемолиза и тромбоцитопении, особенно при вирусных заболеваниях. Больные должны избегать инсоляции и приема препаратов, блокирующих функцию тромбоцитов (салициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты и т.д.).

Приводим собственное наблюдение сочетания аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры (синдром Фишера-Эванса).

Больной Ч., 15 лет, в апреле 1992 года обратился к участковому терапевту с жалобами на слабость, быструю утомляемость, недомогание, головокружение. Из анамнеза удалось выяснить, что месяц назад отмечалось длительное носовое кровотечение. В анализах крови выявлена гипохромная анемия и больной направлен на консультацию к гематологу с диагнозом: постгеморрагическая анемия, средней степени тяжести. При осмотре гематолог обратил внимание на желтушную окраску кожного покрова. Геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых выявлено не было. Печень и селезенка не увеличены. Клинический анализ крови: гемоглобин - 97г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты-58%, тромбоциты- 160×10^9 /л, лейкоциты- $5,2 \times 10^9$ /л, СОЭ – 48 мм в час. В биохимическом анализе крови отмечено повышение билирубина за счет непрямой фракции-30,8-2,0-28,8мкм/л. На основании этих данных был выставлен диагноз аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и больной направлен в гематологическое отделение областной больницы. В стационаре были выполнены следующие обследования, подтверждающие основной диагноз:

проба Кумбса прямая и непрямая - положительные; осмотическая резистентность эритроцитов в норме; показатель сферичности эритроцитов-3,5; анализ мочи на гемосидерин и свободный гемоглобин-отрицательный; анализ эритроцитограммы - анизоцитоз смешанный, пойкилоцитоз. Таким образом, подтвержден аутоиммунный характер гемолиза и исключены наследственные гемолитические анемии. После проведенного лечения (преднизолон в дозе 30 мг - 6 таблеток в сутки, трансфузии отмытых эритроцитов от индивидуально подобранного донора, симптоматическая терапия) гемолиз был купирован, больной выписан домой в удовлетворительном состоянии.

За период с 1992 по 1995 годы у больного Ч. дважды отмечались обострения АИГА. В апреле 1995 года на фоне ремиссии АИГА на коже появился выраженный геморрагический синдром. Больной стал отмечать кровоточивость десен, носовые кровотечения. Клинический анализ крови: гемоглобин-123 г/л, эритроциты- $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты- $7,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты - 30×10^9 /л, ретикулоциты-15%, СОЭ - 59мм в час. У больного была диагностирована аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (АИТП). После проведенного лечения (преднизолон в дозе 60 мг - 12 таблеток в сутки, симптоматическая терапия) геморрагический синдром был купирован, количество тромбоцитов нормализовалось (150×10^9 /л). За период с 1995 по 1999 годы отмечено несколько обострений заболевания. Чаще это проявлялось рецидивом гемолиза, реже симптомами АИТП. С 1996 года во время обострений АИГА отмечалось увеличение печени и селезенки. С пациентом постоянно проводились беседы о необходимости выполнения спленэктомии, но он отказывался.

22 августа 1999 года больной был доставлен в гематологическое отделение областной больницы в тяжелом состоянии. На момент осмотра предъявлял жалобы на сильную слабость, недомогание, учащенное сердцебиение, изменение окраски кожного покрова, лихорадку до 39° С, темный цвет мочи. Кожный покров и склеры желтого цвета, на коже умеренно выражен геморрагический синдром - геморрагии различных сроков давности. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушивались. Тоны сердца громкие, тахикардия - до 130 ударов в минуту, систолический шум во всех точках аускультации. Артериальное давление 90 и 40 мм рт.ст. Печень увеличена, выступает на 10 см из-под края реберной дуги. Нижний полюс селезенки пальпировался на 8 см ниже левой реберной дуги. Клинический анализ крови: эритроциты - $1,14 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин-38 г/л, лейкоциты- $13,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты- 40×10^9 /л, юные-7%, миелоциты-4%, палочкоядерные - 9%, сегментоядерные - 70%, лимфоциты-10%, СОЭ - 90 мм в час, ретикулоциты - 68%. Биохимический анализ крови: глюкоза - 5,1 ммоль/л, общий белок-59г/л, сиаловая - 200, сулемовая - 1,6, билирубин: общий - 172,8; прямой - 34; непрямой - 138,8 мкм/л, АСТ-8,6, АЛТ-9,8, фибриноген-6660 мг/л, ПТИ - 100%, лактатдегидрогеназа-582 г/л, креатининфосфокиназа-444г/л. Прямая проба Кумбса - положительная. Тест Хема - слабopоложительный. Осмотическая резистентность эритроцитов-0,42-0,26%. Больному был выставлен диагноз: синдром Фишера-Эванса; осложнения - гемолитический криз, анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, лейкомоидная ре-

акция миелоидного типа. Проводилась терапия гемолитического криза - преднизолон из расчета 2мг на 1 кг массы тела, дезинтоксикационная терапия, трансфузия отмытых эритроцитов от индивидуально подобранного донора. Гемолитический криз был купирован через 7-10 дней от начала гормональной терапии. Однако полностью нормализация всех клинических и биохимических показателей крови наступила только через 1 месяц. После этого больному была выполнена спленэктомия.

Рецидивов АИГА и АИТП после спленэктомии на протяжении 14 лет не было. В настоящее время самочувствие больного удовлетворительное. Кожный покров и склеры обычной окраски. Сохраняется умеренная гепатомегалия. Клинический анализ крови: гемоглобин - 140 г/л, эритроциты - $4,09 \times 10^{12}$ г/л, лейкоциты - 5×10^9 /л, тромбоциты - 320×10^9 /л, СОЭ- 14 мм в час, палочкоядерные - 5%, сегментоядерные - 70%, эозинофилы - 3%, лимфоциты - 22%, ретикулоциты - 6%. Билирубин: общий - 5,6; прямой - 1,4; непрямой - 4,2мкм/л.

Апластическая анемия.

Примером заболевания протекающего с тромбоцитопенией, которая обусловлена недостаточной выработкой тромбоцитов в костном мозге, является апластическая анемия (АА). АА – заболевание, характеризующееся глубокой панцитопенией и недостаточностью костномозгового кроветворения, обусловленной развитием аплазии костного мозга (Михайлова Е.А., 2012). АА гетерогенное заболевание, объединяющее аплазии кроветворения с различными этиологическими и патогенетическими механизмами. Объединяют эти апластические синдромы в единую группу сходные клинические признаки, морфологическая и гистологическая картина крови и костного мозга (Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., 1995; Михайлова Е.А., 2002).

Различают наследственные и приобретенные АА. Первые встречаются гораздо реже. К ним относятся – анемия Фанкони (наследственная АА сочетающаяся с различными врожденными уродствами) и анемия Дамешека (наследственная АА без врожденных дефектов). Очень схожее с АА заболевание – это парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), которая может быть приобретенной (часто при опухоли тимуса), и врожденной, сопровождающейся множественными физическими недостатками (ПККА Даймонда-Блекфена). На начальных этапах ПККА имеет место только тяжелая анемия, на поздних этапах присоединяется тромбоцитопения и геморрагический синдром.

Однако это все очень редкая патология. Гораздо чаще врачи встречаются с приобретенной АА. Возможными этиологическими факторами развития АА считаются: 1) химические факторы – бензол, неорганические соединения мышьяка, этилированный бензин, тяжелые металлы (ртуть, висмут и др.), хлорорганические соединения, инсектициды, пестициды; 2) ионизирующая радиация и рентгеновское излучение; 3) лекарственные средства – цитостатики, ряд антибиотиков (стрептомицин и др.), сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства, препараты содержащие анальгин, мерказолил, пре-

параты золота, противосудорожные средства и т.д.; 4) инфекционные агенты – вирусы (инфекционного мононуклеоза, гепатита, Эпштейна-Барр, гриппа, цитомегаловирусы, иммунодефицита человека, герпеса, эпидемического паротита и т.д.), микобактерии туберкулёза, грибы; 5) Заболевания иммунного генеза. Однако в большинстве случаев установить этиологический фактор, приведший к развитию заболевания, не представляется возможным. В такой ситуации ставится диагноз идиопатической АА.

В патогенезе АА выделяют основные патогенетические механизмы: 1) поражение полипотентной стволовой гемопоэтической клетки; 2) поражение клеточного микроокружения стволовой кроветворной клетки и опосредованное нарушение её функции; 3) иммунная депрессия кроветворения. В настоящее время считается, что ведущая роль в развитии аплазии кроветворения принадлежит нарушению цитокиновой регуляции кроветворения. Доказано участие в развитии заболевания различных субпопуляций Т–лимфоцитов, обладающих способностью регулировать гемопоэз опосредованно через систему лимфокинов, которые оказывают ингибирующее или индукторное воздействие на кроветворение (Maciejewski J.P., et al., 2005; Young N.S., 2002; Young N.S., et al., 1996, 2008).

Клиническая картина и диагностика апластической анемии.

Клиническая картина АА складывается из трёх основных синдромов:

1. анемического, вследствие развития анемии;
2. геморрагического, вследствие развития тромбоцитопении;
3. инфекционно – септического, вследствие развития нейтропении или агранулоцитоза.

К проявлениям анемического синдрома относятся: бледность кожного покрова, слабость, одышка, тахикардия, повышенная утомляемость, иногда гипотония, систолический шум во всех точках аускультации сердца и т.д.

Проявления геморрагического синдрома могут быть различными от небольших подкожных и внутрикожных кровоизлияний до тяжелых полостных (желудочно-кишечных, маточных, почечных) кровотечений. У больных АА, часто в местах внутримышечных и подкожных инъекций образуются, обширные гематомы, поэтому все препараты необходимо вводить внутривенно. Геморрагическая сыпь локализуется, прежде всего на голенях, бёдрах, животе, иногда на лице. Кровоизлияния в конъюнктиву, слизистую оболочку полости рта являются тревожными симптомами, которые свидетельствуют о возможности кровоизлияния в головной мозг. Могут иметь место десневые кровотечения, кровоизлияния в склеры, глазное дно. При тяжёлом и очень тяжёлом течении АА у больных развиваются профузные носовые, желудочно-кишечные, почечные, бронхолегочные кровотечения. У женщин менструации сопровождаются длительными и обильными маточными кровотечениями. Кровоизлияние в головной мозг может явиться причиной смерти больного с АА.

На фоне гранулоцитопении у больных АА часто присоединяются различные инфекционные осложнения от локальных воспалительных процессов до пневмоний и сепсиса различной этиологии.

При идиопатической апластической анемии селезёнка, печень, лимфатические узлы не увеличиваются.

В клиническом анализе крови выявляются: анемия, различной степени тяжести, чаще нормохромная; ретикулоцитопения; лейкопения; гранулоцитопения; относительный лимфоцитоз (за счёт снижения количества гранулоцитов); тромбоцитопения.

В миелограмме у пациентов с апластической анемией отмечается: уменьшение количества миелокариоцитов, выраженное уменьшение клеток эритроидного и гранулоцитарного рядов, значительное снижение количества мегакариоцитов. Очень часто при стеральной пункции получают «пустой пунктат», если при пункции иглой попали в опустошенный участок костного мозга с полным жировым замещением.

Диагноз апластической анемии может быть установлен только после гистологического исследования костного мозга методом трепанобиопсии. В трепанобиоптате отмечается значительное преобладание жировой ткани над деятельным костным мозгом. При этом необходимо исключить все заболевания, при которых возможно развитие вторичной апластической анемии или синдрома аплазии кроветворения: системная красная волчанка и другие коллагенозы, милиарный туберкулёз, хронический гепатит и другие вирусные инфекции, метастазирующие солидные опухоли, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, острый лейкоз, злокачественные лимфопролиферативные заболевания (Михайлова Е.А., 2002, 2005).

В зависимости от выраженности тромбоцитопении и гранулоцитопении выделяют нетяжёлые, тяжёлые и очень тяжёлые формы АА (Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., 1995; Михайлова Е.А., 2002, 2005).

Тяжёлая апластическая анемия:

- гранулоцитопения – $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$
- тромбоцитопения – $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$

Очень тяжёлая апластическая анемия:

- гранулоцитопения – $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$
- тромбоцитопения – $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$

АА – одно из самых серьёзных гематологических заболеваний. До начала использования в лечении АА современных препаратов иммуносупрессивного действия, большинство больных погибали в течение непродолжительного времени от момента постановки диагноза. Непосредственными причинами смерти больных в большинстве случаев являлись кровоизлияние в мозг, выраженные полостные кровотечения, сепсис и другие инфекционные осложнения.

Лечение апластической анемии.

Аллогенная трансплантация костного мозга проводится больным с тяжёлым и очень тяжёлым течением АА в молодом возрасте при наличии гистосовместимого донора. Этот метод лечения позволяет добиться 5-летней выживаемости у 72% больных (Vasigalupo А.А., 2000). К сожалению, очень часто гистосовместимого донора подобрать не удаётся (Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., 1995; Михайлова Е.А., 2005; Vasigalupo А.А., 2000).

Иммуносупрессивная терапия в настоящее время является терапией выбора для большинства больных АА. Наиболее эффективным препаратом иммуносупрессивного действия оказался антилимфоцитарный/антитимоцитарный глобулин – АЛГ/АТГ. Однако у 40 – 50% больных применение АЛГ/АТГ оказывается неэффективным, а у 30% больных, первоначально ответивших на лечение, в течение последующих 10 лет развивается рецидив заболевания (Михайлова Е.А., 2002; 2005; Масчан А.А., и соавт., 2007; Vasigaluro A., 2000). Циклоспорин А (ЦсА) может оказывать положительное влияние на течение заболевания у половины пациентов, не ответивших на лечение АЛГ/АТГ, а так же улучшает результаты трансплантации костного мозга, когда используется в посттрансплантационном периоде с целью профилактики развития вторичной болезни (Михайлова Е.А., 2002; 2005). Значительно улучшить результаты лечения АА, повысить выживаемость этих больных помогает комбинированная иммуносупрессивная терапия (Frickhofen N., 2000; Frickhofen N., et al., 2003; Marsh J.C., 2000). Е.А. Михайлова и другие сотрудники Гематологического Научного Центра РАМН (директор: академик РАН В.Г. Савченко) разработали программу комбинированной иммуносупрессивной терапии при АА, включающую несколько этапов (Михайлова Е.А., и соавт., 2003, 2008, 2012).

1-й этап лечения. Протокол применения антилимфоцитарного глобулина.

За два дня до начала введения антилимфоцитарного глобулина назначают дифлюкан 200 мг/сутки, ципрофлоксацин 250 мг/сутки per os или низорал 200 мг/сутки и бисептол 960 мг 2 раза в сутки per os и принимаются в течение 3 недель; преднизолон 30 мг в сутки per os. Лечение проводится в одноместной палате в течение 21-30 дней. Перед введением АЛГ/АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

Ежедневно в течение 5 дней вводится антилимфоцитарный глобулин по 20 мг/кг массы тела в/в капельно в течении 12 часов (суточная доза препарата вводится на 1200 – 1600 мл физиологического раствора натрия хлорида), преднизолон 60 мг и антигистаминные препараты в/в капельно 2 р/сутки (до и после антилимфоцитарного глобулина); ежедневно при уровне тромбоцитов менее 20×10^9 /л и при наличии геморрагического синдрома вводится тромбомасса; при гемоглобине менее 80 г/л вводится эритроцитарная масса. Курс терапии АЛГ/АТГ у больных с инфекционными осложнениями в анамнезе проводят на фоне внутривенного введения антибиотиков.

С 15 дня курса терапии проводится постепенное снижение суточной дозы преднизолона при отсутствии или после исчезновения симптомов сывороточной болезни. На 28 - 30 дни курса – отмена преднизолона.

Протокол применения циклоспорина А (ЦсА).

ЦсА назначается через 2 недели (возможно одновременно с антилимфоцитарным глобулином) после курса антилимфоцитарного глобулина или спленэктомии (в случаях, если операция применяется на первом этапе лечения из-за непереносимости АЛГ/АТГ). Первоначальная доза ЦсА – 10мг/кг/сутки. В дальнейшем доза корригируется в зависимости от индивидуальной переноси-

мости препарата. Средняя суточная доза на протяжении курса лечения – 4-5 мг/кг массы тела. Продолжительность курса терапии не менее 18 месяцев.

2-й этап лечения. Спленэктомия или повторные курсы антилимфоцитарного глобулина включают в программу лечения больных, не ответивших или ответивших недостаточно активно на предшествующую терапию на 3-6 месяце лечения (Михайлова Е.А., и соавт. 2006, 2012).

Лимфоцитаферез проводится в случаях недостаточной эффективности иммуносупрессивной терапии. Курс лечения включает 5-7 сеансов (1-2 раза в неделю).

Геморрагический синдром должен быть купирован до лечения АЛГ/АТГ и спленэктомии. ЦсА может быть назначен параллельно с заместительной терапией донорскими тромбоцитами. При наличии инфекционного агента и лихорадки проведению протокола должна предшествовать интенсивная противовоспалительная терапия (Виноградова МА, и соавт., 2007; Клясова Г.А., и соавт., 2007). Противопоказанием к проведению иммуносупрессивной терапии являются тяжёлые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печёночной, дыхательной недостаточностью. (Михайлова Е.А., 2012).

Пятилетняя общая выживаемость больных тяжёлыми и нетяжёлыми АА, получавших программную терапию по протоколу ГНЦ РАМН, составляет 60 и 90% соответственно, а безрецидивная выживаемость 73% независимо от тяжести болезни (Михайлова Е.А., 2012).

Основные осложнения терапии антилимфоцитарным глобулином: аллергические и анафилактические реакции во время введения препарата, сыпороточная болезнь, гипертония, эпилептические судороги, иммунная тромбоцитопения, иммунная гемолитическая анемия, инфекционные осложнения, усиление геморрагического синдрома.

Основные осложнения терапии ЦсА: нефротоксичность (повышение содержания в сыворотке креатинина и мочевины, появление периферических отёков, олигоурия), гипербилирубинемия, повышение артериального давления (гипомагниемия), гиперкалиемия, гиперплазия дёсен, тремор, парестезии, энцефалопатия, аллергические реакции.

При АА недопустима длительная монотерапия глюкокортикоидами, поскольку такая тактика способствует развитию тяжёлых осложнений, препятствующих проведению полноценной терапии (Михайлова Е.А., 2002, 2005, 2012).

Симптоматическая терапия апластической анемии заключается в заместительных трансфузиях эритроцитов и тромбоцитов, лечении и профилактике инфекционных осложнений, у пациентов с продолжительным трансфузионным анамнезом включение в лечебную программу хелаторной терапии и т.д.

Гипоплазия мегакариоцитарного ростка вследствие медикаментозной интоксикации

Многие лекарственные средства могут вызывать гипоплазию костного мозга и развитие тромбоцитопении. Наиболее часто медикаментозная тромбоцитопения обусловлена лечением левомецетином, цитостатическими препаратами, антииреодными средствами, препаратами золота. Механизмы редукции мегакариоцитарного роста и развития тромбоцитопении при лекарственной интоксикации различны – гиперчувствительность костного мозга (идиосинкразия при лечении левомецетином или хлорамфениколом), угнетающее цитотоксическое действие на кроветворный костный мозг (цитостатики), развитие иммунологических реакций. Избирательно подавляют мегакариопоэз хлортиазиды и эстрогены.

Гипоплазия мегакариоцитарного роста при алкогольной интоксикации

Алкоголь может угнетать продукцию тромбоцитов и быть причиной развития умеренно выраженной тромбоцитопении у алкоголиков (Cowan, 1980). У 26% пациентов с острой алкогольной интоксикацией количество тромбоцитов в периферической крови снижалось до $100 \times 10^9/\text{л}$ и менее (Post, Desforges, 1968). Имеются также экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении под влиянием этанола кругооборота и продолжительности жизни тромбоцитов и развитии тромбоцитопении (Ryback, Desforges, 1970). Кровотечения при алкогольной тромбоцитопении редки, после прекращения приёма алкоголя через 2-3 дня начинается повышение количества тромбоцитов в крови, которое достигает нормального уровня в течение 2-3 недель. Алкоголь-индуцированная тромбоцитопения характеризуется ускоренной деструкцией тромбоцитов и компенсаторным увеличением тромбоцитопоэза (Sullivan, Adams, Liu, 1977). Работами Levine, Spivak, Meager, Sieber (1986) доказано, что алкоголь оказывает своё первичное влияние на созревание мегакариоцитов в костном мозге, обуславливая неэффективный тромбоцитопоэз. Описаны случаи тяжёлой гипоплазии костного мозга после употребления больших количеств алкоголя (Nakao, Harada, Kondo, 1991).

Гипопротиферация и гипоплазия мегакариоцитарного роста инфекционного генеза

Вирусная инфекция. При вирусной инфекции тромбоцитопения может быть обусловлена различными факторами: нарушением продукции тромбоцитов вследствие инвазии вирусов в мегакариоциты, токсическим влиянием вирусных белков на клетки-предшественницы тромбоцитопоэза, разрушением циркулирующих тромбоцитов как непосредственно самими вирусами, так и под воздействием вирус-индуцированных антитромбоцитарных антител (Levine, 1999). Введение живой противокоревой вакцины вызывает развитие тромбоцитопении, достаточно выраженной, но не проявляющейся клинически (Beeler и соавт., 1996). Приблизительно через 3 дня после введения вакцины наблюдаются дегенеративные изменения и вакуолизация мегакариоцитов (Oski, Naiman,

1966). Тромбоцитопения может развиваться также после применения комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и оспы (Nieminen, Peltola, Syrjala, 1993). Описана также тромбоцитопения после вакцинации против гепатита А и В (Poulin, Gabriel, 1994). Довольно часто развивается тромбоцитопения у детей, заболевших эпидемическим паротитом (Lacour, Maherzi, Vienny, Suter, 1993).

Описаны случаи тяжелой тромбоцитопении у больных с цитомегаловирусной инфекцией (Van Spronsen, Breed, 1996), причём механизм развития тромбоцитопении не ясен: предполагается непосредственное цитопатологическое воздействие цитомегаловируса на мегакариоциты, однако не исключается и иммуноопосредованная деструкция тромбоцитов.

Парвовирус В19 может быть причиной развития гипоплазии костного мозга, что проявляется выраженной анемией и тромбоцитопенией. Предполагается, что тромбоцитопения обусловлена цитотоксическим эффектом вирусных неструктурных белков (NS-1) на мегакариоциты (Murray, Morad, Pierce, Mihm, 1995). Возможно развитие тромбоцитопении также при инфицировании вирусами гепатита С и Эпштейна-Барр.

Бактерии и простейшие. Тромбоцитопения нередко обнаруживается при сепсисе, вызванном грамположительной или грамотрицательной бактериальной флорой. Чаще всего это наблюдается в детском возрасте. Причины тромбоцитопений при сепсисе различны. Тромбоцитопения может быть обусловлена развитием ДВС-синдрома и потреблением тромбоцитов, разрушением тромбоцитов в увеличенной селезёнке, а также влиянием иммунокомплексного механизма. В некоторых случаях, например, при менингококковой инфекции, тромбоцитопения развивается вследствие выраженной адгезии тромбоцитов к повреждённому эндотелию сосудов. Повреждение тромбоцитов обусловлено также воздействием экзо- и эндотоксинов, продуцируемых микроорганизмами.

При очень тяжёлом течении бактериального сепсиса возможно поражение костного мозга с развитием мегакариоцитарной гипоплазии и тромбоцитопении. Однако обычно в этом случае гипоплазия мегакариоцитарного ростка является отражением тотальной гипоплазии костного мозга, и тромбоцитопения, таким образом – один из симптомов апластической анемии.

Следует заметить, что подобные ситуации наблюдаются редко. Тотальная аплазия костного мозга с развитием тромбоцитопении, анемии, лейкопении может наблюдаться при генерализованной грибковой инфекции (аспергиллёзный, кандидомикозный сепсис).

Тромбоцитопения может развиваться у больных малярией, вероятно, в связи с иммуноопосредованной деструкцией тромбоцитов (Horstmann, Dietrich, Bienzle, Rasche, 1981).

Описана тромбоцитопения при болезни Лайма и микоплазменной инфекции (Ballard, Bottino, 1994; Pugliese, Levchuck, Cunha, 1993).

Тромбоцитопения при ВИЧ (СПИДе)

Тромбоцитопения может развиваться у ВИЧ-инфицированных людей по различным причинам (Пивник А.В. и соавт., 2008). Первая причина в том, что ВИЧ инфицирует мегакариоциты, это означает, что ВИЧ сам по себе может привести к нехватке тромбоцитов. Во-вторых, некоторые препараты против ВИЧ могут повредить красный костный мозг (например, некоторые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы). То же относится и к некоторым заболеваниям на стадии СПИДа (например, лимфоме или МАК).

Другая причина может быть в том, что иммунная система способна вырабатывать антитела, которые направлены против здоровых тромбоцитов организма, то есть развивается АИТП. Аутоантитела подают сигнал селезенке, которая уничтожает и удаляет тромбоциты из организма.

Всем ВИЧ-положительным людям рекомендуется регулярно сдавать общий анализ крови, в состав которого входит определение уровня тромбоцитов. Общий анализ крови обычно делается раз в 3-6 месяцев вместе с анализом на иммунный статус (иммунограммой) и анализом на вирусную нагрузку (количество вируса в крови). Таким образом, если ВИЧ-положительный человек регулярно наблюдается у врача и сдает анализы крови, то врач обязательно определит тромбоцитопению задолго до того, как она сможет привести к серьезным проблемам.

Наиболее эффективное лечение для тромбоцитопении у людей с ВИЧ - это высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) (Пивник А.В. и соавт., 2008). Антиретровирусные препараты резко снижают уровень вируса в крови и таким образом не дают ВИЧ инфицировать мегакариоциты. ВААРТ также «успокаивает» иммунную систему, то есть делает ее менее активной, что замедляет процесс выработки аутоантител, способствующих тромбоцитопении. Таким образом, ВААРТ - первый метод лечения, который обычно предлагают при тромбоцитопении. В том случае, если ВААРТ оказывается неэффективной, то лечение проводится по программе АИТП (Пивник А.В. и соавт., 2008).

Тромботические микроангиопатии

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) это клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов (Филатов Л.Б., 2011) Морфологически ТМА определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромбоцитарные тромбы и окклюзия сосудов (Ahmed S, et al., 2002). Повреждение эндотелия сосудов при ТМА индуцирует процесс образования внутрисосудистых тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов. Обязательным элементом

ТМА наряду с тромбоцитопенией является неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами (фрагментированными эритроцитами) в мазке крови. К ТМА относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП – болезнь Мошковица, по имени автора, описавшего это заболевание); гемолитико-уремический синдром (ГУС); HELLP-синдром, возникающий при беременности. ТМА также может развиваться при диффузных заболеваниях соединительной ткани, катастрофическом антифосфолипидном синдроме, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, после приема ряда лекарств (хинин, хинидин, тиенопиридины, цитостатики, ингибиторы кальциевых каналов), после трансплантации органов и тканей. Особенность заболеваний этой группы – наличие главного органа-мишени: при ТТП – поражение ЦНС, ГУС – поражение почек, HELLP-синдром – поражение печени.

Для всех ТМА характерными являются тромбоцитопения и неиммунная гемолитическая анемия с наличием фрагментированных эритроцитов – шистоцитов в мазке периферической крови (рис. 14). Обломки эритроцита могут иметь вид полудиска с 2 – 3 острыми выступами (шлемообразный), треугольника, маленького неправильной формы фрагмента (Bull Br.S.et al., 1995; Lesesve J.F., 2004). Образование шистоцитов может происходить при различных условиях: в результате фрагментации эритроцита (нитьями фибрина на тромбоцитарных агрегатах в микрососудах, протезами сердечных клапанов, в процессе забора крови и приготовления мазка, в системе диализа и т.д.); когда эритроцит, ломаясь на две (часто неравные) части, порождает фрагменты, имеющие тенденцию к повторной сферизации; при нагревании мембраны эритроцитов (ожог эритроцита), провоцирующем отделение части эритроцитов в виде почеч или фрагментов, близких по форме к шистоцитам, эти фрагменты также имеют тенденцию к сферизации (Филатов Л.Б., 2011).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – одна из разновидностей ТМА, сопровождающаяся повреждением мелких сосудов (микроангиопатия), протекающая с гемолитической анемией, внутрисосудистой коагуляцией, тромбоцитопенией, пурпурой, поражением почек (часто с развитием ОПН) и нервной системы. ТТП наблюдается у лиц любого пола и возраста, чаще у молодых женщин. Описаны семейные случаи, а также случаи ТТП при системной красной волчанке, подостром бактериальном эндокардите, при опухолях (в том числе после цитостатической противоопухолевой терапии).

Основу болезни составляет резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных (или гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда (ФВБ), в мелких сосудах большинства органов (Филатов Л.Б., 2011, Samous L. et al, 2012). В первую очередь поражаются головной мозг, почки и легкие. Тромбоцитопения развивается как результат потребления тромбоцитов. Микроангиопатическая гемолитическая анемия возникает вследствие сужения просвета сосудов и способствует развитию ишемии органов.

В 1996 году было установлено, что у больных ТТП есть дефицит металлопротеиназы, уменьшающий размер мультимеров фактора Виллебранда по-

средством их расщепления (Furlan M et al., 1996; Moare J.L. et al., 2004). Впоследствии, в 2001 году она была очищена и идентифицирована как ADAMTS – 13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif) (Tsai H.M., 1996; Fujirawa K. et al., 2000). Снижение активности ADAMTS–13 выявлено при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС–синдром), при циррозе печени, уремии, острых воспалительных заболеваниях, в послеоперационном периоде. Но во всех перечисленных случаях уровень активности ADAMTS – 13 > 10% (в зависимости от метода оценки норма – 50–178%) (Remuzzi G., 2002; Wyricr-Clatzel J., 2004). Крайне низкое значение этого показателя (<5%) специфично для ТТП, у большинства больных из этой группы определяются антитела к ADAMTS–13. Частота ТТП с тяжёлым дефицитом фермента – 1,74 в год/млн. населения (Terrell D.R., 2005). В то же время активность ADAMTS–13 \geq 5% не исключает ТТП (Филатов Л.Б., 2006). Недавнее развитие методов, которые позволяют с высокой точностью измерять активность ADAMTS –13, дает возможность определить связь между уровнями активности ADAMTS–13 ниже 10% (резидуальная активность ADAMTS – 13) и клиническими проявлениями болезни. На основании последних исследований уровень резидуальной активности ADAMTS13 может быть важным детерминантом клинической гетерогенности ТТП (Lotta LA, et al. 2013). Клинические проявления ТТП при различном уровне ADAMTS–13 могут быть весьма разнообразны (George J.N., et al. 2013).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура обычно развивается остро. Иногда этому предшествуют вирусные респираторные или другие инфекционные заболевания, лекарственная непереносимость. Первые признаки болезни – слабость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в животе. Вскоре возникает тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (петехии, экхимозы, кровоизлияния в сетчатку, кровотечения – желудочно-кишечные, носовые, маточные) и гемолитическая анемия (бледность, небольшая желтуха). Затем присоединяются неврологические расстройства (судороги, параличи черепных нервов, гемиплегия, нарушения речи, иногда кома, психотическое поведение, бред, ступор, спутанное сознание) и поражение почек (микро- и макрогематурия, протеинурия, азотемия, гипертония, нередко ОПН). Часто отмечаются тахикардия, ритм галопа, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия.

ТТП довольно редкая патология, и не все врачи достаточно осведомлены о ней, поэтому такие пациенты могут быть первично госпитализированы в хирургическое отделение по поводу абдоминальных болей с подозрением на «острый живот», в инфекционное отделение с желтухой и лихорадкой, а также в реанимационное, неврологическое, терапевтическое и гинекологическое отделения.

E.L. Amorosi и J.E. Ulmann выявили характерную для ТТП классическую пентаду, её элементы:

1. Тромбоцитопения (часто тяжелая):

– количество тромбоцитов < 30×10^9 /л – у большинства пациентов;

– геморрагический синдром петехии на коже, носовые, дёсенные и, реже, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, кровохаркание);

2. Микроангиопатическая гемолитическая анемия:

– снижение гемоглобина (40–80 г/л);

– ретикулоцитоз;

– шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови > 1% от общего количества эритроцитов);

– гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции);

– отрицательный прямой антиглобулиновый тест (отрицательная проба Кумбса);

– повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей);

3. Неврологические нарушения:

– нарушение сознания вплоть до комы (наиболее часто);

– головная боль, судороги;

– фокальные нарушения (менее характерны – гемиплегия, нарушение зрения, афазия, парезы);

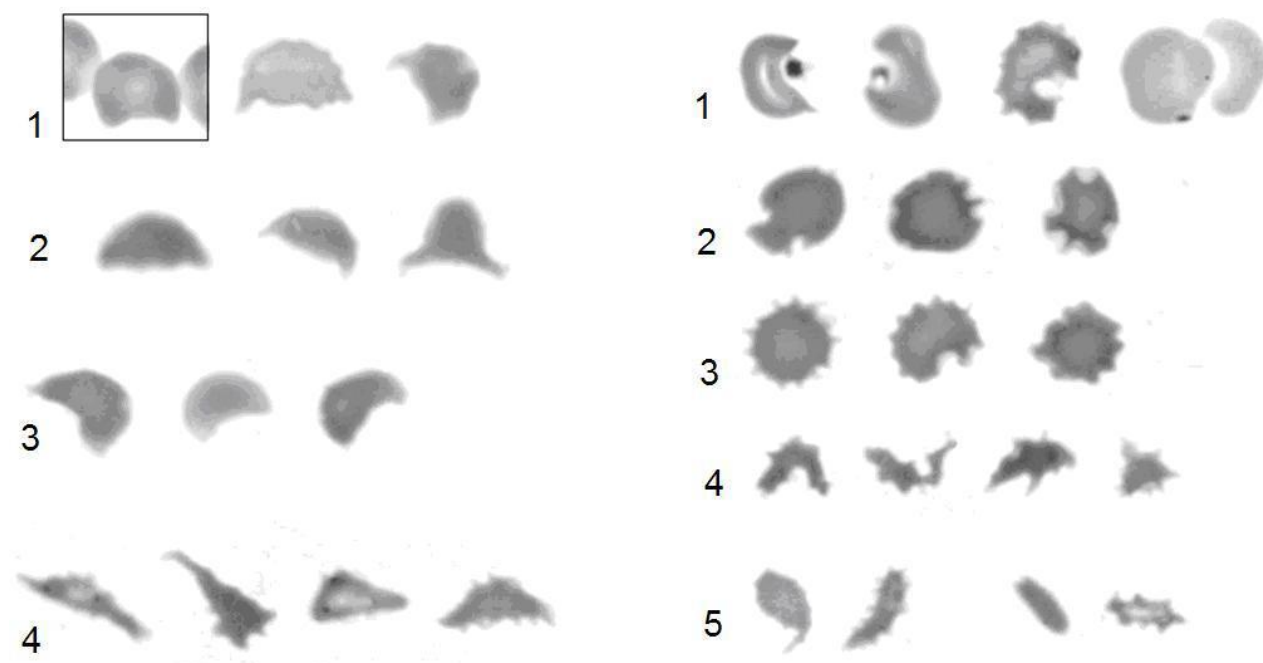
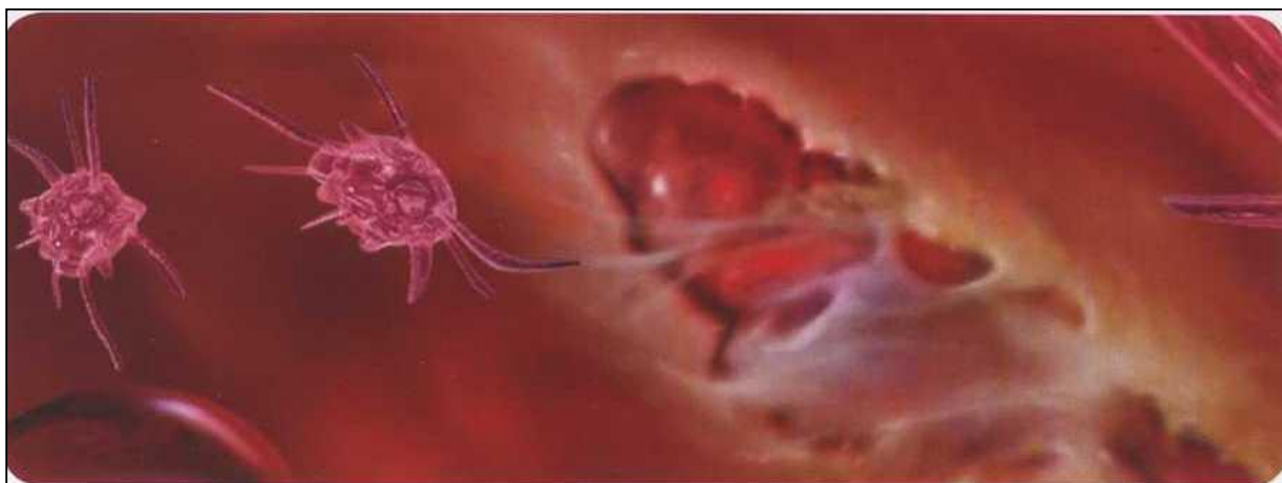


Рис. 14 . Шистоциты и эритроциты, не относящиеся к шистоцитам согласно данным Французской группы клеточной гематологии (Л.Б. Филатов и соавт., 2011). Слева – шистоциты. 1. большие фрагменты, образующиеся при разделении эритроцита на неравные части; 2. два фрагмента, равные почти половине эритроцита, правый фрагмент – шляпка; 3. полумесяцы; 4. треугольники. Справа – клетки, которые не относятся к шистоцитам. 1. эритроциты, деформированные при изготовлении мазка тромбоцитами или другим эритроцитом; 2. «выкушенные» и «выцербленные» эритроциты, деформация третьего в ряду может быть обусловлена нарушением техники фиксации мазка; 3. эхиноциты (левый с

необычно острыми выступами – шипами, средний – «выкушенный». 4. причудливые формы фрагментов; 5. фрагменты в виде запятой или палочки.



A



B



B

Рис.15. Изменения в мелких сосудах при ТТП, окклюзия сосудов нитями фибрина на тромбоцитарных агрегатах (А,Б), образование шистоцитов (В)

4. Поражение почек:
– микрогематурия (наиболее характерна);

- протеинурия (наиболее характерна);
- цилиндрурия;
- повышение креатинина (около половины больных);
- острая почечная недостаточность (менее характерна);
- нефротический синдром (очень редко);

5. Лихорадка (чаще – неправильной формы, нехарактерна очень высокая температура с потрясающими ознобами).

В периферической крови выявляют тромбоцитопению и гемолитическую анемию с повышенным ретикулоцитозом; особенно характерно резкое изменение формы эритроцитов - анизоцитоз, пойкилоцитоз, шистоциты в большом количестве. Содержание билирубина умеренно повышено, уровень гаптоглобина сыворотки снижен. Отчетливые лабораторные признаки внутрисосудистой коагуляции встречаются редко.

В настоящее время не существует доступных тестов для диагностики ТТП. С целью раннего выявления пациентов с ТТП в практику были введены первичные диагностические критерии, сочетание которых (диада) при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания считается достаточным основанием для диагноза ТТП (Баркаган З.С. и соавт, 1999):

1. тромбоцитопения;
2. микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия (МАГА).

Некоторые авторы считают, что диагноз ТТП может быть определен при наличии тромбоцитопении и МАГА в сочетании с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови (Sane D.S.et al, 2008).

Определение минимально достаточных для диагностики ТТП признаков болезни обусловило рост количества выявленных больных – частота возникновения классической пентады: 34–77% (Thompson С.Е. et al.); сместило начало терапии на первые дни заболевания; изменило клинику болезни. Снижение частоты развития трёх (неврологические симптомы, поражение почек, лихорадка) элементов пентады, отмечаемое в последние годы, является результатом пересмотра признаков, необходимых для обоснования диагноза ТТП: ускорилась диагностика, сократился период от возникновения заболевания до начала терапии (Филатов Л.Б., 2006). Раннее начало терапии, вероятно, предотвращает поражение так называемых органов–мишеней, которые страдают из-за отсутствия лечения в первые часы заболевания.

Для того чтобы не пропустить наличие ТТП, предлагается использовать два правила (Филатов Л.Б., 2006, 2011): 1. во всех случаях впервые выявленного неиммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении МАГА и проводить подсчет шистоцитов; 2. в каждом случае впервые обнаруженной тромбоцитопении надо ставить вопрос об исключении ТТП (следует выявлять гемолиз).

Различают следующие варианты ТТП:

1. Наследственная ТТП (синдром Upshaw-Schulman) встречается редко, наследуется по рецессивному механизму, вызывается мутациями гена ADAMTS-13, приводящими к дефициту фермента. Однако недавно было про-

ведено исследование установившее неожиданную частоту этого синдрома при ТТП на фоне беременности (Moatti-Cohen M., et al, 2012). Болезнь чаще проявляется в детстве, но иногда обнаруживается во взрослом возрасте. Интервалы хронической рецидивирующей ТТП – около 3 недель.

2. Приобретённые ТТП:

2.1. Идиопатическая ТТП, подразделяется на острую и рецидивирующую. Острая идиопатическая ТТП (как правило, фульминантная и часто фатальная). Для рецидивирующей ТТП более характерно однократное рецидивирование, хотя могут возникать и множественные рецидивы с нерегулярными интервалами. Большинство рецидивов фиксируется в течение года, но описаны случаи возврата болезни и через 10 лет после первого эпизода заболевания (George J.N., 2006). Частота рецидива у пациентов, достигших ремиссии, – 11%–36%. В группе больных с тяжёлым дефицитом ADAMTS-13 частота рецидива достигает 50% (George J.N., 2000). Фактором, влияющим на развитие рецидива ТТП, некоторые авторы считают беременность. Частота рецидива ТТП при последующей беременности, по одним данным – 73% (36 человек из 49 (70 беременностей)); по другим – 26% (5 женщин из 19 (30 беременностей)) (George J.N., 2004).

2.2. Вторичные ТТП:

- ТТП, связанная с беременностью, возникает в до- и послеродовой период. Доля таких больных среди пациентов с ТТП от 12 до 25%. Около половины случаев наблюдается в сроке до 24 недель, 10–15% – в ранний послеродовой период (George J.N., 2006; McMinn J.L., George J.N., 2001; Филатов Л.Б., Спирин А.В., 2005).

- ТТП, сопряжённая с аутоиммунными болезнями (СКВ, АФС, болезнь Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, узелковый периартериит): эпизоды ТТП чаще развиваются на фоне течения системного заболевания, но иногда могут предшествовать установлению диагноза.

- ТТП, развившаяся после приёма лекарственных препаратов (антибиотики, тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель), хинин, хинидин, оральные контрацептивы, сульфаниламиды, цитостатики (блеомицин, citarabin, митомицин, гемцитабин), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус) может быть двух типов: 1. острая иммуноопосредованная лекарственная ТТП (тиклопидин, клопидогрель, возможно, хинин), тяжёлый дефицит ADAMTS-13 вызван появлением аутоантител, тиклопидин-ассоциированная ТТП, клопидогрель-ассоциированная ТТП, хинин-ассоциированная ТТП; 2. дозозависимая лекарственная ТТП (митомицин, циклоспорин, такролимус, циклофосфан) (Филатов Л.Б., 2011).

- ТТП после трансплантации органов. Факторы развития посттрансплантационной ТТП: высокодозная химиотерапия; тотальное облучение тела; использование циклоспорина; цитомегаловирусная инфекция (Shayani S., Et al., 2012). Возможно, фактором риска является воздействие реакции "трансплантат против хозяина" на эндотелий. Факторами риска возникновения ТТП после аллотКМ являются женский пол и неродственный донор (Shayani S., et al., 2012).

- ТТП на фоне инфекции, ассоциированная с токсином кишечной палочки. Инфекция, вызванная *E. coli* 0157:H7, чаще индуцирует ГУС, но некоторые случаи имеют типичные черты ТТП. (Dundas St. et al., 2001)

- ВИЧ-ассоциированная ТТП. В основном развивается в поздней стадии болезни, но может быть и первичным проявлением ВИЧ-инфекции (Baker K.R. 2003).

- ТТП при онкологических заболеваниях: вероятность возникновения ТТП при опухолях составляет 5%, половина всех случаев ТТП при онкологических заболеваниях развивается при аденокарциноме желудка (George J.N., et al., 2011; Lechner K., Obermeier H.L., 2012).

Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими заболеваниями:

1. Гемолитико-уремический синдром (ГУС). Гемолитико-уремический синдром определяется триадой симптомов: микроангиопатическая гемолитическая анемия, почечная недостаточность и тромбоцитопения. Клинические проявления ГУС и ТТП мало отличаются друг от друга, поэтому некоторые специалисты рассматривают эти два заболевания как одну нозологию (Vesely S.K., et al., 2003). Среди этиологических факторов ГУС наиболее часто (70%) обнаруживают один из штаммов *E. Coli* – подтип 057:H7 (Chang H., 2004; Noris M., 2005; Каграс Ch.A., 2008). Этот возбудитель вырабатывает цитотоксин (веротоксин) который воздействует на сосуды почек (Баркаган З.С., и соавт., 2005). Однако имеются указания на роль вирусной (энтеро-, аденовирусы, вирусы гриппа) и бактериальной (пневмококк, иерсинии, клостридии, вырабатывающие нейраминидазу) инфекции (Филатов Л.Б., и соавт, 2011). Провоцирующими факторами гемолитико-уремического синдрома могут являться беременность, медикаментозные воздействия, прием оральных контрацептивов. Предрасполагают к развитию гемолитико-уремического синдрома врожденные иммунодефицитные состояния, вторичные иммунологические нарушения, диабет, гиперлипемия, серповидно-клеточная анемия, а также структурные нарушения эндотелия. Начало острое, появляются общая слабость, сонливость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, озноб, боли в животе, рвота, олигурия, у 1/3 больных - гепатолиенальный синдром; развивается гемолитическая анемия с желтухой, тромбоцитопеническая пурпура с кровотечениями из слизистых оболочек (Баркаган З.С., и соавт., 2005).

Поражение почек – доминирующий признак гемолитико-уремического синдрома, который проявляется гипостенурией, олигурией (иногда анурией), протеинурией, лейкоцитурией, гематурией, цилиндрурией, возможны гипертензия, отеки. Нередко наблюдаются мозговые нарушения: дезориентировка, помрачение сознания, изменение электроэнцефалограммы (ЭЭГ). При морфологическом исследовании в почечной ткани обнаруживаются микроангиотромбоз, очаги некроза и кровоизлияния, отмечаются мезангиальная и клеточная пролиферация, образование полулуний, гломерулярный тромбоз вплоть до фибриноидного некроза в стенке артериол. При фульминантном течении появляются артериальные тромбозы. Последние также выявляют в сердце, легких,

мозге, селезенке, поджелудочной и половых железах. Основным критерием, позволяющим отличить ГУС от ТТП, является исследование активности ADAMTS 13 в сыворотке крови $>5\%$ (в то время как для ТТП $<5\%$)

Атипичный ГУС (аГУС) определяют как не Шига-токсин-индуцированный ГУС, и даже если некоторые авторы включают в него вторичный аГУС, вызванный *Streptococcus pneumoniae* или другими причинами, термин аГУС обозначает первичное заболевание, вызванное нарушением альтернативного пути активации комплемента (Филатов Л.Б., и соавт, 2011). На долю атипичного ГУС приходится 5 – 10% случаев ГУС у детей и большинство случаев ГУС у взрослых. Атипичный ГУС может развиваться как у новорожденных, так и у взрослых. У большинства пациентов возникают гемолитическая анемия, тромбоцитопения и почечная недостаточность и у 20% – внепочечные проявления. От двух до десяти процентов больных умирают, у одной трети развивается терминальная стадия почечной недостаточности в течение первого эпизода. У половины пациентов возникают рецидивы. Мутации в генах, кодирующих белки, регулирующие комплемент, фактор Н, мембранный кофакторный белок (МСР), фактор I или тромбомодулин, были обнаружены у 20-30%, 5-15%, 4-10% и 3-5% пациентов соответственно, а мутации в генах белков C3 конвертазы, C3 и фактора В – у 2-10% и 1-4% больных. Кроме того, у 6-10% пациентов имеются антитела к фактору Н. Диагноз аГУС основывается на следующих положениях: 1. не ассоциирован с болезнью, 2. нет критерия Шига-токсин-ассоциированного ГУС (культура кала и ПЦР для Шига-токсинов; серологическое исследование на антитела к липополисахаридам), 3. отсутствие критерия тромботической тромбоцитопенической пурпуры (активность ADAMTS-13 в сыворотке $>10\%$). (Loirat C, et al., 2011). Рисунок 16.

2. HELLP-синдром (hemolysis [H – гемолиз], elevated liver enzymes [EL – увеличение печеночных ферментов], low platelet count [LP – низкое количество тромбоцитов]) – патологическое состояние, которое развивается чаще всего во второй половине беременности или в послеродовом периоде, является осложнением гестоза и угрожает жизни матери и плода. Две трети всех беременных с гестозом – это молодые здоровые первобеременные женщины. Перинатальная смертность при этом заболевании возрастает в 20 раз. Клиническая картина очень напоминает ТТП: желтуха, тромбоцитопения и геморрагический синдром, почечная и печеночная недостаточность, судороги, кома. Гемолиз является основным проявлением HELLP-синдрома, в мазке крови определяется большое количество шистоцитов. HELLP-синдром, как правило, купируется на 4 сутки после родоразрешения. Возможно затянувшееся течение – до одного месяца. (Шифман Е.М., 2002).

3. Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). Ряд авторов предлагает рассматривать КАФС как ТМА с антифосфолипидными антителами (Khanna A., McCullough P.A., 2003). Диагностические критерии КАФС: вовлечение, по крайней мере, трех органов, систем, тканей (почки поражаются в 78%, сердце – 66%, легкие – 56%, ЦНС – 50%, кожа – 50%, тромботические манифестации, включающие тромбоз легочной артерии, тромбоз глубо-

ких вен, ДВС-синдром – 25%), манифестация одномоментно или в течение недели, гистологическое выявление окклюзии мелких сосудов как минимум в одном органе (ткани), лабораторное подтверждение антифосфолипидного синдрома (Asherson R.A., et al., 2003).

4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ). ПНГ проявляется внутрисосудистым гемолизом, тромбоцитопенией и тромбозами. При этом заболевании шистоцитов нет. Кроме анемии и тромбоцитопении часто имеет место лейкопения. Диагноз подтверждают положительные сахарозная проба и/или тест Хема. Для верификации ПНГ в настоящее время используются маркеры CD 55/CD59 и FLAER.

5. Синдром Фишера – Эванса. Сочетание аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры (АИТП). Шистоцитов при этом заболевании нет. Диагноз подтверждают исследования, необходимые для диагностики АИГА и ТТП.

6. ДВС-синдром. Для него характерны тромбоцитопения, гемолитическая анемия с наличием фрагментированных эритроцитов, полиорганная недостаточность. Дифференциальная диагностика проводится на основании данных анамнеза (при ДВС-синдроме в большинстве случаев имеет место очевидный этиологический фактор), клиники (полиорганная недостаточность) и коагулограммы.

7. Злокачественная артериальная гипертензия (АГ) может осложняться МАГА и тромбоцитопенией. Наличие у таких больных четырех элементов пентады ТТП (МАГА, тромбоцитопения, неврологическая симптоматика, поражение почек) осложняет диагностику. В диагностике помогают анамнез заболевания и классическая клиническая картина злокачественной АГ: тяжелая гипертензия (АД > 200/140 мм РТ ст), энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, отек диска зрительного нерва.

Лечение ТТП

В ряде случаев, особенно при первичном осмотре, невозможно отличить ТТП от некоторых заболеваний (ГУС, злокачественная гипертония, ДВС-синдром). Главный принцип, которым должен руководствоваться врач при подозрении на ТТП, это «принцип молниеносного реагирования» (Филатов Л.Б., 2011). Терапию следует начинать незамедлительно. Основой лечения ТТП и ГУС является свежезамороженная плазма. Существует два режима терапии свежезамороженной плазмой - инфузии и плазмаферез (плазмозамены). Цель терапии - прекращение внутрисосудистого тромбообразования за счёт введения имеющихся в плазме естественных компонентов, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При плазмозаменах (ПЗ), в дополнение к восполнению дефицита этих факторов, достигается также механическое удаление медиаторов, поддерживающих микроангиопатический процесс, и мультимеров фактора Виллебранда. Высокая эффективность плазмозамен по сравнению с инфузиями свежезамороженной плазмы связана с возможностью введения больших объёмов плазмы во время его процедуры без

риска развития гипергидратации (George J.N., 2003). В связи с этим анурия, тяжёлые поражения ЦНС и сердца с развитием недостаточности кровообращения являются абсолютными показаниями к проведению плазмозамены. Терапия должна включать плазмозамены в объеме 40 – 60 мл/кг массы в сутки. Необходимый объём плазмы при массе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки. При невозможности немедленной плазмозамены следует проводить инфузии больших доз СЗП (или криосупернатантной): 25–30 мл/кг массы в сутки.

Несмотря на то, что не доказана необходимость применения глюкокортикоидов и дезагрегантов при лечении ТТП, многие режимы терапии рекомендуют использовать их наряду с ПЗ, включая тем самым в базисную терапию (Филатов Л.Б., 2001). Глюкокортикоиды применяются в качестве иммунодепрессантов. Некоторые режимы в дополнение к ПЗ с первого дня лечения ТТП предусматривают назначение глюкокортикоидов (преднизолон (1 мг/кг массы), метилпреднизолон (2 мг/кг массы в/в) или пульс-терапия (по 1 г в/в – 3 дня). Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены. Имеются данные о результативности монотерапии гормонами при лёгких формах ТТП.

Дезагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты 75–375 мг/сутки) назначаются, если количество тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$, часто – в сочетании с дипиридамолом (400 мг в сутки).

Трансфузии эритроцитов назначаются по клиническим показаниям. Трансфузии тромбоцитов обычно противопоказаны, т.к. они могут вызвать резкое ухудшение и гибель пациента. Проводятся по жизненным показаниям при угрожающих кровотечениях. Т.к. при гемолизе имеет место дефицит фолиевой кислоты, целесообразно ее назначение при ТТП. Ряд больных с тяжелой ОПН нуждается в проведении гемодиализа.

Эффективность базисной терапии оценивают через 7 дней лечения. Количество тромбоцитов – наиболее важный параметр оценки результата терапии. Ответом на терапию является:

- устранение неврологических симптомов,
- нормализация количества тромбоцитов ($\geq 150 \times 10^9/\text{л}$),
- восстановление уровня ЛДГ,
- стабилизация уровня гемоглобина.

Считается целесообразным осуществлять плазмозамены ежедневно до получения ответа на терапию, затем – ещё в течение как минимум двух дней.

После принятия решения о прекращении плазмозамен следует особенно внимательно следить за динамикой количества тромбоцитов. После отмены плазмозамен может быстро развиться обострение, проявляющееся падением тромбоцитов и требующее возобновления ежедневной плазмозаменной терапии (частота возврата болезни – 29–82%). Возможность отказа от плазмозамен у каждого пациента определяется опытным путём (Филатов Л.Б., 2011).

С целью предотвращения ухудшения состояния больного после получения ответа проводится консолидирующая терапия – снижение частоты ПЗ до 2–3 раз в неделю. Консолидация выполняется в течение 2–4 недель.

Место для рисунка 16.

Рефрактерность к базисной терапии фиксируется после 7 дней лечения при наличии персистирующей тромбоцитопении ($<150 \times 10^9/\text{л}$).

Рецидив – возвращение ТТП после достижения ремиссии. Частота рецидивов у пациентов достигших ремиссии составляет 11 – 36%. Наличие антител к ADAMTS – 13, выявляемых лишь у части больных ТТП с тяжелым дефицитом ADAMTS – 13 ($<5\%$) делает еще более вероятной возможность рецидива.

Рецидивирование каждые три недели характерно для наследственной формы ТТП (синдром Upshaw-Schulman). В ряде случаев заболевание проявляется у взрослых на фоне инфекции, оперативного вмешательства, беременности.

В качестве второй линии терапии используют иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Ранее с целью ИСТ назначали винкристин, циклофосфамид, циклоспорин А. В настоящее время активно используют моноклональные антитела, при ТТП – ритуксимаб, при ГУС – экулизумаб. Ритуксимаб вводится в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в неделю, от 2 до 13 введений, в сочетании с базисной терапией.

С целью снижения риска рецидива проводится спленэктомия. Существуют данные об эффективности спленэктомии при рефрактерности к плазмозаме. Использование циклоспорина А (2 – 3 мг/кг) в течение 6 месяцев предотвращает развитие рецидива у 89% больных с множественными рецидивами, обеспечивает нормализацию активности ADAMTS – 13 и исчезновение или снижение титра антител к ADAMTS – 13.

В случае наследственной ТТП инфузии плазмы в дозе 5 – 10 мл/кг каждые 2 – 4 недели без плазмозамен могут предотвратить развитие рецидива.

Учитывая крайнюю редкость данной патологии, приводим случай ТТП, ассоциированной с беременностью из личной практики авторов.

Больная X, 22 лет, госпитализирована в центральную районную больницу (ЦРБ) по месту жительства 22.08.2012 на 30 неделе беременности с диагнозом «гестоз тяжелой степени, гепатоз беременной». Клинически в это время имела место сильная слабость, сухость кожного покрова и слизистых оболочек, жажда, одышка при физической нагрузке, умеренно выраженный геморрагический синдром на нижних конечностях, пастозность голеней. При обследовании в ЦРБ в анализах крови была выявлена анемия, тромбоцитопения, повышение билирубина за счет непрямой фракции, увеличение креатинина и мочевины. Как следовало из обменной карты беременной до 22 августа 2012 г., какой-либо патологии в анализах крови у пациентки не было. Санитарной авиацией она была доставлена в Амурский областной перинатальный центр 25.08.12.

При поступлении в областной перинатальный центр состояние больной средней степени тяжести. У пациентки: повышенная масса тела – 109 кг; кожный покров и склеры иктеричные; петехиальный геморрагический синдром на коже голеней, груди, местах внутривенных инъекций; периферические лимфоузлы не увеличены; в легких – дыхание по всем полям везикулярное, хрипов нет; тоны сердца ясные, ритм правильный; АД – 110 и 70 мм рт. ст.; язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Матка в нормотону-

се, положение плода продольное, предлежащая часть головка, подвижная. Сердцебиение плода ясное, ритмичное – 132 удара в минуту, воды целы. Отмечены отеки голеней, стоп. ОЖ – 124 см, ВДМ – 37 см, ИС – 1,65. Размеры таза – 28×31×37×26 см. В зеркалах – шейка матки сформирована, выделения – белые; влагалище нерожавшей, средней емкости, шейка матки по оси таза, шейка матки мягкая, длиной до 1,5 см; наружный зев – принимает кончик пальца, плодный пузырь цел, подлежит головка.

Выставлен диагноз: Беременность 30–31 нед. Гестоз тяжелой степени. Гепатоз беременной. Геморрагический синдром. Хроническая компенсированная плацентарная недостаточность. Многоводие. Анемия средней степени тяжести.

Клинический анализ крови от 25.08.12: гемоглобин – 89 г/л, эритроциты – $2,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $14,5 \times 10^9$ /л, СОЭ – 48 мм/ч, тромбоциты – 60×10^9 /л, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 80%, лимфоциты – 14%, моноциты – 3%.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,1 ммоль/л, мочевины – 10,9 ммоль/л, креатинин – 110,3 ммоль/л (до 100), билирубин – 53,7–43,4–10,3 ммоль/л, АлаТ – 35 МЕ/Л (до 31), АсаТ – 93 МЕ/Л (до 31), магний – 1,13 ммоль/л (0,66–1,07), хлориды – 97 ммоль/л (98–108), натрий – 129 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, гамма ГТ – 23 Е/Л (до 31), щелочная фосфатаза – 313 МЕ/л (70–270), общий белок – 59 г/л, амилаза – 69 МЕ/л (до 100), фибриноген – 5550 мг/л, ПТИ – 88%, АЧТВ – 39 сек, РФМК – 24,0 мг/мл, индекс ретракции – 0,46, агрегация тромбоцитов – на 22 сек (14 – 18).

Клинический анализ мочи от 25.08.12: удельный вес – 1000, белок – 3,8 г/л, лейкоциты – 4–5 в поле зрения, эритроциты – 2–5 в поле зрения.

УЗИ органов брюшной полости от 25.08.12: незначительное увеличение размеров левой доли печени (правая доля – 152 мм, левая – 77 мм), селезенка не увеличена, почки – повышение эхогенности паренхимы обеих почек.

Допплерография маточно-плацентарного кровотока от 25.08.12: 1А степень: нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранном плодово-плацентарном кровотоке, увеличение скорости кровотока в средней мозговой артерии. Фетометрия плода от 25.08.12: размеры плода соответствуют 30–31 неделе беременности. Признаки преждевременного созревания плаценты, многоводие.

В течение суток больной была проведена предоперационная подготовка: гептор – 800 мг, внутривенно капельно; метипред – 500 мг, внутривенно капельно; квамател – 40 мг, внутривенно 2 раза в сутки; урдокса – 2 капсулы в сутки; магнезии сульфат 25% – 4,0, внутривенно капельно; трансфузии отмытых эритроцитов от индивидуально подобранного донора – 600 мл, свежезамороженная плазма – 600 мл.

26.08.12 больной было проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Сосудистым хирургом проведена перевязка внутренних подвздошных артерий. Кровопотеря в родах – 300 мл. Ребенок мужского пола, массой 1960 г, оценен по шкале Апгар – 3/5/6.

В течение первых суток после операции у больной отмечалось повышение температуры тела до 38°С, нарастала одышка. Выполнена рентгенография органов грудной клетки (ОГК): выявленные инфильтративные изменения требуют дифференциальной диагностики между респираторным дисстресс-синдромом (РДС) и двусторонней полисегментарной пневмонией.

Клинический анализ крови от 26.08.12: гемоглобин – 64 г/л, эритроциты – $2,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $21,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 64×10^9 /л,

Биохимический анализ крови: глюкоза – 8,1 ммоль/л, мочевины – 14,8 ммоль/л, креатинин – 111,42 ммоль/л, АлаТ – 54 МЕ/л, АсаТ – 76 МЕ/л, билирубин – 25,2–17,4–7,8 ммоль/л, общий белок – 65 г/л, фибриноген – 4218 мг/л, ПТИ – 105%,

Коагулограмма: АЧТВ – 31 сек, РФМК – 19,0, АТ III – 94%, агрегация тромбоцитов – на 15 сек.

Клинический анализ мочи от 26.08.12: удельный вес – 1015, белок – 1,2 г/л, эритроциты – 300 в поле зрения.

Проведен консилиум с участием пульмонолога, выставлен диагноз: Поздний послеродовый период. Гестоз тяжелой степени. Гепатоз беременных. Респираторный дисстресс-синдром взрослых. Двусторонняя нозокомиальная пневмония. ДВС-синдром.

Проводилась терапия: меронем – 1,0 × 3 раза в сутки, внутривенно капельно, зивокс – 600 мг 2 р/сут, внутривенно капельно; метипред – 500 мг/сут, внутривенно капельно; гептор – 800 мг/сут; квамател-40 мг 2 р/сут, внутривенно капельно; урдокса – 2 капс. 2 р/сут. На фоне проводимой терапии отчетливая положительная динамика: нормализовалась температура тела, уменьшилась одышка.

Рентгенография ОГК от 29.08.12: признаки РДС-синдрома.

Рентгенография ОГК от 30.08.12: Рентгенологическая картина левого легкого восстановилась полностью, справа – значительно уменьшилась интенсивность и объем инфильтрации в нижней доле.

УЗИ малого таза от 26.08.12: область швов на передней брюшной стенке – без особенностей; размеры тела матки: длина – 106 мм, передне-задний 70 мм, ширина – 98 мм, объем матки – 363,6 см; миометрий – не изменен; полость матки – несколько расширена; ширина матки: в верхней 1/3 – 6 мм, в средней – 6 мм, в нижней 1/3 – 12 мм; содержимое полости матки – жидкостное, неоднородное; область швов на матке – без особенностей; область придатков – без особенностей. Свободная жидкость в малом тазу определяется в умеренном количестве. Заключение: Послеоперационный период.

УЗИ брюшной полости от 30.08.12: печень правая доля – 1669 мм, левая доля – 76 мм, диаметр портальной вены – 13 мм; желчный пузырь – 71 × 23 мм, толщина стенок – 2 мм; содержимое гомогенное, холедох – 5 мм; поджелудочная железа – 25 × 13 × 23 мм, вирсунгов проток – 1 мм; селезенка – 116 × 54 мм, площадь – 51,7 см; диаметр нижней полой вены – 19 мм. Заключение: Гепатомегалия. Эхо-признаки незначительной спленомегалии. Диффузные уплотнения паренхимы печени. Увеличение диаметра портальной вены. УЗ-признаки

портальной гипертензии. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

КТ ОГК от 03.09.12: Форма грудной клетки обычная. Объем легких сохранен, легочные поля симметричные. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Бронхо-сосудистый рисунок не изменен. Средостение структурно, не смещено. Трахея – без особенностей. Бронхи 1-3 порядка проходимы, не деформированы. Сердце расположено обычно, конфигурация его не изменена. Грудной отдел аорты не изменен. Диафрагма расположена обычно, контуры ровные, четкие. В плевральных полостях с обеих сторон определяется осумкованная жидкость толщиной 10–11 мм. Лимфоузлы не увеличены. Мягкие ткани, костные структуры грудной клетки не изменены. По видимым отделам печени, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников – без патологических изменений. Заключение: КТ – признаки невыраженного 2-стороннего плеврита.

После разрешения РДС на первое место в клинической картине выступили геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении и анемический синдром. 4.09.12 впервые была осмотрена гематологом. Проведен анализ морфологии эритроцитов периферической крови – в большом количестве обнаружены фрагментированные эритроциты (шистоциты). Высказано предположение о наличии тромботической микроангиопатии (затянувшимся HELLP-синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре или гемолитико-уремическом синдроме), которую необходимо дифференцировать с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), синдромом Фишера-Эванса.

В тот же день больная была переведена для продолжения лечения в гематологическое отделение. Состояние расценено как средней степени тяжести. Кожный покров бледный. Отмечалась иктеричность склер. Геморрагический синдром на коже в виде петехий и единичных экхимозов на нижних конечностях и животе. Дыхание в легких везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС – 84 в мин. АД – 120 и 80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. По средней линии живота послеоперационный рубец, первичное заживление. Печень не увеличена, безболезненная. Селезенка пальпаторно не определяется. Отечность стоп и голеней.

Клинический анализ крови от 04.09.12: гемоглобин – 61 г/л, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $26,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 25×10^9 /л, миелоциты – 1%, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 68%, моноциты – 10%, лимфоциты – 18%, ретикулоциты – 200%; большое количество фрагментированных эритроцитов.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,4 ммоль/л, мочевины – 16,1 ммоль/л, креатинин – 192 ммоль/л, АлаТ – 19 МЕ/л, АсаТ – 66 МЕ/л, билирубин – 49,6–43,7–5,9 ммоль/л, общий белок – 52 г/л, альбумин – 25 мг/л (35–55); калий – 4,02 ммоль/л; натрий – 145 ммоль/л; хлорид – 109,9 ммоль/л; фибриноген – 2,2 г/л,

Проба Кумбса – прямая – отрицательная. Тест Хема – отрицательный. Свободный гемоглобин сыворотки – 1,24 (средняя степень гемолиза).

Коагулограмма: протромбиновое время – 17,5 сек (13–17); АЧТВ – 19,8 сек (25–35), АТ III – 88% (80–120), агрегация тромбоцитов с АДФ – 9,6 (50–75), с коллагеном 0,85 (50–75), с адреналином – 0,59 (50–70). Заключение: гиперкоагуляция по АЧТВ, умеренная гипофибриногенемия. Все обследования на антифосфолипидный синдром дали отрицательный результат.

Миелограмма от 05.09.12: гиперплазия эритроидного ростка с признаками мегалобластного типа кроветворения (6%), с признаками дисэритропоэза, с увеличением базофильных нормоцитов (16,6%); количество мегакариоцитов увеличено, отшнуровка вялая.

Клинический анализ мочи от 04.09.12: удельный вес – 1015, белок – 3,0 г/л, эритроциты – 20–50 в поле зрения, суточная протеинурия – 0,2 г/л.

Проводимая терапия в отделении гематологии: преднизолон – 80 мг per os; гептор – 800 мг, внутривенно; продолжена прежняя антибактериальная терапия до 10 дней; препараты калия, антациды; трансфузии отмытых эритроцитов от индивидуально подобранного донора № 3; трансфузии тромбоцитарной массы. На фоне проводимой терапии самочувствие больной несколько улучшилось – уменьшились одышка и отеки на нижних конечностях. Швы были сняты на 10-е сутки.

10.09.12 – утром после пробуждения больная отметила резкое снижение зрения на левый глаз; впервые было отмечено повышение АД до 160 и 90 мм рт ст. Осмотрена окулистом: выраженный отек сетчатки в центральной зоне. Осмотрена неврологом: рекомендовано выполнить КТ головного мозга, УЗИ глаза с доплерографией сосудов. КТ головного мозга от 10.09.12: КТ – признаки незначительно выраженной смешанной гидроцефалии. УЗИ глаз от 10.09.12: ОД – локальная отслойка сетчатки (протяженность 10 мм, высотой 2 мм); ОС – локальная отслойка сетчатки (протяженность 25 мм, высотой 4,5 мм); объемных образований не выявлено; при ЦДК кровотоков артериальный и венозный в области ДЗН и на сетчатке определяется с обеих сторон.

УЗИ плевральных полостей от 10.09.12: справа – свободная жидкость не лоцируется; слева – свободная жидкость лоцируется – 6–7 мм; незначительное количество жидкости в перикарде – 1–2 мм.

УЗИ малого таза: толщина миометрия в зоне рубца 12 мм, рубец обычной эхоструктуры, в полости матки в нижней трети до 23 мм, содержимое полости – жидкостное, неоднородное; в области послеоперационного рубца на передней брюшной стенке дополнительных образований не лоцируется; заключение: послеоперационный период, гематометра.

УЗИ малого таза от 12.09.12: толщина миометрия в зоне рубца 15 мм, в области рубца лоцируется гипоэхогенная структура 29×19×27 мм, полость матки расширена до 16 мм, содержимое – жидкостное, неоднородное; свободная жидкость определяется в небольшом количестве – до 21 мм. Заключение: послеоперационный период, послеоперационная гематома от перитонизации в области рубца на матке.

12.09.12 больной выполнена вакуум-аспирация из полости матки – удалено 30 мл мягких сгустков крови; ДПМ – 10 мм.

Клинический анализ крови от 12.09.12: гемоглобин – 70 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $18,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 25×10^9 /л.

На основании наличия тромбоцитопении, приобретенной гемолитической анемии неиммунного характера, почечной недостаточности, тромботических осложнений (отслойка сетчатки), наличия большого количества фрагментированных эритроцитов во всех анализах крови больной был выставлен диагноз: Тромботическая микроангиопатия. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Микроангиопатическая гемолитическая анемия. Снижение функции почек. Поражение легких (РДС-синдром), печени (повышение трансаминаз, гепатомегалия, признаки портальной гипертензии), глаз (отслойка сетчатки). Исключить а-ГУС. Вторичный изометрический тремор в мышцах верхнего плечевого пояса. Вторичная вегетативная дисфункция по смешанному типу. Ретинопатия (макулярный и парамаккулярный отек) сетчатки ОД. Артериальная гипертензия 2 ст., риск III. ХСН I. ФК I.

С 12.09.12 больной проводились сеансы плазмообмена 40 мл/кг в сутки ежедневно, гепатопротекторы, доза преднизолона оставлена прежней – 80 мг/сутки; коррекция артериального давления, препараты калия и т.д.

Динамика количества тромбоцитов на фоне ежедневного проведения сеансов плазмозамени: от 13.09 – 40×10^9 /л, от 14.09 – 60×10^9 /л, от 15.09 – 100×10^9 /л, от 16.09 – 160×10^9 /л.

Самочувствие больной улучшилось. После сеансов плазмозамени нормализовалось количество тромбоцитов (без трансфузий тромбоконцентрата) и разрешился геморрагический синдром, улучшилось зрение (различала более мелкие очертания предметов), уменьшилась слабость, одышка перестала беспокоить, снизился билирубин, нет желтушности кожи и склер. Моча – светлая, диурез до 2,5–3,0 литров в сутки. Выделения из матки – сукровичные, умеренные.

Клинический анализ крови от 17.09.12: гемоглобин – 93 г/л, эритроциты – $2,85 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $11,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 198×10^9 /л;

Биохимический анализ крови: глюкоза – 3,4 ммоль/л, общий белок – 58 г/л, билирубин – 26,3–22,4–3,9 ммоль/л, АСТ – 20, АЛТ – 20, креатинин – 140 ммоль/л, мочевины – 13 ммоль/л, фибриноген – 2,0 г/л.

Начато снижение дозы преднизолона по 5 мг 1–2 раза в неделю до полной отмены. С 18.09.12 попытались снизить частоту плазмообменов, проводить их через 2–3 дня. Следующие сеансы плазмозамени 20 и 24.09.12. С 25 по 28.09. плазмозамени не проводили. Самочувствие больной не ухудшилось. Но количество тромбоцитов снизилось до 50×10^9 /л – 24.09.12.

В связи с сохранением тромбоцитопении 28.09.12 вновь начали проводить сеансы плазмообмена 40 мл/кг в сутки. После возобновления ежедневных сеансов плазмозамени самочувствие больной и показатели анализов крови улучшились.

Выполнено 4 введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м², с интервалом в одну неделю.

13.10.12 – состояние больной удовлетворительное. Геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых нет. Кожный покров и склеры обычной окраски. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст. ЧСС 76 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка пальпаторно не определяется. По УЗИ ее размеры в норме. Количество мочи за сутки в норме. На нижних конечностях сохранялась умеренная пастозность.

Динамика количества тромбоцитов на фоне ежедневного проведения сеансов плазмозамены: от 30.09 – 80×10^9 /л, от 2.10 – 100×10^9 /л, от 4.10 – 180×10^9 /л.

Клинический анализ крови от 13.10.12: эритроциты – $2,62 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 84 г/л, лейкоциты – $8,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 270×10^9 /л, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 71%, моноциты – 5%, лимфоциты – 21%.

Биохимический анализ крови от 13.10.12: глюкоза – 4,6 ммоль/л, белок – 58 г/л, мочевины – 28 мг/дл (7–23), креатинин – 99 мкмоль/л (40–100), трансаминазы: АсАТ – 10 (N: 10–42), АлАТ – 20 (N: 10–40), билирубин – 12,2–1,6–10,6 мкмоль/л, ЛДГ – 185 Е/л (91–180).

15.10.12 больная была выписана из отделения гематологии под амбулаторное наблюдение по месту жительства с рекомендациями динамического наблюдения. 21.10.12 при исследовании анализа крови выявлена тромбоцитопения (тромбоциты – 40×10^9), госпитализирована 22.10.12 в ЦРБ, где, по рекомендации гематолога, выполнена плазмозамена в объеме 1160 мл. В контрольном анализе крови сохранялась тромбоцитопения (от 27×10^9 – до 75×10^9). Больная вновь доставлена в гематологическое отделение АОКБ 24.10.12.

При поступлении пациентку беспокоила умеренная слабость. Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Лицо кушингоидное (вследствие длительного приема глюкокортикоидов). Кожный покров бледный, геморрагический синдром петехиальный, мелкоочечный на голенях в стадии разрешения. В легких – дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 20 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 92 в мин, АД 130 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме. Отеков нет.

Клинический анализ крови от 24.08.12: гемоглобин – 82 г/л, эритроциты – $2,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $5,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 85×10^9 /л, шистоциты – единичные.

Биохимический анализ крови от 24.08.12: глюкоза – 4,3 ммоль/л, креатинин – 105 мкмоль/л (40–100), мочевины – 19 мг/дл (7–23), альбумин – 26 г/л, общий белок – 73 г/л, билирубин – 13,9–11,8–2,1 мкмоль/л, трансаминазы: АсАТ – 17 (N: 10–42), АлАТ – 26 (N: 10–40), ГГТ – 30 (7–64), ЛДГ – 238 Е/л (91–180).

Анализ мочи от 29.10.12: уд. вес – 1025; белок – 1,0 г/л.

В стационаре проведены 3 сеанса плазмозамены. Клинический анализ крови от 29.10.12: эритроциты – $3,36 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 106 г/л, лейкоциты –

$8,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 268×10^9 /л; шистоцитов нет. Уровень активности ADAMTS–13 составил 58% (после трёх сеансов плазмазамены).

УЗИ малого таза от 26.10.12: послеродовой период; размеры матки – длина – 52 мм, передне-задний–40 мм, ширина – 50 мм; структура неоднородная, рубец на матке – без особенностей; толщина функционирующего слоя эндометрия – 5,0 мм; эндометрий соответствует 1 фазе менструального цикла; шейка матки определяется – 30×25 мм, эндоцервикс 5 мм; правый яичник – определяется: $24 \times 18 \times 15$ мм; левый яичник определяется: $22 \times 19 \times 20$ мм; патологические образования в полости малого таза не определяются.

Рентгенография ОГК: очаговых, инфильтративных изменений нет; синусы свободны, купол четкий, сердце без особенностей.

С 01.10.12 пациентка находилась на лечении в одной из клиник г. Москвы. При поступлении у больной определялось нормальное количество тромбоцитов (185×10^9 /л), гемоглобин – 113 г/л, в дальнейшем отмечалось падение тромбоцитов до 36×10^9 /л и гемоглобина до 86 г/л. Уровень активности ADAMTS–13 – < 5%. Эффект был получен от терапии плазмаферезом (8 сеансов).

Диагноз тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ассоциированная с беременностью, подтверждён.

21.12.12 пациентка была выписана из московской клиники с рекомендациями: обильное питьё (не менее 2 литров жидкости в день), приём фолиевой кислоты – 5 мг в сутки, контроль уровня ADAMTS–13 и волчаночного антикоагулянта в динамике.

Однако 08.01.13 она была вновь госпитализирована в гематологическое отделение АОКБ. Клинически ухудшения не отмечалось. Диагностированы лишь единичные петехии на коже нижних конечностей. Но в анализах крови рецидивировала тромбоцитопения. Клинический анализ крови от 8.01.13: эритроциты – $3,17 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 92 г/л, лейкоциты – $5,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 50×10^9 /л, шистоциты – единичные. Биохимический анализ крови от 9.01.13: глюкоза – 5,3 ммоль/л, креатинин – 110 мкмоль/л, АлаТ – 54 МЕ/л, АсаТ – 47 МЕ/л, билирубин – 43,0–4,4–38,6 мкмоль/л, общий белок – 64 г/л, фибриноген – 3,1 г/л. Анализ мочи от 8.01.13: удельный вес – 1025, белок – 1,0 г/л.

Учитывая рецидивирующее течение болезни, неэффективность иммуносупрессивной терапии (ГКС, ритуксимаб), высказано предположение о наследственной форме ТТП. Решено дальнейшее лечение проводить трансфузиями СЗП, с последующей поддерживающей терапией.

Были проведены три трансфузии СЗП по 300 мл. После чего отмечалась быстрая нормализация клинического анализа крови: эритроциты – $3,56 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 106 г/л, лейкоциты – $6,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 350×10^9 /л, шистоцитов нет. Билирубин от 17.01.13 – 10,3–1,4–8,9 мкмоль/л.

На основании быстрого достижения полной ремиссии после введения СЗП было принято решение проводить поддерживающую терапию СЗП по 500 мл два раза в неделю.

Этой дозы оказалось достаточно для того, чтобы поддерживать удовлетворительные показатели анализа крови. С января 2013 г. по июнь 2013 г.

на вышеуказанной поддерживающей терапии СЗП рецидивов заболевания не было. С июня 2013 г. постепенно интервалы между введением СЗП увеличиваются до 1–2 недель. Клинический анализ крови от декабря 2013 г.: эритроциты – $3,62 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты – $8,7 \times 10^9/л$, тромбоциты – $270 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула без патологии, шистоцитов нет.

В декабре 2013 выполнено исследование по определению ингибитора ADAMTS-13 (в образце плазмы, забранной в декабре 2012 во время эпизода рецидива болезни), ингибитор не обнаружен.

За больной ведется динамическое наблюдение. Ребёнок здоров, растёт и развивается нормально.

Приведённый случай демонстрирует трудность диагностики ТТП у беременных. Начало болезни: тромбоцитопения, МАГА и повышение АСТ – критерии HELLP-синдрома. Применённая тактика срочного родоразрешения с предварительным введением СЗП и ГКС обеспечили рождение здорового ребёнка.

Однако родоразрешение не привело к улучшению состояния больной: нарастала тромбоцитопения, петехии на коже конечностей и живота, симптомы поражения почек (нарастание уровня креатинина до 192 ммоль/л), отслойка сетчатки. На основании МАГА и тромбоцитопении, прогрессирующих после родоразрешения, установлен клинический диагноз ТТП. Начатая терапия плазмазаменами привела к быстрому эффекту: нормализации количества тромбоцитов после 4 сеансов ПЗ. При попытке отмены ПЗ отмечалось падение количества тромбоцитов, что послужило обоснованием усиления иммуносупрессивной терапии ритуксимабом.

В дальнейшем с конца сентября по начало января зафиксировано ещё три эпизода падения тромбоцитов, что свидетельствовало о рецидивирующем характере ТТП. В октябре после трёх плазмазамен (40 мл/кг) активность ADAMTS-13 составила 58%. Такая активность может быть при ремиссии аутоиммунной ТТП. С другой стороны, в литературе есть сообщения о повышении активности ADAMTS-13 у больных с наследственной ТТП на поддерживающей терапии СЗП. При определении ADAMTS-13 в момент очередного рецидива зафиксировано резкое снижение активности фермента (< 5%), что подтвердило диагноз ТТП. Было выполнено исследование для определения ингибитора ADAMTS-13, антитела не обнаружены.

Вопрос о дифференциальной диагностике между наследственной и приобретённой аутоиммунной формами ТТП остался нерешённым. Следовательно, остался открытым и вопрос о дальнейшей тактике лечения. При наследственной ТТП рекомендуются инфузии СЗП с интервалом, который подбирается эмпирически. При приобретённой аутоиммунной ТТП требуется усиление иммуносупрессивной терапии (циклоsporин А, винкристин, спленэктомия и т.д.).

Была сделана попытка ведения больной на инфузиях СЗП, которая оказалась успешной. Учитывая отсутствие рецидива с января 2013 года, наиболее

вероятен диагноз – “наследственная ТТП (синдром Апио-Шульмана)”, для верификации диагноза необходимо проведение секвенирования гена ADAMTS-13.

Приводим собственное наблюдение ребенка с гемолитико-уремическим синдромом.

Больная К., 1 год 2 месяца, поступила в Амурскую областную детскую клиническую больницу (АОДКБ) 20.09.2013г. с жалобами на отечность лица, кистей, стоп, отсутствие мочи, вялость, сухость кожных покровов. Из анамнеза заболевания выяснено, что девочка больна с 14.09.14 г., когда после употребления в пищу недоброкачественной сметаны у ребенка появился жидкий стул со слизью до 2-х раз. 16.09.13 г. стул участился до 10 раз в сутки. Родители лечили ребенка самостоятельно: линекс, мезим-форте, отвар коры дуба. 17.09.13 г. впервые осмотрена участковым педиатром, заболевание расценено как реакция на прорезывание зубов. Многократный жидкий стул сохранялся, рвоты, повышения температуры не наблюдалось. С 18.09.13 г. ребенок стал отказываться от еды, нарастала вялость, отмечалось снижение диуреза. Утром 19.09.13 г. самостоятельно обратились в инфекционную больницу, где выполнено промывание желудка, проведена инфузионная терапия в объеме 400,0 мл, после чего мать с ребенком самостоятельно покинула стационар. В 19.09.13 г. диурез отмечался однократно в объеме около 50 мл, жидкий стул сохранялся. К 16 часам 19.09.13 г. у ребенка стали отмечать пастозность лица, кистей, стоп. 19.09.13 г. в 21 час вновь обратились в инфекционную больницу, где при обследовании в клиническом анализе крови выявлена анемия (гемоглобин до 107 г/л), в биохимическом анализе крови повышение уровня мочевины до 19 ммоль/л, креатинина до 309 мкмоль/л, повышение уровня общего билирубина до 49 мкмоль/л. 20.09.13 г. ребенок экстренно переведен в АОДКБ.

Состояние при поступлении в АОДКБ тяжелое. Ребенок вялый, заторможенный. В сознании. Аппетит отсутствует. Температура тела 37 градусов. Кожный покров бледный, сухой, чистый. Видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без видимой патологии. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. Зев розовый. В легких перкуторно легочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет, ЧД 28 в минуту. Тоны сердца приглушены. ЧСС 120 в минуту. АД 90/55 мм.рт.ст. Язык сухой, обложен серым налетом. Живот не вздут, при пальпации доступен во всех отделах, мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см. Край безболезненный, мягко-эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул жидкий, коричневого цвета, с примесью слизи. Область почек визуально не изменена. Отмечается пастозность лица, век, стоп, кистей. Диурез отсутствует.

При поступлении выполнено обследование:

В клиническом анализе анемия тяжелой степени - гемоглобин 35 г/л, эритроциты до $1,33 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 9,8 %, шистоциты в большом количестве, лейкоцитоз до 29×10^9 /л, тромбоцитопения до 92×10^9 /л, СОЭ 37 мм/час.

В биохимическом анализе крови: мочевины 31 ммоль/л, креатинин 374 мкмоль/л, общий белок 49 г/л, глюкоза 3,9 ммоль/л, альбумин 28 г/л, общий билирубин 39 мкмоль/л, АсАТ 61 Ед/л, АлАТ 82 Ед/л, кальций 2,10 ммоль/л, СРБ 25,1. Исследование газов и электролитов крови: рН 7,25, калий 4,4 ммоль/л, натрий 128 ммоль/л, кальций 1,22 ммоль/л, хлор 93 ммоль/л, субкомпенсированный метаболический ацидоз.

Исследование системы гемостаза: АПТВ 180 с, протромбиновое время 12 сек., тромбиновое время 14 с, фибриноген 1,3 г/л, РФМК 3,5 мг/100 мл. Ускорено образование протромбиназы по внешнему пути свертывания, на остальных этапах нормокоагуляция. Гипофибриногенемия.

УЗИ почек: левая - 8,6 x 3,3 см, паренхима 1,3 см, эхогенность 2 степени; правая - 8,5 x 3,8 см, паренхима 1,3 см, эхогенность 2 степени; кровоток в паренхиме обеднен. Увеличение эхо-размеров почек с выраженными структурными изменениями и резким обеднением кровотока. Мочевой пузырь пуст. Наличие свободной жидкости в брюшной полости в большом количестве. УЗИ внутренних органов: печень - 8,6 x 3,5 см, однородная; желчный пузырь 5,7 x 1,8 см, перегиб в теле, поджелудочная железа однородная, селезенка однородная.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 130 в минуту, электрическая ось расположена вертикально. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Обменные нарушения в миокарде.

Выставлен диагноз: Гемолитико-уремический синдром. Острая почечная недостаточность, олигоанурическая стадия. Анемия тяжелой степени. Ребенок по тяжести состояния госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, где получал лечение в течение 33 суток. С 1-х суток начата заместительная почечная терапия. Диурез появился на 5-е сутки. Ребенок получал антибактериальную терапию, глюкокортикоидную терапию, допамин в спазмолитической дозе, инфузионную терапию, противогрибковые препараты, энтеросорбенты, ферменты, эритропоэтины, препараты кальция. Неоднократно больной проводились трансфузии эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы. Анализ мочи удалось собрать только на 5-е сутки: цвет мочи коричневый, уд. Вес 1010, белок 6,0 г/л, лейкоциты 1-2 в п/зрения, эритроциты в большом количестве в п/зрения, цилиндры зернистые.

Заболевание протекало тяжело с развитием артериальной гипертензии, что потребовало подключения к терапии ингибиторов АПФ., развитием ДВС-синдрома. На 15-е сутки лечения у ребенка развилось острое нарушение мозгового кровообращения ишемического генеза в бассейне задней мозговой артерии. С 19 суток - присоединение двусторонней полисегментарной пневмонии с развитием дыхательной недостаточности III степени, что потребовало искусственной вентиляции легких в течение 7 суток и смены антибактериальной терапии. К 26 суткам лечения со стороны легких наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения очагов инфильтрации и появления самостоятельного эффективного дыхания. Ребенок с ИВЛ снят. Всего за время лечения в ОРИТ ребенок получил 11 сеансов гемодиализа.

К 30 суткам интенсивной терапии уровень мочевины составил 19 ммоль/л, креатинина 120 мкмоль/л, КФ 36 мл/мин. На фоне проводимого консервативного лечения на 33 сутки нахождения в АОДКБ уровень мочевины снизился до 15,7 ммоль/л, креатинина до 110 мкмоль/л. Девочка переведена в отделение нефрологии, где продолжила получать инфузионную терапию, эритропоэтины, ингибиторы АПФ, препараты кальция, энтеросорбцию. На фоне проводимой терапии к 55 суткам нахождения ребенка в стационаре в анализе крови уровень мочевины составил 10,0 ммоль/л, креатинина 50,8 мкмоль/л, КФ 69 мл/мин. В клиническом анализе крови гемоглобин 129 г/л, эритроциты до $4,54 \times 10^{12}/л$, гематокрит 37,1 %, лейкоциты $9,0 \times 10^9/л$, тромбоциты $455 \times 10^9/л$.

В анализах мочи сохранялась микрогематурия.

На 55 сутки ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

В декабре 2013г. (через месяц после выписки) ребенок находился на контрольном обследовании в отделении нефрологии АОДКБ. При обследовании в клиническом анализе крови показатели в пределах нормы, в биохимическом анализе крови уровень мочевины 9,2 ммоль/л, креатинина 42,6 мкмоль/л, КФ 92 мл/мин. В анализах мочи без патологии. По УЗИ – умеренные структурные изменения паренхимы обеих почек.

Тромбоцитопения, обусловленная нарушением распределения пулов тромбоцитов

К этой группе принадлежит тромбоцитопения, обусловленная значительным увеличением селезеночного пула тромбоцитов – секвестрацией тромбоцитов. В норме от 35 до 45% всех циркулирующих в крови тромбоцитов захватывается (секвестрируется) селезенкой, из которой они могут в случае необходимости снова возвратиться в систему кровообращения. Секвестрация тромбоцитов может увеличиваться при заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией. Из таких заболеваний наиболее часто встречается цирроз печени с портальной гипертензией, саркоидоз и другие гранулематозные заболевания, лейкозы и лимфомы, синдром Фелти, болезни накопления липидов (болезнь Гоше и другие). В тяжелых случаях в селезенке может секвестрироваться до 80-90% циркулирующих тромбоцитов. Патофизиология тромбоцитопений при заболеваниях, протекающих со спленомегалией, окончательно не выяснена. Один из возможных механизмов – очень медленное прохождение крови через сосудистую систему селезенки и задержка тромбоцитов в ее ретикулоэндотелиальной системе. Тромбоциты селезеночного пула находятся в определенном динамическом соотношении с циркулирующим в крови тромбоцитарным пулом и могут мобилизоваться и поступить в кровь после инъекции адреналина и тромбоцитафереза. Установлена также возможность ускоренного разрушения тромбоцитов при тромбопениях, связанных с патологией селезенки. С помощью изотопных методов исследования установлено укорочение жизни тромбоцитов у больных циррозами печени и портальной гипертензией. Этот механизм разви-

тия тромбоцитопении у данной группы больных исследователи склонны считать главным. Диагностика тромбоцитопении, обусловленной секвестрацией тромбоцитов в селезенке, обычно не сложна, так как имеются клиническая картина основного заболевания и выраженная спленомегалия. При исследовании периферической крови обнаруживается синдром панцитопении (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Количество тромбоцитов в крови у больных циррозом печени может быть даже меньше $20 \times 10^9/\text{л}$, но такая значительная тромбоцитопения наблюдается редко. Синдром спленомегалии в сочетании с панцитопенией обозначается также термином гиперспленизм. У больных гиперспленизмом тромбоциты имеют меньшие размеры по сравнению с тромбоцитами при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре, что может даже служить дифференциально-диагностическим признаком между АИТП и тромбоцитопенией, связанной с увеличением селезенки. При исследовании пунктатов костного мозга больных с синдромом гиперспленизма определяется умеренное повышение количества мегакариоцитов.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ.

Тромбоцитопатии – группа геморрагических диатезов, обусловленных нарушением функционального состояния тромбоцитов (качественные нарушения) наследственного или приобретенного генеза.

Классификация тромбоцитопатий и дисфункций тромбоцитов. (З.С.Баркаган 1988, 2005 гг)

А. Наследственные и врожденные формы.

1. Связанные с мембранными аномалиями (все варианты тромбастении Глянцмана, эссенциальная атромбия, аномалия Бернара-Сулье и др.)
2. Внутриклеточные аномалии:
 - а) болезни недостаточного пула хранения:
 - дефицит плотных (безбелковых) гранул (болезнь Хержманского-Пудлака, ТАР-синдром и др.);
 - дефицит α -гранул (белковых) – синдром серых тромбоцитов и др.
 - б) нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов:
 - дефицит циклооксигеназы;
 - дефицит тромбоксан-синтетазы;
 - другие патогенетические формы.
3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (аномалии Мея-Хеглина, Вискотта-Олдрича и др.).
4. Дисфункции плазменного генеза и при сосудистых дисплазиях:
 - а) болезнь Виллебранда;
 - б) аномалии коллагена – болезнь Элерса – Данло и другие мезенхимальные дисплазии.

Б. Приобретенные тромбоцитопатии

1. При гемобластозах:
 - а) дезагрегационные гипорегенераторные; б) формы потребления (при развитии

ДВС-синдрома); в) смешанного типа.

2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии.

3. При В12-дефицитной анемии.

4. При уремии (нарушение ААФТ, доступности фактора 3, реже - ретракции сгустка).

5. При ДВС-синдроме и активации фибринолиза – быстрое потребление тромбоцитов и блокада их функции продуктами расщепления фибриногена.

6. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушение ААФТ вследствие метаболических нарушений, секвестрации тромбоцитов в портальной системе, потреблении их при развитии ДВС-синдрома).

7. Блокада тромбоцитов макро- и парапротеинами (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, моно- и поликлоновые гаммапатии и др.).

8. При цинге (нарушение АДФ-агрегации).

9. При гормональных нарушениях (гипо- и дистиреозах, гипостроении и др.)

10. Лекарственные и токсигенные (при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами, ацетилсалициловой кислотой, пиразолоновыми производными, бутазолидинами, бруфеном, индометацином, β – адреноблокаторами, дипиридомолом, большими дозами папаверина и некоторыми антибиотиками (карбенциллином, пенициллином), транквилизаторами, мочегонными препаратами, нитрофуранами, антигистаминами, цитостатиками и другими средствами), после приема алкоголя.

11. При лучевой болезни.

12. При массивных гемотрансфузиях, инфузиях реополиглокина.

13. При больших тромбозах.

Функционально-морфологические формы тромбоцитопатий

1. Формы с преимущественным нарушением агрегационной функции (деагрегационная) и сохраненной реакцией высвобождения:

а) с развернутым нарушением агрегационной функции:

- тромбоцитоастения (тромбастения) Гланцмана I и II типов (молекулярный маркер – отсутствие в мембране рецепторов P_{2b}/Ia);

- эссенциальная атромбия I типа (деагрегационная тромбоцитопатия развернутого типа без дефицита гликопротеина с молекулярной массой 135 000);

- формы с ослаблением реакции на тромбоксан A₂;

- другие формы.

б) парциальные деагрегационные тромбоцитопатии:

- с изолированным нарушением коллагенагрегации, без макроцитоза и других нарушений;

- аномалии Мея-Хеглина;

- формы с изолированным нарушением АДФ- и (или) тромбинагрегации;

- аномалия Пирсон-Стоба;

- при наследственной афибриногенемии;

- другие формы.

2. Формы с нарушением реакции высвобождения и отсутствием второй волны агрегации – аспириноподобный синдром, эссенциальная атромбия 2 типа и др.

3. Болезни недостаточного пула хранения (дефицит гранул и их компонентов) с отсутствием второй волны агрегации:

а) с недостатком плотных телец 1 типа и их компонентов - АДФ, серотонина, адреналина:

- с альбинизмом (синдром Херрманского-Пудлака и др.);

- с аплазией лучевой кости;

- при синдроме Чедиака-Хигаси;

- формы без альбинизма и аномалий скелета.

б) с недостатком плотных телец II типа (α-гранул и их компонентов - фактора 4 (антигепаринового) и его носителя, В-тромбоглобулина, ростового фактора-синдром серых тромбоцитов и др.

в) с изолированным нарушением хранения лизосом и кислых гидролаз.

4. Формы с преимущественным нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену и стеклу (без закономерного нарушения физиологических видов агрегации).

- формы с нарушенной ристомицинагрегацией:

а) плазменного генеза – болезнь Виллебранда (основная форма, обусловленная парезом синтеза фактора Виллебранда, и некоторые аномальные формы);

б) диспластического тромбоцитарного генеза – макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье, тромбоцитарный псевдовиллебрандовский синдром;

в) плазменно-пластиночного генеза – синдром Виллебранда-Юргенса, 3 вид болезни Виллебранда.

- формы с нормальной ристомицинагрегацией:

а) некоторые молекулярные варианты болезни Виллебранда;

б) формы с изолированным нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену;

5. Формы с дефицитом и снижением доступности фактора 3 (без существенного нарушения адгезивно-агрегационной функции):

- с генетически обусловленным дефицитом фактора 3-врожденные дефицитные тромбопатии по Боуе и Овену;

- с нарушением доступности (освобождения) фактора 3 при адгезии и агрегации– функциональные тромбопатии по Боуе и Овену.

6. Сложные аномалии дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими генетическими дефектами:

- при иммунных нарушениях – синдром Вискотта-Олдрича (с микротромбоцитопенией);

- при ферментопатиях - гликогенозы I и II типа и др.;

- при дисплазиях соединительной ткани (синдром Элерса-Данло, Марфана и др.);

7. Недостаточно идентифицированные формы:

- средиземноморская макротромбоцитопатическая тромбоцитопения с врож-

- денным нефритом и глухотой;
 - тромбоцитопеническая тромбоцитопения;
 - другие формы.

Клинические проявления тромбоцитопатий и их диагностика.

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. Отмечается патология при исследовании адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Для этой цели необходимо проведение целого ряда специальных тестов, которые дают возможность выявить морфологические аномалии тромбоцитов и нарушение их функций. Эти методики подробно изложены в ряде работ, опубликованных в перечне литературы (Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, Москва, 2008; Момот А.П. Патология гемостаза, СПб, 2006; Момот А.П. Современные методы распознавания тромботической готовности, Барнаул, 2011; Петрищев Н.Н., Папаян Л.П., Гемостаз, СПб, 1999 и др.). При диагностике наследственных и приобретенных тромбоцитопатий большое значение имеет тщательно собранный анамнез.

Таблица 6.

Показатели гемостаза при тромбоцитопатиях

Показатели, характеризующие сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	Показатели, характеризующие коагуляционный гемостаз		
	Показатели, характеризующие «внутренний» путь свёртывания крови	Показатели, характеризующие «внешний» путь свёртывания крови	Показатели, характеризующие «конечный» путь свёртывания крови
Число тромбоцитов	ВСК по Ли - Уайту	Протромбиновое время	Тромбиновое время
Адгезивно – агрегационная активность тромбоцитов	Время рекальцификации плазмы	Протромбиновый индекс	Содержание фибриногена по Рутберг
Длительность кровотечения	Каолиновое время свёртывания плазмы		Активность фактора XIII
Миелограмма	АЧТВ		

Наследственные дезагрегационные тромбоцитопатии

Развернутые формы без существенного нарушения «реакции освобождения». *Тромбастения Гланцмана.* Впервые заболевание было описано в 1918 г. как наследственное, передающееся по аутосомно-рецессивному или доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью. Представляет собой геморрагический диатез, при котором отмечается удлинение времени кровотечения, а также полное отсутствие или резкое снижение интенсивности ретракции кровяного сгустка на фоне практически нормального содержания тромбоцитов в единице крови. Основную роль в происхождении тромбастении Гланцмана играет наследственный дефицит гликопротеидов II и IIIa в оболочках тромбоцитов, в результате чего нарушается их взаимодействие с агентами, вызывающими агрегацию. Образование в тромбоцитах тромбоксана при болезни Гланцманна не нарушено. Содержание в тромбоцитах фибриногена очень различно. Это, так же как и неоднородность некоторых других характеристик, послужило основанием для выделения двух подвидов тромбастении – со сниженным (I тип) и нормальным (II тип) содержанием фибриногена в кровяных пластинках.

У больных на коже характерны мелкие кровоизлияния, синяки. Геморрагический синдром заметно более выражен в детском и юношеском возрасте и у лиц женского пола, что создает впечатление о большой частоте тромбастении у женщин, хотя дисфункция тромбоцитов в семьях с этой болезнью встречается одинаково часто у лиц обоих полов. Наибольшую проблему представляют маточные кровотечения, которые в ряде случаев принимают затяжной характер, приводя к потере довольно большого объема крови, к тяжелой постгеморрагической анемии и геморрагическому коллапсу. Серьезную опасность таят в себе кровоизлияния в сетчатку глаза, в мозг и его оболочки.

Врач при постановке диагноза основывается на выявлении нарушений адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, нарушений микроциркуляторного гемостаза и ретракции кровяного сгустка при нормальном содержании тромбоцитов в крови, нормальной их величине, отсутствии видимых морфологических и ультраструктурных изменений. Все параметры коагуляционного гемостаза при тромбастении Гланцмана остаются нормальными; содержание в плазме фактора 3 тромбоцитов и его освобождение не нарушаются. Исключение составляет крайне редкая форма – тромбопатическая тромбастения, впервые описанная И. М. Франком в 1956 г. При этом заболевании снижена активность фактора 3 тромбоцитов. Количественное определение выявляет дефицит и снижение освобождения фактора 3.

Эссенциальная атромбия впервые описана в 1954 г. По наследованию основным параметрам нарушения функции тромбоцитов и клинике данная патология близка к тромбастении Гланцмана. От тромбастении эссенциальная атромбия отличается неполным нарушением агрегационных функций кровяных пластинок. Ретракция сгустка при эссенциальной атромбии сохранена, содержание актинина в клеточной мембране нормально или немного снижено, сохранена способность тромбоцитов закрепляться на фибрине. Помимо указанных выше тромбоцитопатий есть ряд других форм с нарушением всех основ-

ных агрегационных функций без существенного ослабления «реакции освобождения» плотных гранул и их компонентов.

*Парциальные дезагрегационные тромбоцитопатии
без нарушения «реакции освобождения»*

Парциальная дезагрегационная тромбоцитопатия с изолированным нарушением коллаген-агрегации. Заболевание впервые описано в 1967 г. Дисфункция тромбоцитов характеризуется отсутствием слипания кровяных пластинок, «реакция освобождения» не нарушена, патологии свертывающей системы крови не выявляется. Морфологически тромбоциты не изменены, нарушение их функции не устраняется добавлением нормальной плазмы и антигемофильной плазмы, чем данное заболевание отличается от легкой формы болезни Виллебранда и синдрома Бернара – Сулье. Наследуется заболевание по аутосомно-доминантному типу. Болезнь проявляется кровоточивостью с раннего детского возраста; наиболее часты пятнистые кровоизлияния на коже, синяки, появляющиеся спонтанно или при самой легкой травме (трение одежды, мытье), кровоизлияния в слизистые оболочки, десневые, носовые и маточные кровотечения. Возможны желудочно-кишечные кровотечения, а также кровотечения при операциях, в родах. Выраженность геморрагического синдрома очень различная. Время кровотечения зачастую удлинено.

Аномалия Мея – Хегглина представляет собой редкую аномалию тромбоцитов, наследуемую по аутосомно-доминантному типу. При данной патологии тромбоциты увеличиваются в размерах, достигая в диаметре 6–7 мкм и более. По своей морфологии они очень напоминают тромбоциты при аномалии Бернара – Сулье. У большинства больных бывает постоянная или перемежающаяся тромбоцитопения (чаще легкая или умеренная, но в отдельных случаях достигающая до $8-10 \times 10^9/\text{л}$). Геморрагические явления отмечаются не у всех больных. Установлено, что непосредственной причиной развития тромбоцитопении при рассматриваемой патологии является недостаточное образование тромбоцитов в костном мозге. Время кровотечения нормальное или удлиняется. Таким образом, аномалию Мея – Хегглина диагностируют на основании тромбоцитопении и гигантских тромбоцитов, доминантного наследования гематологических дефектов. Геморрагический синдром при аномалии Мея – Хегглина в большинстве случаев слабо выражен или отсутствует. Он больше коррелирует с тромбоцитопенией, а не с дисфункцией кровяных пластинок. Прогноз благоприятен.

*Дезагрегационные тромбоцитопатии с нарушением
«реакции освобождения»*

К этой важной группе наследственных дезагрегационных тромбоцитопатий относится ряд заболеваний и синдромов с отсутствием или очень резким ослаблением дегрануляции тромбоцитов и «реакции освобождения» тромбоцитарных факторов в процессе взаимодействия кровяных пластинок с агрегирующими агентами – коллагеном, малыми дозами АДФ и адреналином. Первые описания наследственных тромбоцитопатий, обусловленных нарушением «реакции освобождения», были опубликованы в 1967 г. Были четко представлены

основные критерии диагностики рассматриваемых нарушений гемостаза, в результате чего их распознавание стало общедоступным. В последующие годы в литературе появилось большое число сообщений о таких тромбоцитопатиях, причем отдельные авторы наблюдали многие десятки и даже сотни больных. Эти данные не оставляют сомнения в том, что тромбоцитопатии, обусловленные нарушениями «реакции освобождения», принадлежат к числу наиболее массовых и повсеместно распространенных геморрагических диатезов, и с ними связана большая часть «необъяснимых» форм кровоточивости – от легкого появления мелких кровоизлияний до упорных десневых, носовых и маточных кровотечений. Однако диагностика наследственных нарушений «реакции освобождения» (они передаются по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу) требует тщательного исключения многочисленных приобретенных форм такой же патологии, в первую очередь обусловленных лекарственными средствами (салицилаты, бруфен, бутазолидоны, ингибиторы МАО, карбенициллин, большие дозы пенициллина и др.). Выраженность и продолжительность действия этих лекарств на функцию тромбоцитов неодинаковы, что нужно учитывать врачу при проведении сравнительной диагностики. Так, например, ацетилсалициловая кислота блокирует «реакцию освобождения» необратимо, в связи с чем эффект ее однократного приема сохраняется до того момента, когда в кровотоке уже значительная часть поврежденных тромбоцитов заменится новыми. Приблизительно таковы же последствия приема индометацина. Нарушения, вызванные карбенициллином, устраняются еще позже – через 10–12 дней. Это заставляет предположить, что указанный антибиотик повреждает не только циркулирующие тромбоциты, но и мегакариоциты. Наследственные тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения» неоднородны по механизму развития. Об этом свидетельствует биохимическое исследование тромбоцитов, выявляющее у разных групп больных неоднотипные изменения в составе ферментов, а также разное сочетание всех этих нарушений с другими генетическими дефектами, в первую очередь с альбинизмом. Клинически все тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения» протекают однотипно и сопровождаются более или менее выраженной микроциркуляторной кровоточивостью. Преобладают легкие (около 40%) и латентные (более 20%) формы заболевания; часты мало- и моносимптомные варианты с кровотечениями 1–2 локализаций.

Болезни и синдромы недостаточного накопления или хранения

В эту группу включаются наследственные тромбоцитопатии, при которых нарушение функции кровяных пластинок обусловлено их неспособностью накапливать, а следовательно, и выделять при осуществлении гемостаза АТФ плотные гранулы I и II типа, серотонин, адреналин, фактор 4 и другие вещества. Поскольку все эти вещества хранятся в гранулах и секретируются вместе с ними (т. е. в процессе дегрануляции), то при болезнях «недостаточного накопления» с помощью электронной микроскопии выявляется резкое уменьшение числа или даже полное отсутствие в цитоплазме тромбоцитов плотных гранул I

и II типов. Указанные формы патологии иногда обозначаются как болезни (синдромы) отсутствия гранул.

В настоящее время можно выделить следующие группы и формы данной патологии.

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах плотных телец I типа и их компонентов (АДФ, серотонина, адреналина). Нарушения тромбоцитарного гемостаза при этих формах аналогичны регистрируемым при неполноценной «реакции освобождения». Главными признаками, позволяющими отличить болезни «нарушенного накопления» от нарушений «реакции освобождения», являются следующие:

- при болезнях нарушенного накопления в тромбоцитах резко уменьшено содержание АДФ, серотонина и адреналина, что можно установить при определении этих веществ специальными методиками;

- при нарушениях «реакции освобождения» содержание перечисленных веществ в клетках остается нормальным. При болезнях нарушенного накопления, наоборот, резко уменьшено содержание всех данных веществ.

Все болезни накопления подразделяются на две большие группы: без альбинизма и с альбинизмом.

Формы без альбинизма включают несколько разновидностей. При этой форме патологии тромбоцитов часто выявляется легкая или умеренная тромбоцитопения. К этой подгруппе относится большая часть ранее описанных тромбоцитопатических тромбоцитопений.

При болезнях нарушенного накопления содержание в миелограмме мегакариоцитов остается нормальным, но существенно нарушены структура этих клеток и процесс отшнуровки от них тромбоцитов. В мегакариоцитах обнаруживается нарушение созревания гранул, задержка развития эндоплазматических мембран, аномальное распределение гликогена, малое количество пузырьков в аппарате Гольджи. В некоторых случаях болезни нарушенного накопления сочетаются с накоплением в тромбоцитах серого пигмента, выявляемого при специальной окраске мазков. Это так называемый синдром «серых тромбоцитов». Для большинства рассматриваемых форм характерно аутосомно-доминантное наследование, связанное с группой крови. Геморрагический синдром при болезнях нарушенного накопления такой же, как и при синдромах с нарушением «реакции освобождения». Он несколько более выражен при сопутствующей тромбоцитопении.

Формы с альбинизмом. Из данной группы болезней накопления раньше остальных был выявлен и более подробно изучен синдром *Херцманского – Пудлака* (1951). Данный синдром включает в себя сочетание геморрагического диатеза, патологии пигментного обмена (альбинизм) и накопления в кроветворных клетках костного мозга особого пигмента. Рассматриваемое заболевание возникает, как правило, на фоне патологии накопления плотных гранул в тромбоцитах. Как и при других болезнях накопления, дисфункция тромбоцитов при этом синдроме проявляется нарушением различных видов агрегации, низким накоплением в этих клетках АТФ, АДФ, серотонина, почти полным отсут-

ствием гранул высокой плотности. Количество тромбоцитов остается, как правило, нормальным, ретракция кровяного сгустка не снижается. Время кровотечения, как и при всех других тромбоцитопатиях, часто бывает удлиненным.

Наследуется синдром Хержманского – Пудлака аутосомно-доминантно. Связь дисфункции тромбоцитов с альбинизмом указывает на их генетическую общность или сцепленность генов, мутация которых определяет эти нарушения. Кровоточивость при рассматриваемом синдроме обычно умеренно выражена и не представляет серьезной опасности (Anderson P., et al. 2002).

Синдром Хержманского – Пудлака наблюдается и у лиц без альбинизма, в семьях с этим синдромом кровоточивость и дисфункция тромбоцитов иногда выявляются и у не альбиносов. Следовательно, к болезням нарушенного накопления без альбинизма нужно относить лишь такие случаи, при которых альбинизма нет ни у самого больного, ни у всех его родственников.

Имеются и некоторые другие различия между болезнями накопления у альбиносов и неальбиносов. Тромбоцитопения встречается очень редко у альбиносов и гораздо чаще у неальбиносов. В тромбоцитах альбиносов гораздо меньше гранул высокой плотности (почти полностью отсутствуют) и серотонина, у них резко снижен уровень пероксидазы липидов в тромбоцитах (в 5–10 раз ниже нормы). У больных-неальбиносов он нормальный. Бывает отложение патологического пигмента в клетках костного мозга больных-альбиносов. Все это позволяет считать указанные формы болезней накопления разными заболеваниями (Баркаган З.С., 1988).

К редко встречающимся генетически обусловленным формам относится синдром нарушения хранения плотных гранул с тромбоцитопенией и отсутствием лучевой кости, или так называемый *TAR-синдром*, при котором также иногда наблюдается альбинизм (Баркаган Л.З., и соавт., 1986; Баркаган З.С., 1988, 2005).

Синдром Чедиака – Хигаси – сложное генетически обусловленное заболевание, при котором кровоточивость и дисфункция тромбоцитов сочетаются с резко сниженной резистентностью к инфекциям, патологией лейкоцитов, диспигментацией кожи и глазным альбинизмом. Заболевание впервые описали А. М. Чедиак в 1952 г. и О. Хигаси в 1954 г. как аутосомно-рецессивно наследуемую семейную аномалию гранулоцитов и тромбоцитов. Характерны нейтропения, деформация и малые размеры ядер клеток. Направленное движение и фагоцитарная активность гранулоцитов резко снижены (West B.C., 1986). Из-за недостаточности неспецифического иммунитета отмечается высокая чувствительность к инфекциям – постоянно обостряющиеся отиты, легочные заболевания, тонзиллиты, гнойничковые поражения кожи и т.д. Часто выявляется распространенное увеличение подкожных лимфатических узлов и увеличение печени и селезенки. Нередко наблюдается гипохромная анемия. Пигментация кожи лица, туловища и конечностей – неравномерная из-за неправильного распределения меланоцитов, радужка прозрачна, с красноватым оттенком, часты хориоретиниты, фотофобия, нистагм. Исследование тромбоцитов выявляет нарушение хранения и освобождения биологически активных веществ, малое

содержание в кровяных пластинках плотных гранул, нарушение агрегации под влиянием различных веществ. Геморрагический синдром проявляется мелкими кровоизлияниями, синяками и носовыми кровотечениями, на поздних стадиях болезни возможны обильные желудочно-кишечные кровотечения. Прогноз неблагоприятен. Больные умирают в возрасте до 10 лет от инфекционных заболеваний (пневмония, менингоэнцефалит, кишечные инфекции), осложненных кровотечениями и анемией. Витаминотерапия и γ -глобулины малоэффективны.

Помимо перечисленных выше форм патологии, дефицит плотных гранул служит составной частью более сложных тромбоцитарных нарушений при синдромах *Вискотта – Олдрича*, *Элерса – Данло*, а также при некоторых других тромбоцитопатиях.

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах плотных телец II (белкового) типа

Первое упоминание о геморрагическом диатезе, возникающем на фоне нарушения не только АДФ, но и фактора 4 (антигепаринового фактора) тромбоцитов, относится к 1974 г. У наблюдавшегося врачом больного имелся выраженный геморрагический диатез (кровоизлияния в кожу туловища и конечностей, носовые и десневые кровотечения, удлинение времени капиллярного кровотечения) на фоне патологии тромбоцитов. На основании этих данных автор предположил, что фактор 4 хранится в плотных гранулах, хотя в то время было еще не известно о существовании двух типов плотных гранул – небелковых, содержащих АТФ, АДФ, серотонин и т. д., и белковых, в составе которых обнаружены фактор 4, его белковый носитель и другие белки. В 1977 г. впервые было представлено хорошо документированное описание тромбоцитопатии, обусловленной дефицитом белковых гранул. У больного выявлено уменьшение этих гранул в цитоплазме кровяных пластинок и одновременно нарушение хранения в них ряда специфических белков-компонентов этих гранул – фактора 4.

Тромбоцитопатии с преимущественным нарушением адгезивности и агрегации тромбоцитов

Наследственные формы плазменного происхождения. Указанную группу геморрагических диатезов составляют многообразные модификации *болезни Виллебранда*, а также *синдром Виллебранда – Юргенса*. Характерной чертой наследственных форм является нарушение на различных уровнях и в разных звеньях системы гемостаза. Нарушение функции тромбоцитов носит вторичный характер, оно обусловлено дефицитом VIII фактора свертывания крови (фактор Виллебранда). При дефиците данного фактора нарушается адгезия тромбоцитов. На поверхности тромбоцитов фактор Виллебранда фиксируется путем соединения со специальным рецептором. Поскольку в основе болезни Виллебранда лежит дефицит антигемофилического белкового комплекса, ее подробная характеристика приведена после описания гемофилии. В этой главе представлена краткая информация об основных проявлениях нарушения функции тромбоцитов при этом заболевании. Выраженное удлинение времени кровотечения сочетается при болезни Виллебранда со снижением способности тромбоцитов к прикреплению к чему-либо. Все перечисленные нарушения функции тромбо-

цитов устраняются нормальной бестромбоцитарной плазмой, а также введением концентрата фактора Виллебранда. Отмытые тромбоциты здоровых людей не агрегируют под влиянием специальных веществ, если их поместить в плазму больного с тяжелой формой болезни Виллебранда. По выраженности этого нарушения судят о том, насколько снижена концентрация фактора Виллебранда в плазме обследуемого больного. У здоровых людей антиген фактора Виллебранда обнаруживается как в клетках эндотелия (внутренней оболочки сосудов), так и в тромбоцитах. При болезни Виллебранда содержание этого антигена резко снижено не только в плазме и на оболочках тромбоцитов, но и внутри клетки. Агрегация тромбоцитов, а также «реакция освобождения» при болезни Виллебранда не подвержены закономерным нарушениям и чаще всего остаются нормальными. Размеры, масса и структура тромбоцитов при болезни Виллебранда не нарушаются. При синдроме Виллебранда – Юргенса дополнительно к перечисленным выше патологическим сдвигам выявляется значительное снижение прокоагулянтной активности кровяных пластинок (способности принимать участие в свертывании крови), не устраняемое введением нормальной плазмы.

Наследственные формы тромбоцитарного генеза

Геморрагическая тромбоцитодистрофия, или макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара – Сулье. Встречается это заболевание сравнительно редко, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Непосредственной причиной развития у больного геморрагического диатеза является первичное нарушение мегакариоцитов и тромбоцитов. Патология указанных клеток имеет ряд характерных признаков, наиболее значимыми из которых являются: 1) увеличение размера тромбоцитов, диаметр которых может достигать 6–8 мкм; 2) умеренная тромбоцитопения; 3) отсутствие в структуре мембраны предшественников тромбоцитов и самих тромбоцитов определенного вещества, взаимодействующего с комплексом «фактор Виллебранда – фактор VIII (Clemetnson K.J., et al. 1982; Drouin J., et al., 1988). Продолжительность жизни тромбоцитов несколько укорочена, из-за чего нередко наблюдается умеренная тромбоцитопения.

Кровоточивость синячкового типа от сравнительно легкой и латентной до тяжелой и даже фатальной. Эти различия никак не коррелируют с наличием или отсутствием тромбоцитопении и ее выраженностью (количество тромбоцитов в крови редко бывает ниже $100 \times 10^9/\text{л}$), но зависят от содержания аномальных (гигантских) кровяных пластинок: чем их процент больше, тем тяжелее и потенциально опаснее геморрагический диатез. При тяжелых формах болезни кровоточивость часто возникает уже при рождении и в раннем детском возрасте (множественные кровоизлияния в кожу, носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в оболочки и ткань мозга). При формах средней тяжести геморрагические явления возникают позже, они легче, но менструальные кровотечения, особенно ювенильные, могут быть настолько обильными и трудно поддающимися лечению, что по жизненным показаниям врачам приходится прибегать к удалению матки. При легких формах болезни

геморрагические явления еще менее выражены и нередко имеют лишь одну локализацию. Тем не менее даже при таких легких формах периодически возникают обильные кровотечения. Серьезную проблему представляют, в частности, ювенильные меноррагии и кровотечения в родах.

Диагноз устанавливают по наличию в крови мегатромбоцитов (тромбоцитов гигантского размера); по резко сниженной способности тромбоцитов к прилипанию при нормальной «реакции освобождения»; по отсутствию или резкому ослаблению агрегации («склеивания») кровяных пластинок, которое не устраняется после добавления донорской плазмы или концентрата VIII фактора свертывания крови, резкому нарушению агрегации тромбоцитов под влиянием фактора VIII.

Сравнивают аномалию Бернара – Сулье прежде всего с болезнью Виллебранда, при которой обнаруживается сходная дисфункция тромбоцитов, и с аномалией Мея – Хегглина, характеризующейся гигантским размером тромбоцитов. При болезни Виллебранда и аномалии Бернара – Сулье выявляются однотипные нарушения агрегации и адгезивности тромбоцитов, однако происхождение этих нарушений совершенно различно. При болезни Виллебранда они обусловлены дефицитом в плазме фактора Виллебранда и поэтому устраняются добавлением нормальной плазмы, а при аномалии Бернара – Сулье дефектны сами тромбоциты, и они не взаимодействуют с фактором Виллебранда, так как лишены необходимых для этого рецепторов. Ненормальность тромбоцитов при аномалии Бернара – Сулье хорошо маркирована и легко распознается по гигантскому размеру этих клеток, тогда как при болезни Виллебранда размеры, масса и структура пластинок остаются нормальными. Четко разграничиваются рассматриваемые заболевания и по агрегации тромбоцитов под влиянием «бычьего» фактора VIII, как известно, способного агрегировать тромбоциты человека без участия дополнительных реагентов. При болезни Виллебранда «бычий» фактор VIII вызывает нормальную агрегацию, поскольку на кровяных пластинках имеются рецепторы, фиксирующие комплекс «фактор Виллебранда – фактор VIII». При аномалии Бернара – Сулье этот вид агрегации из-за отсутствия на тромбоцитах рецепторов для указанного комплекса не регистрируется или резко ослаблен. Начальный этап свертывания крови нарушен в той или иной степени при обоих рассматриваемых заболеваниях, что отчетливо выявляется при проведении специфических проб. При болезни Виллебранда это нарушение обусловлено в основном более или менее выраженным снижением активности фактора VIII, что сближает это заболевание по некоторым чертам с гемофилией, а при аномалии Бернара – Сулье – нарушением фиксации на тромбоцитах и замедлением активации факторов свертывания крови VIII, V и IX.

Сложные дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими врожденными и наследственными аномалиями

Ранее описывались наследственные формы патологии тромбоцитов, генетически связанные с другими аномалиями клеток крови, иммунитета, пигментного обмена, свертывающей системы крови, скелета. К числу подобных форм также относят некоторые заболевания и синдромы, при которых дисфункция

тромбоцитов сложна и не всегда однотипна, вследствие чего эти нарушения нельзя включить ни в одну из ранее описанных групп.

Синдром Вискотта – Олдрича – наследственное заболевание в виде сочетания геморрагического диатеза, обусловленного тромбоцитопатией и тромбоцитопенией, белковой, иммунной неполноценности, повышенной восприимчивости к инфекции и раннего (в грудном возрасте) появления экземы. Наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой (заболевание передают женщины, болеют только мальчики). Геморрагический синдром проявляется рано, может преобладать в клинической картине и быть причиной смерти больных. Характерны кровоизлияния в кожу (мелкие кровоизлияния, синяки), кровотечения из слизистых оболочек, в том числе обильные желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг и его оболочки. Кровоточивость обусловлена тромбоцитопенической тромбоцитопатией. Ее определяет тромбоцитопения, характеризующаяся сниженной продукцией кровяных пластинок в костном мозге, при этом количество тромбоцитов находится в пределах от $30 \times 10^9/\text{л}$ до $140 \times 10^9/\text{л}$. Однако возможны периодические снижения данного показателя до $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. Из приведенных данных видно, что дисфункция тромбоцитов при синдроме Вискотта – Олдрича наиболее близка к болезням нарушенного накопления или хранения, при этом она включает в себя черты и других видов патологии кровяных пластинок – нарушения «реакции освобождения» и сниженной адгезивности к субэндотелию и коллагену. Прогноз заболевания обычно неблагоприятен. Как правило, больные умирают в детском возрасте (чаще до 3 лет) вследствие кровотечений и кровоизлияний либо инфекционных заболеваний.

Кровотечения купируют переливанием тромбоцитной массы. Эффект преднизолона и аминокaproновой кислоты (0,2 г/кг) достаточно сомнителен и проблематичен, хотя они несколько ослабляют аллергические явления и в меньшей степени – кровоточивость. Удаление селезенки таким больным не показано, так как часто осложняется гнойно-септическими процессами.

Кровоточивость при гликогенозах обуславливает синяки на коже, кровотечения из слизистых оболочек, а также после травм, удаления зубов, аденотомии и других хирургических вмешательств.

При синдроме Дауна описано нарушение накопления в тромбоцитах и транспорта серотонина.

Тромбоцитопатии при мезенхимальных дисплазиях сопровождаются большей неполноценностью микрососудов, чем кровяных пластинок, в связи с чем данное заболевание больше относится к геморрагическим вазопатиям.

Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии

Как правило, приобретенные формы патологии тромбоцитов характеризуются разнообразными функциональными нарушениями, обусловлены при этом достаточно сложным и неоднородным генезом. Также данное заболевание характеризуется мозаичностью лабораторных признаков, которые обусловлены неодинаковыми сдвигами адгезивно-агрегационных, коагуляционных и ретрактивных свойств кровяных пластинок.

Характерным нарушением гемостаза при бластных кризах хронических миелолейкозов, а также при острых лейкозах является тромбоцитопения гипорегенераторного типа, комбинирующаяся с качественной неполноценностью мегакариоцитов и тромбоцитов.

В большинстве случаев ранним симптомом, развивающимся до возникновения выраженной тромбоцитопении, является дисфункция тромбоцитов. При присоединении к клинической картине заболевания синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания вышеперечисленные нарушения значительно усиливаются.

Основной причиной дисфункции тромбоцитов при острых лейкозах является аномальность мегакариоцитов, возникающая под влиянием бластного окружения. Геморрагический синдром, обусловленный дисфункцией тромбоцитов, при лейкозах резко усугубляется тромбоцитопенией. Особо опасны для больных обильные маточные кровотечения, быстро приводящие к анемиям, и кровоизлияния в мозг и его оболочки. Иногда пытаются остановить маточные кровотечения путем нарушения менструального цикла большими дозами синтетических прогестинов, которые трансформируют эту тромбоцитопатическую кровоточивость в тяжелый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови либо в тромботический процесс. О синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания врач подозревает при резком усилении геморрагических явлений, возникновении больших гематом и обильных желудочно-кишечных кровотечениях, внезапном резком падении числа тромбоцитов в крови, присоединении глубоких коагуляционных нарушений.

В основе геморрагических явлений, наблюдающихся у 7–15% больных миеломной болезнью и у 36–40% больных макроглобулинемией Вальденстрема, существенную роль играет дисфункция тромбоцитов, обусловленная в основном не самостоятельной патологией этих клеток, а «окутыванием» их макроглобулинами. Вследствие этого нарушаются как различные виды агрегации, так и участие в свертывании крови фактора 3 кровяных пластинок. К этому может присоединиться тромбоцитопения, развивающаяся раньше и чаще при макроглобулинемии Вальденстрема и значительно реже – при миеломной болезни в ее терминальном периоде. Выраженность дисфункции тромбоцитов и геморрагического синдрома зависит от концентрации иммуноглобулинов, их класса, изменений вязкости плазмы, наличия или отсутствия тромбоцитопении и сопутствующих нарушений свертывания крови. При синдроме повышенной вязкости и криоглобулинемии геморрагические явления нередко сочетаются с тромбозами, нарушениями микроциркуляции (синдром Рейно), диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

Симптоматические белковые сдвиги, наблюдающиеся у части больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, нефритом, циррозом печени, лимфомами и другими заболеваниями, также могут сопровождаться диспротеинемической тромбоцитопатией.

Витамин В₁₂-дефицитная анемия характеризуется не только гипорегенераторной тромбоцитопенией. Удлинение времени кровотечения может опере-

жать уровень тромбоцитопении. Заместительная терапия витамином В₁₂ устраняет все эти нарушения.

Геморрагический синдром, развивающийся у больных с уремией, связан с качественной неполноценностью кровяных пластинок и тромбоцитопенией. Все изменения вторичны и почти полностью устраняются при эффективном гемодиализе.

При заболеваниях печени, особенно сочетающихся с синдромом портальной гипертензии, наблюдается вторичная дисфункция тромбоцитов, преимущественно с нарушением коллаген- и АДФ-агрегации. Эти нарушения усиливаются и приобретают новые качественные особенности при желтухе и печеночной диспротеинемии, особенно сопровождающейся появлением в плазме парапротеинов.

В случае одновременного повышения содержания в крови фактора 4 и продуктов фибринолиза, а также при присоединении положительного этанолового теста следует заподозрить диссеминированное внутрисосудистое свертывание, что приводит к еще большему ингибированию функции кровяных пластинок. При ДВС-синдроме, а также при первичной и медикаментозной активации фибринолиза развивается выраженная гипофункция кровяных пластинок вследствие ингибирующего влияния продуктов ферментного расщепления фибриногена и фибрина. При диссеминированном внутрисосудистом свертывании этому предшествуют интенсивная агрегация тромбоцитов и более или менее выраженная их убыль в сгустки, обусловленная действием тромбина, а затем растворимых фибрин-мономерных комплексов. При развитии ДВС-синдрома нарушение агрегации тромбоцитов комбинируется с выраженными коагуляционными сдвигами, а также тромбоцитопенией.

При гипотиреозе, как спонтанном, так и после полного или частичного удаления щитовидной железы, снижается агрегационная функция тромбоцитов, у части больных с легкой кровоточивостью – мелкими кровоизлияниями, синяками, десневыми и носовыми кровотечениями.

Дисфункции тромбоцитов, связанные с лекарственными и токсическими воздействиями, чрезвычайно многочисленны и разнообразны по происхождению.

Достаточно часто в развитии тромбоцитопатии имеют место антиагрегатные свойства нестероидных противовоспалительных препаратов – ацетилсалициловой кислоты, пиразолоновых производных, бутазолидинов, индометацина, бруфена, вольтарена. Из вышеперечисленных наиболее мощным действием обладает ацетилсалициловая кислота: через 2 ч после однократного ее приема в дозе от 0,65 до 2 г у многих людей с исходно нормальным гемостазом значительно удлиняется время кровотечения. Такое действие на тромбоциты стабильно и проходит лишь через 4–6 дней после приема препарата, когда значительная часть поврежденных ацетилсалициловой кислотой тромбоцитов сменилась вновь образовавшимися в костном мозге. Механизм влияния ацетилсалициловой кислоты на тромбоциты сложен. Дисфункция тромбоцитов связана в

основном с блокадой аденилат-циклазной системы, нарушением синтеза тромбосана и срывом реакции освобождения.

Другие противовоспалительные средства – бутазолидины, индометацин, вольтарен – вызывают сходные нарушения агрегации и реакции освобождения, но медленнее и при многократном приеме больших доз; их эффект устраняется быстрее, чем ацетилсалициловой кислоты. Интенсивно ингибируют агрегацию и «реакцию освобождения» фенопрофен, хлорохин (делагил), бигумаль и их производные. Хорошо изучено также ингибирующее влияние на функцию тромбоцитов пираимидино-пиримидиновых препаратов, из которых наиболее широкое применение получил дипиридамол (курантил). Еще более мощным действием обладает трентал. Папаверин, интенсаин, эуфиллин также несколько ослабляют агрегацию кровяных пластинок. Существенно нарушает адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов фуросемид, но этот эффект проявляется лишь при очень больших концентрациях препарата в плазме. Агрегация тромбоцитов снижается при воздействии α -и β -адреноблокаторов. Эти нарушения не имеют существенного клинического значения, поскольку становятся заметными лишь при очень больших (токсических) дозах препаратов. Несколько ингибируют функцию тромбоцитов антисклеротические препараты клофибрат (мисклерон), производные никотиновой кислоты, а также пиридиноккарбамат (ангинин). Большие дозы пенициллина (более 20 млн ЕД/сут) вызывают не только нарушение функции тромбоцитов, но и кровоточивость; еще больше выражено это действие у полусинтетического антибиотика карбенициллина. Противоречивы данные о влиянии антикоагулянтов на функциональные свойства тромбоцитов. Согласно данным Roubal, варфарин снижает агрегацию тромбоцитов, но в очень высоких концентрациях, недопустимых при лечении больных (соответственно 750 и 3000 мкг/мл). Выраженным антитромботическим и антиагрегантным действием обладают декстран и некоторые другие кровезаменители. АДФ-агрегация тромбоцитов снижается под влиянием средств, используемых для наркоза, – эфира, циклопропана, закиси азота, фенобарбитала. Мощным, но кратковременно действующим ингибитором всех основных видов агрегации кровяных пластинок является алкоголь. Из пищевых факторов заслуживает упоминания уксус, который действует на функцию тромбоцитов сходно с ацетилсалициловой кислотой, но более кратковременно.

Многие препараты цитостатического действия снижают агрегационную функцию кровяных пластинок, но при успешном лечении лейкозов наблюдается обратный эффект – улучшение этих показателей по мере ограничения опухолевого процесса. Высокоактивными ингибиторами гемостатической функции тромбоцитов являются аденозин, цАМФ, простагландин.

Способность лекарственных средств, некоторых пищевых продуктов и токсинов изменять агрегационную функцию тромбоцитов всегда необходимо учитывать при обследовании больных тромбоцитопатией, предупреждении обострений геморрагического синдрома. У больных с разными нарушениями в системе гемостаза (в том числе и коагуляционными) возможно резкое усиление кровоточивости даже после однократного приема ацетилсалициловой кислоты

или бруфена. Такие тяжелые обострения наблюдаются не только при тромбоцитопатиях, но и при гемофилии, болезни Виллебранда, дефиците факторов протромбинового комплекса.

Лечение тромбоцитопатий.

Больные с тромбоцитопатиями подлежат диспансерному наблюдению врачами-гематологами. В процессе такого наблюдения и полного клинико-лабораторного обследования определяют форму тромбоцитопатии и ее связь с теми или иными заболеваниями или воздействиями. Тщательно изучают семейный анамнез, исследуют функцию и морфологию кровяных пластинок у родственников больного. Желательно обследовать и тех родственников, у которых нет кровоточивости, поскольку тромбоцитопатии бывают бессимптомными или с минимальными геморрагическими явлениями.

Особое внимание следует уделять ликвидации воздействий, которые могут вызвать либо усилить кровоточивость. Запрещается прием алкоголя; из рациона необходимо исключить все блюда, которые содержат уксус, и продукты домашнего консервирования, приготовленные с применением салицилатов. Пища должна быть богата витаминами С, Р и А, последний особенно показан при частых носовых кровотечениях. Назначают эти витамины и в виде лекарственных препаратов. Полезно включать в рацион арахис.

Необходимо исключение из терапии сопутствующих заболеванию препаратов, влияющих на свертываемость крови, а также на функцию тромбоцитов. Гепарин можно назначать только при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Сравнительно небольшие дозы аминокaproновой кислоты (0,2 г/кг или 6–12 г/сут для взрослого больного) значительно уменьшают кровоточивость при многих дизагрегационных тромбоцитопатиях и одновременно повышают показатели коллаген-, АДФ- и тромбин-агрегации, уменьшают время капиллярного кровотечения. Препарат наиболее эффективен при эссенциальной атромбии, парциальных дизагрегационных тромбоцитопатиях как с нормальной, так и с нарушенной «реакцией освобождения», при легкой и среднетяжелой болезни Виллебранда. Из симптоматических тромбоцитопатий аминокaproновая кислота наиболее эффективна при пост-трансфузионных формах, гипоэстрогенных маточных кровотечениях, дисфункциях кровяных пластинок лекарственного происхождения, лейкозах. Особенно заметно купирующее влияние аминокaproновой кислоты на маточные кровотечения (кроме наиболее тяжелых форм тромбастении Гланцманна и болезни Виллебранда), носовые кровотечения. Больным с маточными кровотечениями назначают регулярный прием препарата с 1-го по 6-й день каждого менструального цикла. Подбирают минимальную дозу и наиболее короткий курс приема препарата, которые купируют обильные и длительные менструальные кровотечения. У некоторых больных после курса лечения аминокaproновой кислотой наступает временное отсутствие менструальных кровотечений, не требующее специального лечения, но в подобных случаях должна быть исключена беременность. Аминокaproновая кислота назначается внутрь, причем суточная доза делится на 6–8 приемов (первая доза

может быть ударной, двойной). При внутривенном введении трудно добиться непрерывного действия препарата, возникают тромбозы вен и при введении больших доз – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, в связи с чем внутривенное введение допустимо только при наличии экстренных показаний. Гемостатический эффект аминокaproновой кислоты объясняется ее комплексным воздействием на разные звенья системы гемостаза – функцию тромбоцитов, фибринолиз, свертывающую систему крови. Этим, по-видимому, объясняется уменьшение кровоточивости не только при качественных дефектах тромбоцитов, но и при их выраженном дефиците.

В терапии тромбоцитопатий можно использовать и родственные аминокaproновой кислоте циклические аминокислоты антифибринолитического действия – парааминометилбензойную кислоту, транексамовую кислоту. Они заметно ослабляют кровоточивость микроциркуляторного типа и особенно – менструальные кровотечения.

Существенно повышают адгезивную функцию тромбоцитов синтетические гормональные противозачаточные препараты. Они заметно уменьшают кровоточивость при ряде первичных и симптоматических тромбоцитопатий. Даже тогда, когда имеется глубокая тромбоцитопения или функция тромбоцитов не улучшается, синтетические контрацептивы купируют и предупреждают маточные кровотечения, что ценно при лечении маточных кровотечений у гематологических больных. Они вызывают такую же структурную перестройку эндометрия, как и беременность, и менструации, либо вообще срываются, либо становятся скудными и кратковременными. Во всех этих особенностях кроются и негативные стороны действия синтетических контрацептивов – их способность повышать вероятность тромбозов, провоцировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание. При тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях, обусловленных внутрисосудистым свертыванием крови, или при высокой вероятности его развития не следует назначать указанные препараты.

В терапии тромбоцитопатий традиционно применяют АТФ (по 2 мл 1%-ного раствора ежедневно внутримышечно в течение 3–4 недель) при одновременном назначении сульфата магния (внутримышечно по 5–10 мл 25%-ного раствора в течение 5–10 дней) с назначением в дальнейшем тиосульфата магния внутрь (по 0,5 г 3 раза в день до еды). Данное лечение приносит некоторую пользу при парциальных дизагрегационных тромбоцитопатиях с нарушением «реакции освобождения», но почти неэффективно при развернутых формах (тромбастения Гланцманна, эссенциальная атромбия) и формах недостаточного накопления компонентов плотных гранул.

Хороший гемостатический эффект как при местном применении, так и при подкожном или внутримышечном введении дает адроксон (хромадрен, ад-реноксил). Препарат стимулирует гемостатическую функцию тромбоцитов и улучшает микроциркуляторный гемостаз (способствует купированию паренхиматозных кровотечений, кровотечений из слизистых оболочек) и в то же время не активирует свертывание крови, не ингибирует фибринолиз. Это позволяет широко пользоваться адроксоном при любых тромбоцитопатиях и тромбоцито-

пениях, в том числе и при формах, сопряженных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Адроксон применяется в виде подкожных или внутримышечных инъекций по 1–2 мл 0,025%-ного раствора 2–4 раза в сутки: курс лечения может продолжаться 1–2 недели. Препаратом орошают кровоточащую поверхность либо на нее накладывают салфетки, смоченные в растворе адроксона.

При тромбоцитопатических кровотечениях широко применяется также дицинон либо подкожно и внутримышечно, либо в таблетках внутрь. Несомненно, положительным влиянием при ряде тромбоцитопатий обладают антагонисты брадикинина – пиридиноккарбамат (ангинин, продектин, пармидин). При курсовом приеме их внутрь в дозе 1–3 г/сут уменьшается кровоточивость как при многих тромбоцитопатиях, так и при тромбоцитопениях (идиопатической, гипопластической, лейкозной). При менструальных кровотечениях этот препарат можно сочетать с синтетическими прогестинами, при иммунных тромбоцитопениях – с глюкокортикоидами.

Переливания нативной, антигемофильной плазмы и введения криопреципитата остаются основными методами заместительной терапии при болезни Виллебранда. Они купируют кровотечения, предупреждают геморрагические осложнения при операциях. Менее понятен, но во многих случаях несомненно выражен терапевтический эффект антигемофильной плазмы и криопреципитата при тромбастении Гланцмана, эссенциальной атромбии и некоторых вторичных дисфункциях тромбоцитов.

Локальная остановка кровотечений обеспечивается орошением кровоточащей поверхности охлажденным до 6–8°C 5% раствором аминокaproновой кислоты с последующей аппликацией фибриновой пленки с тромбином, нанесением на кровоточащую поверхность адроксона, наложением коллагена или вытяжки из соединительной ткани с тромбином.

ГЛАВА IV. ПАТОЛОГИЯ ПЛАЗМЕННОГО (КОАГУЛЯЦИОННОГО) ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА. КОАГУЛОПАТИИ

Коагулопатия (от латинского *coagulum* – «свертывание» и древнегреческого *πάθος* – «страдание») – это патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертывающей системы крови. Различают наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные коагулопатии. Классификация наследственных коагулопатий приведена в таблице 7. Основные патогенетические варианты приобретенных коагулопатий приведены в таблице 8.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Гемофилия А и В

Это наиболее распространенные и тяжелые наследственные коагулопатии. На долю гемофилии А (дефицит VIII фактора свертывания) приходится 87 – 92% всех случаев указанных форм патологии, на долю гемофилии В (дефицит IX фактора) 8 – 13 % (Баркаган З.С., 2005).

История изучения заболевания

Первые описания симптомов, похожих на гемофилию, встречаются на иврите еще во II столетии до нашей эры. А гемофилия как наследственное заболевание была описана в Талмуде в V столетии нашей эры. По законам раввинов, мальчик освобождался от обрезания, если два его старших брата умирали от этой процедуры. Раввин Моисей Маймонид (1135-1204) ввел это правило для сыновей женщин, которые выходили замуж во второй раз. Таким образом, уже тогда учитывались законы наследственности. Арабский физиолог Альбукази (1013-1106) описал случаи смерти мальчиков от кровотечения после банальной травмы.

Самой известной носительницей гемофилии в истории была королева Великобритании Виктория. По-видимому, мутация произошла в её генотипе *de novo*, поскольку в семьях её родителей страдающие гемофилией не зарегистрированы. Теоретически это могло бы произойти и в том случае, если бы отцом Виктории являлся в действительности не Эдуард Август, герцог Кентский, а какой-либо другой мужчина (больной гемофилией), однако никаких исторических свидетельств в пользу этого не существует. Гемофилией страдал один из сыновей Виктории (Леопольд, герцог Олбани), а также ряд внуков и правнуков (родившихся от дочерей или внучек), включая российского царевича Алексея Николаевича. По этой причине данное заболевание получило такие названия: «викторианская болезнь» и «царская болезнь». Также иногда в царских фамилиях для сохранения титула допускались браки между близкими родственниками, отчего частота встречаемости гемофилии была выше.

**Наследственные нарушения свертываемости крови
(З. С. Баркаган, 1988, 2005)**

	Дефицитный фактор	Название болезни
Группа I	С изолированным нарушением внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени)	
VIII:K (VIII:C)	Антигемофильный глобулин	Гемофилия А, Кофакторная гемофилия и другие аутомные формы
VIII:ФВ	Фактор Виллебранда	Болезнь Виллебранда
IX	Плазменный компонент тромбобластина	Гемофилия В (Болезнь Кристмаса), гемофилия В (Лейдена)
XI	Предшественник плазменного тромбобластина	РТА – недостаточность (Гемофилия С)
XII	Фактор Хагемана, фактор контакта	Дефект Хагемана
--	Плазменный прекалликреин (ППК), фактор Флетчера	Дефект Флетчера
--	Высокомолекулярный кининоген (ВМК)	Дефицит ВМК (дефект Вильямса; Фитцджеральда; Фложака)
Группа II	С изолированным нарушением внешнего механизма формирования протромбиназной активности (при нормальных АПТВ, АКТ, и тромбиновом тесте)	
VII	Проконвертин	Гипоконвертинемия
Группа III	С нарушением внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности (При нормальном тромбиновом времени)	
V	Ac – глобулин, проакцелерин, лабильный фактор	Гипоакцелеринемия (парагемофилия)
X	Фактор Стюарта – Прауэра	Болезнь Стюарта – Прауэра
II	Протромбин	Гипо(дис)протромбинемия
--	Комплексный дефицит факторов II, VII, X, IX	
Группа IV	С нарушением конечного этапа свертывания	
I	Фибриноген	А(гипо)фибриногенемия, Дисфибриногенемия
Группа V	Нарушение стабилизации фибрина	
XIII	Фибринстабилизирующий фактор (ФСФ)	Дефицит ФСФ
Группа VI	Смешанные (парные) формы дефицитных факторов	
Чаще VIII+V		
Группа VII	Дефицит физиологических антикоагулянтов	
--	Антитромбин (АТ III)	Дефицит АТ III, тромбофилия
--	α ₂ -макроглобулин (МГ)	Дефицит МГ
--	Протеин С	Дефицит протеина С
--	Протеин S	Дефицит протеина S

**Основные патогенетические варианты приобретенных
коагулопатических синдромов (Баркаган З.С., 1988, 2005)**

№	Коагулопатические синдромы
1.	ДВС – синдромы
2.	Комплексный дефицит К – витаминзависимых факторов (факторов XII, X, II и IX)
а)	без воздействия антикоагулянтов
в)	под влияния антикоагулянтов непрямого действия
3.	Ингибирование отдельных факторов свертывания специфическими антикоагулянтами.
4.	Нарушения при парапротеинемиях и дисглобулинемиях
5.	Изолированная гипергепаринемия и влияние других антикоагулянтов прямого действия
6.	При искусственной активации фибринолиза и дефибринационной терапии
7.	Изолированный приобретенный дефицит отдельных факторов свертывания

Первое подробное описание гемофилии сделал Джон Конрад Отто, исследователь из Филадельфии. В 1803 году он опубликовал свою научную работу на тему повышенной кровоточивости. Детально изучая генеалогию одной из семей, Отто сделал вывод о наследственной склонности к повышенной кровоточивости у мальчиков. Тем не менее, термин «гемофилия» был впервые использован в 1828 году немецким физиологом Хопфом. Гемофилия В как самостоятельное заболевание была выявлена только в 1952 году. Часто эту форму называют еще «болезнью Кристмаса», по фамилии первого обследованного мальчика с этой болезнью. Гемофилию А соответственно называют «классической».

Гемофилией страдали многие потомки мужского пола английской королевы Виктории, праправнуком которой был и русский царевич Алексей, сын последнего русского императора Николая II. Николай II избрал себе невесту – принцессу Алису Викторину Елену Луизу Беатрису Гессе-Дармштадскую (в крещении Александра Федоровна). Она приходилась английской королеве Виктории внучкой. Родители Николая II были категорически против этого бракосочетания, поскольку знали, что род королевы Виктории передает наследственную болезнь – гемофилию (несвертываемость крови). Сын Алексей родился больным гемофилией, получив ее от матери – императрицы Александры Федоровны, унаследовавшей болезнь от своей матери принцессы Алисы, которая, в свою очередь, получила ее от матери - королевы Виктории. Королева Виктория была носителем гемофилии, но из девяти ее детей лишь один сын, принц Леопольд, болел гемофилией и умер, когда ему был тридцать один год, а ее дочери,

принцессы Алиса и Беатриса, были носителями болезни. Из четырех сыновей принцессы Беатрисы двое были больны гемофилией, а ее дочь, Виктория-Евгения, жена короля Испании, передала болезнь двум из троих своих сыновей. Сын принцессы Алисы, Федерик, один из семерых детей, унаследовавший гемофилию, умер в трехлетнем возрасте. Два сына ее сестры Ирен были также больны гемофилией. Тем не менее, одному из них удалось благополучно дожить до 56 лет. Рис. 17.

Монархи-родители, как могли, стремились уберечь своих чад от травм. Например, испанская королевская семья одевала двух своих мальчиков в подбитые ватой костюмы; даже деревья в парке, где обычно играли дети, были обвязаны войлоком. Николай II и его семья также вынуждены были принять предупредительные меры, окружив себя узким кругом людей, знавших тайну болезни, и оградив семью от внешнего мира высокой железной решеткой вокруг дворцового парка в Царском Селе. Тем не менее, это не смогло уберечь царевиचा от синяков и царапин, и родители просто приходили в отчаяние, сознавая, что постоянно живут на грани катастрофы. Поняв, что врачи бессильны бороться с гемофилией, императрица начала искать другие пути спасения наследника престола. Так в жизни царской семьи появился Григорий Распутин, он останавливал кровотечение у царевича обыкновенной дубовой корой, обладающей гемостатическими свойствами. Распутин также знал сибирские, китайские и тибетские кровоостанавливающие травы.

В те времена гемофилию лечили подручными средствами. Например, в 1936 году журнал «Lancet» рассказал о достоинствах экстракта бромида, выделенного из белка яиц. В 1934 году были проведены успешные эксперименты по применению змеиного яда для остановки кровотечений. В 1966 году журнал «Nature» написал о целебных свойствах арахисовой муки для больных гемофилией.

Тем не менее, самые важные достижения были сделаны еще раньше при изучении возможности переливания крови. Еще в 1840 году хирург Самуэль Лэйн описал случай успешного переливания крови мальчику больному гемофилией с сильным послеоперационным кровоизлиянием. Тем не менее, отсутствие знаний о групповой принадлежности крови и элементарных правилах переливания на долгие годы остановили развитие этого направления. В начале 50-х для лечения гемофилии была использована плазма животных. Несмотря на то, что в некоторых случаях это было достаточно эффективно, все же возникали частые, а порой и очень тяжелые аллергические реакции. Работа Доктора Эдвина Кона по разделению плазмы на отдельные фракции при помощи различных концентраций соли и алкоголя привела к получению слабоочищенного концентрата фактора VIII (AHG - антигемофильный глобулин). Огромный прорыв в этом направлении сделала Джудит Пул в 1965 году, которая показала, что слабое оттаивание плазмы до 4°C ведет к появлению коричневого осадка с большим количеством в нем фактора VIII. Этот продукт был назван криопреципитатом. Спустя несколько лет появился очищенный концентрат фактора, преимущество которого были налицо: его можно было хранить в

домашнем холодильнике при температуре 4°C, несмотря на маленький объем, он был значительно более эффективен, чем криопреципитат. Появление концентрата фактора ознаменовало новую эпоху в лечении больных гемофилией: концентрат позволил больным перейти на домашнее лечение и не зависеть от наличия врача в непосредственной близости.

Впоследствии стало ясно, что ликовать было рано: концентрат фактора оказался слишком хорошим переносчиком вирусов. Если криопреципитат переливался от одного донора к одному реципиенту, то партии концентрата фактора изготавливались из больших объемов крови от разных доноров. В период с 1979 по 1985 год огромное число больных гемофилией, использовавших концентрат, заразились СПИДом, очень многие умерли по этой причине. Вирус гепатита С обнаружили только в 1989 году. Тогда стало понятно, что большинство больных гемофилией уже им были заражены.

Огромное достижение было сделано профессором Пиером Мануччи в 1977 году, который показал, что десмопрессин (DDAVP) может увеличивать уровень фактора VIII и фактора Виллебранда, что является замечательным способом лечения легких форм гемофилии и болезни Виллебранда. Ген, отвечающий за выработку фактора VIII, был расшифрован в 1984 году. Это стало основой для производства рекомбинантных (генетически синтезированных) концентратов фактора. Рекомбинантные препараты исключают риск заражения ВИЧ/СПИДом и другими человеческими вирусами.

Однако, будущее в лечении наследственной патологии, в том числе и гемофилии принадлежит генной терапии. В настоящее время идут испытания по пересадке больным гемофилией здорового гена, отвечающего за выработку недостающего фактора свертываемости. Это целая индустрия, которая работает в поисках лекарства от гемофилии. Но и здесь не все так просто: шаг за шагом с разработками новых способов и методов лечения человеческий организм придумывает все новые и новые способы защиты от потустороннего вмешательства. Последние успехи в области генной инженерии позволяют надеяться на лучшее. Однако к какому новому витку эволюции приведет столь коренное воздействие на организм человека, сейчас остается только предполагать.

Наследование гемофилии.

Наследуются гемофилии А и В – рецессивно, поэтому гемофилиями болеют за крайне редкими исключениями лица мужского пола, а передатчицами патологического гена является женщины. Дефектный ген, «повинный» в дефиците факторов VIII и IX, находится в 23-й пол определяющей паре, в X-хромосоме. Обозначим дефектную X-хромосому, подчеркиванием: \underline{X} , тогда 23-я пара у больного гемофилией будет выглядеть так: $\underline{X}Y$, а у носительницы гена гемофилии - \underline{XX} . Носительницы гена гемофилии редко страдают повышенной кровоточивостью, так как у них имеется еще одна нормальная X-хромосома в 23-й паре, которая и компенсирует нормальную выработку факторов. А вот у больного гемофилией мужчины с парой $\underline{X}Y$ «запасной» хромосомы нет. Поэтому у него нет нормально действующего механизма, который руководит синтезом факторов свертывания.



Королева Виктория (1819 – 1901). Через ее детей гемофилия попала в царствующие семьи Германии, Испании и России.



Цесаревич Алексей родился летом 1904 года через 10 лет после венчания Николая Александровича и Александры Федоровны. Не прошло и шести недель, как выяснилось ужасное: у цесаревича гемофилия, против которой в то время медицина была бессильна.

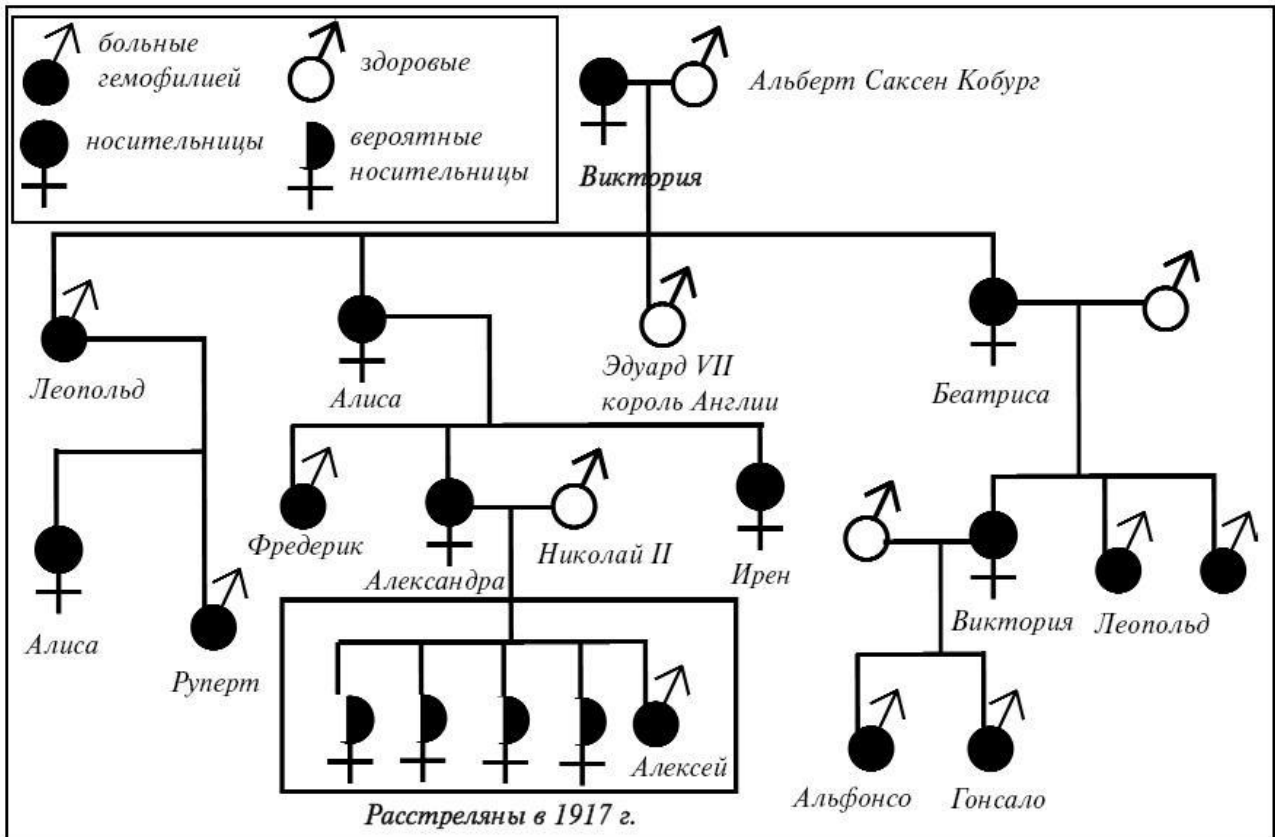


Рис. 17 . Генеалогическое древо королевы Виктории

На рисунке 18 показаны варианты сочетаний в браке здорового мужчины и женщины - носительницы гемофилии:

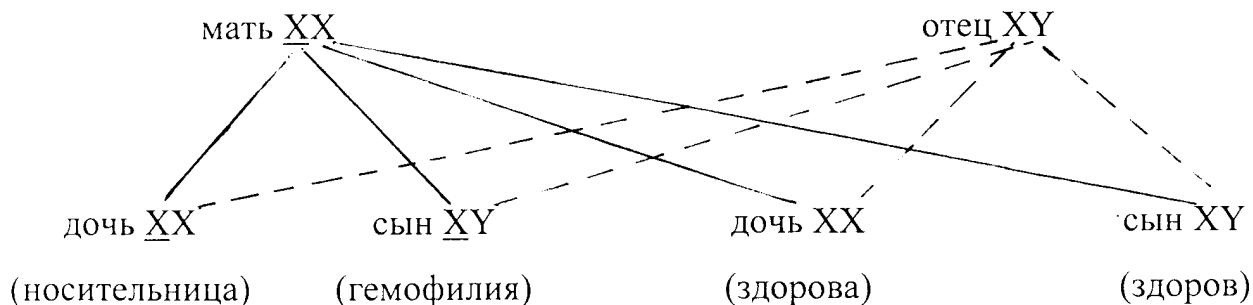


Рис. 18.

Отсюда очевидно, что при таком браке 25% вероятности, что сын будет болен гемофилией, 25% вероятности, что дочь будет носительницей гена гемофилии, и 50% вероятности, что дети будут здоровы. Из этой схемы понятно, почему гемофилия, будучи наследственной болезнью, может не проявлять себя в течение многих поколений. Это возможно в том случае, когда в течение нескольких поколений у родителей появляются дочери-носительницы, которые, естественно, об этом не подозревают. Эта цепочка может прерваться, если в роду носительницы появится дочь, не имеющая гена гемофилии, или здоровый сын.

На рисунке 19 показаны варианты рождения детей в браке мужчины, больного гемофилией, и здоровой женщины, не имеющей гена гемофилии. Как видим, в таком браке все сыновья будут здоровы, но все дочери будут носительницы.

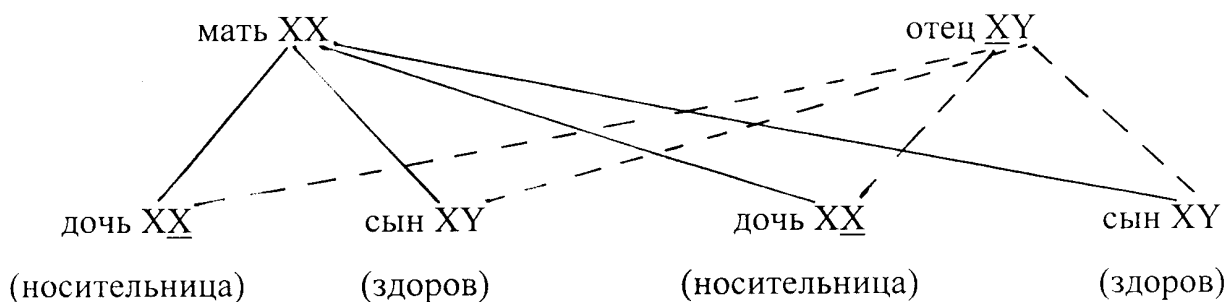


Рис. 19.

На рисунке 20 изображен последний вариант - брак между женщиной, больной гемофилией, и женщиной - носительницей. Это чрезвычайно редкий вариант, тем не менее, и его надо учитывать. В этом варианте появляется шанс рождения девочки, больной гемофилией. В истории гематологии известны такие случаи.

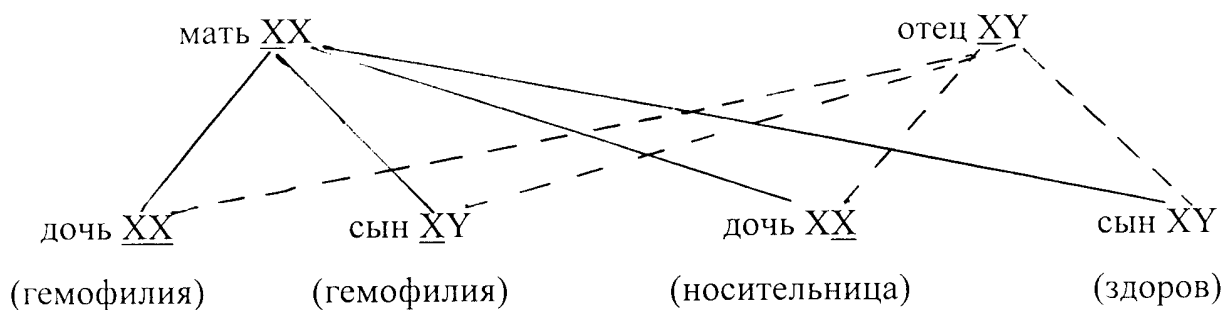


Рис. 20.

В данной главе рассмотрены варианты наследования гемофилий А и В. Гемофилия С наследуется аутосомно – рецессивно, и ею болеют лица обоего пола.

Клиническая картина

Для гемофилий А и В характерен гематомный тип кровоточивости. Отмечается четкая зависимость частоты и тяжести геморрагий от уровня дефицитного фактора в плазме. В клинической картине преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы, обильные и длительные кровотечения при травмах, гематурия; реже наблюдаются другие геморрагии - забрюшинные гематомы, кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные геморрагии и т.д.

Прослеживается возрастная эволюция проявлений болезни. При рождении могут наблюдаться более или менее обширные кефалогематомы, подкожные или внутрикожные кровоизлияния, поздние кровотечения из пупочного канала. Часто болезнь выявляется после первой внутримышечной инъекции, вследствие которой развивается обширная межмышечная гематома. Кровотечениями может сопровождаться прорезывание зубов. Когда ребенок учится ходить, падение и ушибы сопровождаются гематомами на голове и туловище, в области ягодиц. Затем на первый план выступают кровоизлияния в крупные суставы, несущие основную опорную и двигательную функции. Преимущественно поражаются коленные, голеностопные, тазобедренные, плечевые, локтевые суставы. Поражение суставов у больных гемофилией носит название гемофилической артропатии.

Ю.Н. Андреев (2006) выделяет несколько основных форм гемофилической артропатии:

1. *Острый гемартроз* - кровоизлияние в сустав, проявляется острым болевым синдромом, припухлостью, деформацией сустава, местным повышением температуры в области сустава. Кожа над пораженным суставом часто гиперемирована, движения резко ограничены из-за развития компрессионного и болевого синдромов. Больной держит сустав в положении, в котором менее выражен болевой синдром (рис. 21, см. цветную вкладку). Главным источником

кровоизлияний в сустав является синовиальная оболочка. Первые кровоизлияния предрасполагают к повторным геморрагиям в те же суставы. У каждого больного с особым упорством и частотой поражаются кровоизлияниями один – три сустава. Это связано с морфологической перестройкой и вторичными воспалительными изменениями ткани сустава. Одним из главных пусковых механизмов возникновения и развития гемофилической артропатии является гемартроз вследствие травмы (Ю.Н. Андреев, 2006). По данным Ю. Н. Андреева, в 84% случаев первый гемартроз у больных, страдающих тяжелой гемофилией, выявляется в возрасте от 9 месяцев до 3 лет. Среди причин, провоцирующих гемартроз у пациентов детского возраста, важное место занимают простудные заболевания, которые часто сопровождаются воспалительными изменениями серозных оболочек суставов (Ю.Н. Андреев, 2006).

2. *Постгемораггический синовит.* По данным Ю.Н. Андреева (2006) , на ранних этапах развития суставного процесса происходит закономерная смена различных фаз воспаления: острый → подострый → хронический синовит. В ранних фазах развития суставного процесса полость сустава содержит различное количество темно-красной тягучей жидкости. Выпот в суставе нарушает биохимические процессы в синовиальной оболочке, следствием чего является изменение ее проницаемости и физико–химических свойств самой синовиальной жидкости. При длительном раздражении в синовии наступают необратимые функционально-морфологические изменения, способствующие развитию хронического синовита. Введение антигемофильных препаратов при гемартрозе обеспечивает остановку кровотечения, но не купирует воспаление, которое при массивном кровотечении может удерживаться длительное время. В суставе развивается нарушение кровообращения, гипоксия тканей и нарушение обменных процессов. Вследствие гипоксии на отдельных участках синовии возникают очаги некроза. Последние могут быть источником спонтанных геморрагий или фактором прогрессирования склеротических и рубцовых изменений синовии и спаечного процесса в суставе (адгезивно-экссудативная фаза) (Ю.Н. Андреев, 2006). Ю.Н. Андреев (2006) в воспалительной трансформации синовиальной оболочки выделяет следующую последовательность: гиперемия → гиперплазия эпителия и капиллярных сосудов → склероз → гиалиноз. Это является отражением общебиологических закономерностей, свойственных переходу острого воспаления в хроническое и его прогрессированию.

3. Деформирующий артроз. Параллельно с изменениями в синовиальной оболочке отмечается прогрессирующая деструкция хрящевых и костных компонентов суставов. Повторные гемартрозы вызывают ишемию в субхондральной зоне кости и в синовиальной оболочке. Это значит, что нарушается кровоснабжение, а следовательно, и питание в областях, расположенных по соседству с суставным хрящом, а следовательно, и в самом хряще. Подобные изменения ведут к прогрессирующему разрушению суставных хрящей, суставная щель суживается. В результате неравномерной хрящевой и костной регенерации возникают остеофиты, то есть развивается деформирующий артроз (рис.)

Нарушения статики и биомеханики движений имеют также большое значение в динамике изменений всего опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией. Уже на ранних этапах патологического процесса происходит смещение оси скольжения надколенника. В совокупности с нарушением прочности гиалиновых хрящей и атрофическим процессом в костных компонентах сустава это вызывает быстрое изменение конфигурации надколеннико-бедренного сочленения, формы надколенника и латерального мыщелка бедра. Вследствие вторичной субхондриальной перестройки кости и образования функционально обусловленных остеофитов развивается феморопателлярный артроз. Еще большие изменения биомеханика движений приобретает при осложнении суставного процесса сгибательной контрактурой. Для компенсации укорочения конечности больной вынужден ходить с опорой на пальцы. Ослабляется связочный аппарат голеностопного сустава, стопа занимает вальгусную позицию. Происходит компенсаторная ротация голени наружу. Ось движения в коленном суставе изменяется. Движение происходит одномоментно в трех плоскостях: сагиттальной, фронтальной и горизонтальной. Увеличивается площадь соприкосновения суставных поверхностей бедренной и большеберцовой кости, трение между ними. Возрастает нагрузка на мышцы. Появляются дополнительные условия для повреждения менисков, ущемления гипертрофированной жировой подушки, травмирования синовиальной оболочки. Основная нагрузка при сгибательной контрактуре коленного сустава приходится на латеральный мыщелок бедра. Вследствие атрофических изменений в костной системе суставная поверхность его постепенно уплощается, деформируется. Происходит перестройка трабекулярной структуры и всей «архитектоники» кости. Развивается характерная для гемофилической артропатии стойкая деформация коленного, голеностопного, тазобедренного суставов (рис. 22, 23; см. цветную вкладку) и соответствующие им компенсаторные изменения таза и позвоночника (Ю.Н. Андреев, 2006). Ограничение подвижности пораженных суставов ведет к выраженной гипотрофии мышц верхних и нижних конечностей и изменениям сухожилий, что также ограничивает функцию конечностей (рис. 22 – 24; см. цветную вкладку).

Остеоартрозы разделяются по стадиям на основе клинико-рентгенологических данных (Новикова Э.З., 1967, 1982 гг):

В I, или ранней стадии, может быть увеличен объем сустава (с расширением суставной щели) за счет кровоизлияния. В «холодном» периоде функция сустава не нарушена, но рентгенологически может обнаруживаться утолщение и уплотнение суставной капсулы. В этом периоде уже имеется, трудно распознаваемое рентгенологически, эрозирование хрящевого покрова суставных концов кости и умеренный остеопороз.

Во II стадии выявляются типичные изменения в субхондральном отделе эпифизов: краевые узуры, образование одиночных овальной формы и мелких ячеистых деструкций и кист. Более выражен остеопороз, суставная щель сохранена, но может быть умеренно суженной. Отмечается умеренное характерное изменение надколенника – квадратная форма его нижнего полюса и уве-

личение переднезаднего размера. Во II стадии функция сустава может быть умеренно сниженной, что проявляется небольшим ограничением амплитуды движения в нем, нарушением походки, гипотрофией мышц.

В III стадии сустав резко увеличен, деформирован, часто неровен и бугрист на ощупь, контрастирует с образующими его частями конечности, где определяется выраженная гипотрофия мускулатуры. Подвижность пораженных суставов в большей или меньшей степени ограничена, что связано как с поражением самого сустава, так и с изменением мышц и сухожилий, которые часто укорочены, что приводит к развитию «конской стопы» и других нарушений, ограничивающих функцию конечности. Рентгенологически суставы утолщены, резко деформированы, суставные поверхности уплощены, эпифизы расширены за счет гиперостозов, диафизы уменьшены, суставная щель сужена. Выражен остеопороз, легко возникают внутрисуставные переломы. В бедренной кости отмечается типичное для гемофилии кратеро- или туннелеподобное разрушение костного вещества в области межмышцелковой ямки. Надколенник частично разрушается. Внутрисуставные хрящи разрушены, в полости сустава обнаруживаются подвижные, нередко замурованные в старые, организовавшиеся сгустки крови, осколки хрящей. Возможны различного рода подвывихи и смещения костей.

В IV стадии функция сустава почти полностью утрачивается, суставная щель сужена, плохо контурируется на рентгенограмме, часто зарастена соединительной тканью (рис. 25). Выражен склероз субхондральных отделов кости, сочетающийся со значительной узурацией и кистозом эпифиза. Возможны патологические внутрисуставные переломы.

В последние годы в диагностике гемофилических артропатий используются современные методы лучевой диагностики, позволяющие выявить ранние изменения в пораженных суставах – ультразвуковое исследование (УЗИ), изотопное сканирование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) (рис 26).

4. *Анкилоз*. Если причины, вызывающие рецидивирующие гемартрозы и поддерживающие хроническое воспаление, не устранены, патологический процесс прогрессирует, приводя к полной дегенерации сустава, полному зарастанию суставной щели соединительной тканью и развитию анкилоза (рис. 27– 28; см. цветную вкладку).

5. Кроме вышеперечисленных форм артропатии у больных гемофилией часто развивается *вторичный ревматоидный синдром (синдром Баркагана - Егоровой)*. Этот синдром сопровождается хроническим воспалительным процессом (часто симметричным) в мелких суставах кистей и стоп, не поражавшихся ранее кровоизлияниями, с последующей их деформацией, утренней скованностью в суставах, появлением лабораторных признаков воспалительного процесса, характерных для ревматоидного артрита. Синдром Баркагана - Егоровой имеет аутоиммунный генез, его проявления и частота обострения напрямую зависят от трансфузий плазмы и криопреципитата (Баркаган З.С., 1988, 2005).



Рис. 25. Рентгенологическая картина деформирующего артроза IV ст.

Значительное сужение суставной щели, с наличием выраженной экскавации суставной поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости и его перестройкой, краевыми костными разрастаниями, выраженная деформация суставных поверхностей. Синостоз надколенника с бедренной костью

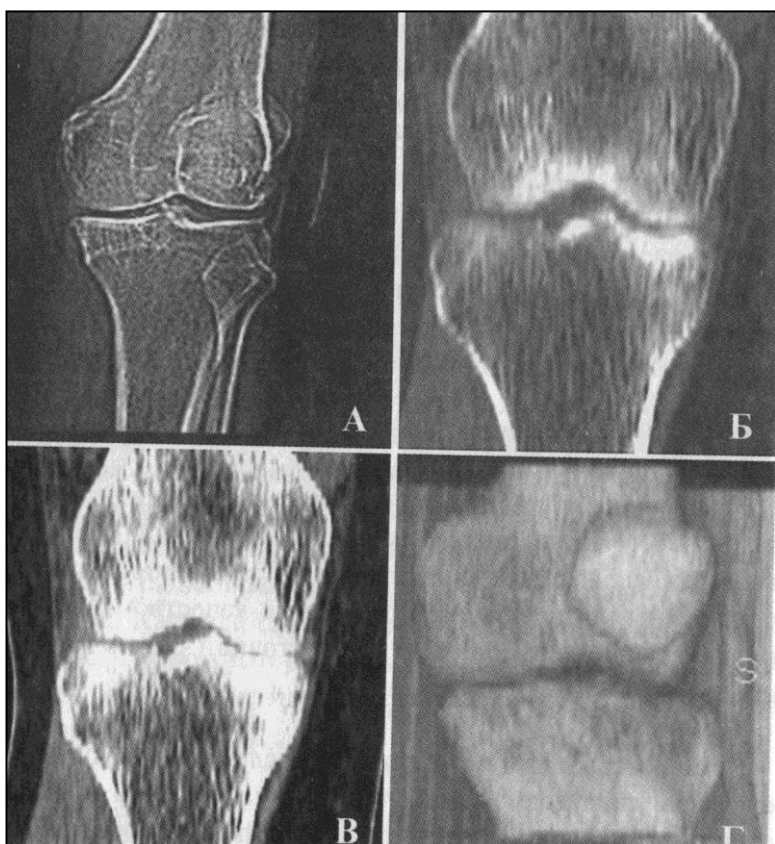


Рис. 26.

Томограммы коленного сустава больного гонартрозом гемофилической этиологии.

А. топограмма

Б. костный режим

В. Режим Head-Neck

Г. Объемная реконструкция

Предполагается также аутосенсibilизация организма продуктами повреждения сустава и продуктами распада излившейся крови в сустав (Баркаган З.С., 1988, 2005). Клиническая картина данного синдрома полностью соответствует классической картине ревматоидного артрита (рис. 27 г, рис. 29; см. цв. вкладку,): симметричное поражение межфаланговых суставов, характерные болевой синдром и утренняя скованность, появление типичной деформации пальцев, неуклонное прогрессирование суставного процесса, характерные рентгенологические признаки ревматоидного артрита, характерные лабораторные проявления, вплоть до высокого уровня ревматоидного фактора.

Как правило, вторичный ревматоидный синдром развивается в возрасте 20-30 лет, хотя возможно его появление и в более молодом возрасте.

Патогенез гемофилической артропатии приведен на рис. 30.

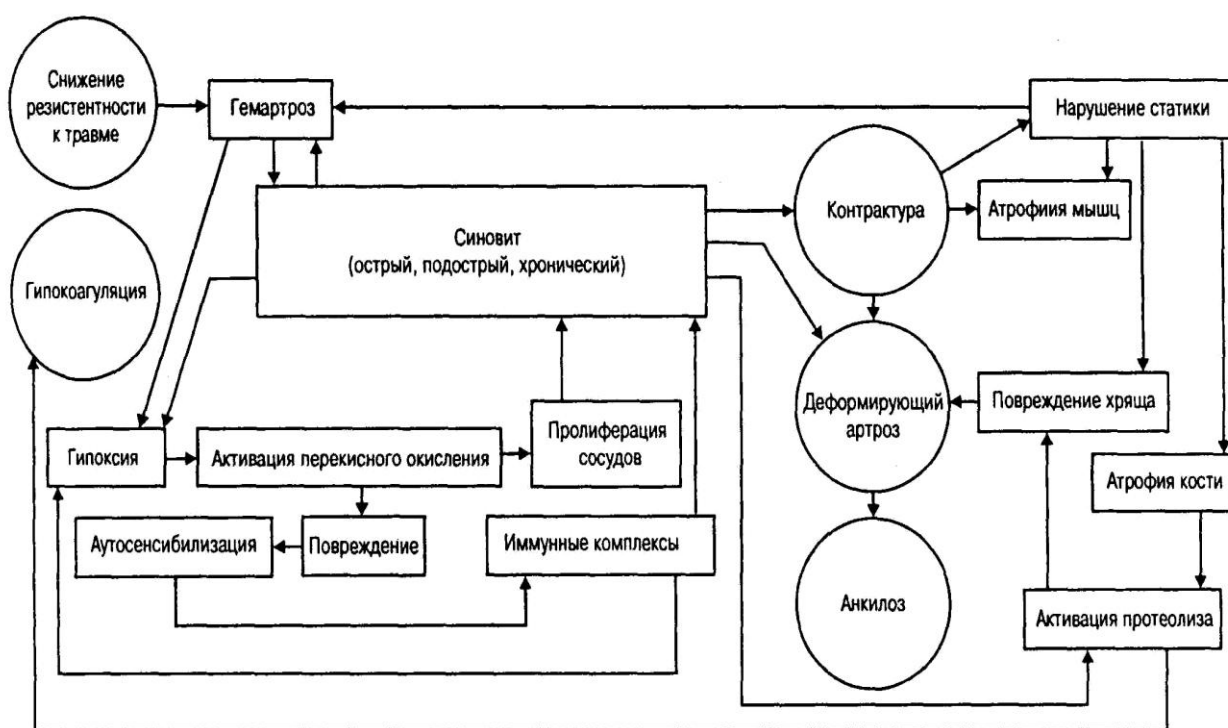


Рис. 30 . Схема патогенеза гемофилической артропатии (Ю.Н. Андреев, 2006)

Очень опасны обширные подкожные, межмышечные, субфасциальные и забрюшинные гематомы. Постепенно увеличиваясь, они могут достигать огромных размеров, содержать 0,5 – 3 литра крови и более, анемизировать больных, вызывать компрессию и деструкцию окружающих тканей и питающих их сосудов, некроз (рис. 31, см. цветную вкладку).

Забрюшинные гематомы относятся к кровоизлияниям в жизненно важные органы. При гемофилии они могут возникать спонтанно или быть связанными с физическими нагрузками. К развитию забрюшинной гематомы наиболее предрасположены больные в возрасте 15-25 лет, высокого роста, худощавого телосложения. Чаще забрюшинная гематома возникает при деформации коленного

сустава. Это обусловлено тем, что нарушается опорная функция скелета, происходит нарушение мышечного тонуса с перенапряжением подвздошно-поясничной мышцы. Эти явления усугубляет усиленный рост скелета в возрасте 15-20 лет. В начале развития забрюшинной гематомы возникает сильный болевой синдром в поясничной области и в животе. Постепенно боль усиливается, наступает анемизация больного. Обширную забрюшинную гематому можно пропальпировать через переднюю брюшную стенку. Забрюшинные гематомы нередко полностью разрушают большие участки тазовых костей.

Выделяют 4 фазы развития забрюшинной гематомы, которые соответствуют 4 степеням тяжести состояния больных: легкой, средней тяжести, тяжелой и крайне тяжелой (Андреев Ю.Н., 2006). В соответствии с возрастанием степени тяжести они могут быть охарактеризованы следующим образом:

I стадия – начальная. Внутренняя граница гематомы проецируется в пределах нижнего наружного квадранта. Начальная фаза развития забрюшинной гематомы. Гематома небольших размеров, часто не определяется пальпаторно из-за напряжения мышц или выявляется в виде опухолевидного образования, диаметром не более 5-7 см, резко болезненного при пальпации; отмечается снижение уровня гемоглобина до 110-120 г/л. Первичный очаг кровоизлияния локализуется либо в поясничном отделе в подвздошно - поясничной мышце на уровне L II – LIII, либо в области подвздошной ямки, либо в месте выхода этой мышцы на бедро непосредственно под паховой связкой. По своей симптоматике забрюшинная гематома в этой фазе может напоминать почечную колику, острый аппендицит, ущемленную бедренную грыжу, в зависимости от локализации. Гематому от них отличают два основных признака: 1) боль при гематоме носит распирающий характер 2) положительный «psoas»- симптом. При низкой локализации кровоизлияния диагноз обычно не вызывает сомнения. При более высоком расположении гематомы необходимо исключить острый аппендицит, тем более, что в этой фазе имеют место невысокий лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Одним из основных критериев дифференциальной диагностики, свидетельствующих в пользу наличия гематомы, является значительное уменьшение интенсивности или полное прекращение боли в зоне поражения в ответ на введение антигемофильных препаратов. Решающее диагностическое значение имеют УЗИ, КТ и МРТ.

II стадия – фаза прогрессии (средней тяжести). Гематома достигает 10-12 см, четко визуализируется, часто распространяется на поясничную область, занимая более 1 квадранта. Умеренно оттесняет кпереди мочеточник и петли кишечника, что может вызвать транзиторную олигурию и парез кишечника. Сознание не нарушено. Артериальное давление в норме или незначительно снижено, тахикардия, снижение гемоглобина до уровня 90 – 100 г/л.

III стадия – развернутая (тяжелая). Гематома занимает нижний наружный и большую часть среднего наружного, среднего и нижнего срединных квадрантов, достигает 14 – 16 см в диаметре, выходит за пределы большого таза в направлении корня брыжейки, поясничной области и купола диафрагмы, сильно оттесняя кпереди и в медиальную сторону мочеточник и петли кишеч-

ника, что в свою очередь вызывает прогрессирующую динамическую кишечную непроходимость, олигурию, интоксикацию. Сознание спутанное, выраженная тахикардия, до 120 ударов в минуту, артериальное давление снижено 90-80 мм.рт.ст., уровень гемоглобина не превышает 70-80 г/л.

IV стадия – фаза осложнений (крайне тяжелая). Гематома занимает несколько квадрантов, диаметр составляет более 16 см, гематома часто переходит через срединную линию живота, а ряде случаев и в противоположную сторону, беспрепятственно распространяется до купола диафрагмы, отесняя петли кишечника и мочеточник вверх и впереди. Отмечается стойкая динамическая непроходимость кишечника, олигурию сменяет анурия, развивается тяжелая интоксикация. Больной находится в состоянии тяжелого геморрагического шока. АД- 60-20 мм.рт.ст. и ниже, пульс нитевидный. Уровень гемоглобина ниже 40 г/л.

Ю.Н. Андреев считает, что при I и II стадиях развития гематомы лечение больных следует осуществлять исключительно консервативными методами. В развернутой и терминальной фазах осложнения часто возникает вопрос с хирургическом вмешательстве.

К внесуставным поражениям при гемофилии относят: гемофлегмоны (нагноившиеся расслаивающие гематомы), гангрена и оссифицирующий миозит.

Гибель костной ткани обуславливают также поднадкостничные кровоизлияния. Эти деструкции костей на рентгенограммах имеют сходство с опухолевыми разрушениями. Нередко гематомы кальцинируются, а иногда и приводят к образованию новых костей (остеонеогенез). Они могут замыкать суставы и полностью их обездвиживать. Многие гематомы, оказывая давление на нервные стволы или мышцы, вызывают параличи, контрактуры, нарушение чувствительности, быстро прогрессирующую атрофию мышц.

Одним из серьезных осложнений гематом является развитие псевдоопухоли. Забрюшинные гематомы, а также поднадкостничные гематомы любой локализации часто не рассасываются, а лишь осумковываются и сопровождаются деструкциями костей. Этот феномен и носит название «гемофилической псевдоопухоли». В большинстве случаев развитие псевдоопухоли характерно для тяжелой формы гемофилии. По данным Ю.Н. Андреева (2006), этот вид поражения встречается у 17 % из общего числа оперированных больных с гемофилией. Выделяют 3 фазы образования псевдоопухолей (табл. 9).

Серьезные осложнения гемофилии – почечные кровотечения, наблюдаемые у 14-30% больных (Андреев Ю.Н., 2006). Эти кровотечения могут возникать как спонтанно, так и в связи с травмами в поясничной области, сопутствующими пиелонефритами. Почечным кровотечениям часто предшествует длительная микрогематурия, которая регистрируется в промежутках между эпизодами макрогематурии. Гематурия часто сопровождается выраженными дизурическими явлениями, приступами почечной колики, обусловленными образованием сгустков крови в мочевыводящих путях.

Желудочно-кишечные кровотечения развиваются, как правило,

спонтанно. Причиной также могут быть гастриты, язвенная болезнь и другие заболевания желудочно-кишечного тракта. Особенно опасны кровотечения на почве язв, возникающих после применения нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты, так как эти препараты, помимо образования язв, также резко снижают свертываемость крови.

Таблица 9

Классификация гемофилических псевдоопухолей (Ю.Н. Андреев, 2006)

Фаза	Схема	Тип	Локализация
		I. Костная аневризматического типа ложная киста (детский тип)	Пяточная кость, мышелки бедра, фаланги пальцев
		II. Субпериостальная, саркомоподобная псевдоопухоль	Верхний метафиз большой берцовой кости, подвздошная кость, надколенник, плечо
		III. Перелом — псевдоопухоль	Трубчатые кости, чаще бедро
		IV. Гигантская псевдоопухоль смешанного типа	Бедро, таз, плюсна, фаланги пальцев
		V. Параоссальная	Бедро, плечо
		VI. Простая геморрагическая ложная киста	
Обратимая: характеризуется формированием вокруг гематомы грануляционного вала			
Необратимая: имеется фиброзная капсула с включением в нее элементов костной и мышечной ткани			
Осложнений: нагноение, сепсис, дислокация внутренних органов, нарушение их функции и др.			

Кровоизлияния в брыжейку и сальник могут имитировать различные острые заболевания органов брюшной полости - аппендицит, кишечная непроходимость и т.д.

Характерны длительные кровотечения при травмах и операциях, которые носят отсроченный характер, возникают через 1 – 5 часов. Особенно опасны у больных гемофилией полостные операции, тонзилэктомии, удаление зубов. Эти оперативные вмешательства требуют интенсивной заместительной терапии.

Часть осложнений гемофилии связана с ауто и аллоиммунными нарушениями. Наиболее опасное из них - появление в крови больных высоких титров иммунных ингибиторов фактора VIII (или IX), трансформирующих гемофилию в так называемую ингибиторную форму, при которой основной метод лечения - трансфузионная терапия – утрачивает свою эффективность. Частота ингибиторной формы гемофилии колеблется от 5 до 20% (Баркаган З.С., 1988).

Ингибиторная форма гемофилии

Особой терапевтической проблемой является развитие антител «ингибиторов» фактора VIII или IX, вызванных его частым вливанием. Это проявляется тем, что организм принимает «нормальный» фактор VIII как чужеродный, т.к. не имеет его собственной «копии». У таких пациентов вливание фактора VIII становится малоэффективным. В результате гемостатическая терапия стано-

вится неэффективной. Антитела блокируют прокоагулянтную активность фактора VIII или IX и поэтому названы ингибиторами. Присутствие ингибитора в крови подтверждается специфическими исследованиями, называемом Бетесда тестом, единица измерения - Бетесда единица (БЕ). Чем больше концентрация ингибитора в крови, тем больше количество Бетесда единиц. Низким считается титр ингибитора от 0,6 до 5 БЕ, высоким – свыше 5 БЕ. Те пациенты, у которых происходит выраженное повышение титра ингибитора, считаются «высокореагирующими», те у кого оно небольшое – «низкореагирующими». В настоящее время для определения титра ингибитора используют Базеда метод в модификации Нимеджен. Определение возможного ингибитора является обязательным у каждого больного перед началом лечения и в его процессе, а также при отсутствии эффекта от проводимой заместительной терапии.

Ингибиторы при гемофилии:

- аллоантитела,
- относятся к иммуноглобулину Ig G, большей частью Ig G₄ и IgG₁ подкласса с тяжелыми и легкими цепями,
- антитела строгоспецифичны и направлены против прокоагулянтной активности ФVIII, не влияют на антиген ФVIII и Фактор Виллебранда,
- в 80% случаев образуются в возрасте до 5 лет,
- чаще после 50 – 200 дней / экспозиции введения препаратов,
- возможно образование на любой антигемофильный препарат (ПСЗ, криопреципитат, плазматические и рекомбинантные препараты).

Диагностика гемофилии.

Для гемофилии характерен гематомный тип кровоточивости. Все клинические проявления заболевания изложены ранее. Если на прием к врачу приходит больной, в анамнезе у которого имели место стойкие гемартрозы, обширные подкожные и межмышечные гематомы после незначительной травматизации, длительные и обильные кровотечения после экстракции зубов, при объективном осмотре у такого больного отмечается хромота, значительная деформация суставов, контрактуры, атрофия мышц лечащий врач сразу заподозрит патологию коагуляционного гемостаза. При патологии тромбоцитарно – сосудистого гемостаза и поражении сосудов таких изменений не наблюдается.

Для второго этапа диагностики гемофилии решающее значение имеет выявление гипокоагуляции в тестах, характеризующих внутренний механизм процесса свертывания крови: время свертывания по Ли-Уайту, время рекальцификации плазмы, АПТВ и в аутокоагуляционном тесте, при нормальных показателях протромбинового времени, тромбинового времени, нормальном содержании фибриногена в плазме, нормальных показателях длительности кровотечения и всех видов агрегации тромбоцитов (таблица 10). Дальнейшую дифференцировку дефицита различных факторов и вида гемофилии проводят с помощью коррекционных проб. Вид гемофилии можно определить «тестами смешивания»: к плазме обследуемого больного последовательно в разных пробирках добавляют образцы плазмы, в которых отсутствует один из факторов свертывания VIII, IX или XI. Отсутствие нормализации свертывания в одной

из пробирок указывает на дефицит того же фактора в обеих смешиваемых плазмах, то есть на дефицит его у больного.

Таблица 10.

Показатели гемостаза при гемофилии

Показатели, Характеризующие сосудисто - тромбоцитарный гемостаз	Показатели, характеризующие коагуляционный гемостаз		
	Показатели, Характеризующие «внутренний» путь свёртывания крови	Показатели, Характеризующие «внешний» путь свёртывания крови	Показатели, Характеризующие «конечный» путь свёртывания крови
Число тромбоцитов	ВСК по Ли - Уайту	Протромбиновое время	Тромбиновое время
Адгезивно - агрегационная активность тромбоцитов	Время рекальцификации плазмы	Протромбиновый индекс	Содержание фибриногена по Рутберг
Длительность кровотечения	Коалиновое время свёртывания плазмы		Активность фактора XIII
Миелограмма	АЧТВ		

Примечание: *количественное определение недостающего фактора свертывания при гемофилии позволяет окончательно подтвердить диагноз гемофилии*

Диагностика завершается количественным определением дефицитного фактора, что имеет значение для правильной оценки тяжести заболевания и проведения заместительной терапии.

В настоящее время выделяют 3 степени тяжести гемофилии

1. Тяжелая форма диагностируется при уровне VIII или IX фактора в плазме менее 1 %.
2. Форма средней тяжести – 1 – 5 % недостающего фактора.
3. Легкая форма более 5 % недостающего фактора, но не более 40 %.

При необходимости эти исследования дополняются определением содержания в плазме больного иммунного ингибитора VIII или IX факторов.

В систему диагностического обследования больных гемофилией включают комплексную оценку состояния у больного опорно-двигательного аппарата

та по тщательному анализу статики, опорной и двигательной функции конечностей, а также комплексного использования необходимых лучевых методов диагностики. Разработан протокол ведения больных гемофилией, утверждённый Министерством Здравоохранения Российской Федерации с целью установления единых требований к порядку диагностики и лечения этих пациентов (Гемофилия. Протокол ведения больных, 2006).

Лечебная программа включает следующие этапы:

1. Заместительная гемостатическая терапия.
2. Лечение десмопрессином.
3. Неспецифическая терапия геморрагического синдрома и местная гемостатическая терапия.
4. Лечение осложнений гемофилии.
5. Реабилитационные мероприятия.

Лечение гемофилии А

Заместительная гемостатическая терапия гемофилии А проводится препаратами, содержащими VIII фактор свертывания. Это антигемофильная плазма; криопреципитат; очищенные вирусбезопасные концентраты VIII фактора.

Фактор VIII, введенный в дозе 1 ед/кг массы тела повышает концентрацию этого фактора в плазме на $1,3 \pm 0,6\%$ (O`Shaughnessy D.F., et al., 2004). Ввиду короткого периода полувыведения VIII фактора (8-12 часов) суточная доза антигемофильных препаратов должна быть разделена на 2 – 3 – 4 введения.

Рассмотрим достоинства и недостатки каждого антигемофильного препарата.

1. Антигемофильная плазма (АГП). Свежезамороженная плазма, полученная от здорового донора и замороженная не позднее чем через 3 часа после взятия крови. Необходимо помнить, что VIII фактор лабилен и не сохраняется в нативной и сухой плазме, а также в консервированной крови. Следовательно, использовать эти препараты для купирования геморрагического синдрома при гемофилии А не имеет смысла. Несмотря на простоту приготовления, АГП может быть использована только при умеренных кровотечениях, т.к. максимально достигаемый уровень VIII фактора в крови больного после трансфузии плазмы обычно не превышает 20 % нормы, при введении ее из расчета 10-15 мл/кг массы больного. Предельный же объем плазмы, который может быть введен больному в течение суток, не должен превышать 25 мл/кг массы тела из-за опасности гиперволемии и перегрузки правых отделов сердца (Федорова З.С., 1977). Этого оказывается достаточно для остановки умеренных кровотечений и совершенно недостаточно для купирования тяжелых полостных кровотечений и обширных межмышечных и забрюшинных гематом. Кроме того необходимо помнить, что АГП, как любая плазма, содержит высокую концентрацию различных белков, следствием чего является быстрая сенсibilизация организма и развитие реакции непереносимости белковых препаратов.

2. Криопреципитат - белковый концентрат, полученный из плазмы с помощью охлаждения (криосаждение), содержит фактор VIII, фибриноген и

фактор XIII. Криопреципитат представляет собой концентрат VIII фактора первого поколения. Достоинством криопреципитата является простота приготовления, возможность лечения, кроме гемофилии А, некоторых других заболеваний, например, болезни Виллебранда. З.С. Баркаган (2005) предлагает следующий расчет дозы препарата:

$$Д = \frac{М \times Уф}{1,3}$$

где Д- доза криопреципитата в единицах активности, М- масса тела больного в кг, Уф - заданный уровень фактора VIII в процентах.

Используется и следующий расчет дозы препарата:

$$\text{Доза} = 0,5 М \times НУ$$

М – масса тела больного в кг, НУ – нужный уровень фактора в плазме больного в % или в ед/100 мл

В отличие от АГП криопреципитат может использоваться для купирования жизненно опасных кровотечений при гемофилии с меньшим риском сенсibilизации и развитием осложнений со стороны других органов и систем. В объеме значительно меньшем, чем объем АГП, содержится более концентрированная лечебная доза антигемофильного глобулина (АГГ). К недостаткам криопреципитата относится наличие кроме VIII фактора других веществ ненужных для лечения гемофилии, что как следствие, ведет к частым аллергическим реакциям. Криопреципитат должен храниться и транспортироваться при температуре – 20-25 °С. При быстром оттаивании он должен немедленно вводиться больному внутривенно, поскольку активность в нем фактора VIII после размораживания быстро снижается. Растаявший криопреципитат быстро теряет свою активность и не подлежит повторному замораживанию. При изготовлении криопреципитата не проводится вирусинактивация (как и при заготовке АГП), т.к. устранение возможно содержащихся в плазме вирусов достигается при повышенной температуре или при обработке некоторыми химическими веществами, что может привести к разрушению VIII фактора. Поэтому при использовании криопреципитата (как и АГП), высок риск заражения вирусными инфекциями.

3. Современными препаратами лечения гемофилии являются высокоочищенные и подвергшиеся двойной вирусинактивации вирусбезопасные концентраты факторов свертывания. Самые высокоочищенные препараты - это полученные путем генной инженерии рекомбинантные концентраты (Когенат фирмы Bayer, Рекомбинант фирмы Baxter и др.). Они изготавливаются без донорской плазмы, поэтому нет риска заражения вирусами гепатита или ВИЧ. В силу сложности изготовления они очень дорого стоят. Несколько дешевле концентраты, изготовленные из плазмы донора, они проходят одну или несколько стадий очистки от вирусов и концентрацию. Концентраты не содержат других факторов, кроме VIII или IX. Выпускаются препараты VIII фактора в сухом виде, могут храниться в обычном виде, в обычном бытовом холодильнике и перед употреблением разводятся в растворителе, входящем в комплектацию препарата. Эти препараты всегда находятся под рукой у больного и

могут вводиться внутривенно немедленно при возникновении геморрагий в домашних условиях, как медицинским работником, так и самим больным и его родственниками. Своевременное введение препарата VIII фактора позволяет быстро остановить начавшееся кровотечение.

В России в настоящее время широкое применение получили концентраты фактора VIII: «Koate-DVI», «Koate-HP» фирмы Bayer; «Hemofil M», «Immunate» фирмы Baxter; «Фактор VIII – IY» (BPL); «Haemate P/HC» (Aventis Behring); «Hemoclin SDN» фирмы BIOTEST Pharma GmbH, «Octanate» (Octapharma), Kogenate FS (Bayer Healthcare), Emoclot DI (Kedrion) и другие.

Авторы протокола ведения больных гемофилией (2006) рекомендуют следующий расчет разовой дозы препарата при гемофилии А:

-при тяжелой форме: $X = M \times L \times 0,5$;

-при средней тяжести и легкой форме: $X = M \times (L - P) \times 0,5$

где X – доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M – масса тела больного в кг; L – процент желаемого уровня фактора в плазме пациента; P – исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

Антигемофильные препараты должны вводиться внутривенно быстро, сразу же после растворения их в разводящей жидкости. Капельное их введение снижает эффективность лечения.

Использование в терапии современных высокоактивных концентратов факторов VIII позволяет в большинстве случаев ограничивается однократным его введением в сутки. Чем больше начальная доза препарата и чем выше повышают уровень дефицитного фактора при первом введении, тем реже могут выполняться последующие его введения (Баркаган З.С., 2005).

Лечение гемофилии В.

Лечение гемофилии В проводится препаратами, содержащими IX фактор. К ним относятся:

1. Свежезамороженная или донорская плазма
2. Концентраты протромбинового комплекса, содержащие концентрат протромбина, факторов IX, X и небольшое количество фактора VII.
3. Концентраты IX фактора – «Immunine» фирмы Baxter, «Aimafix» (Kedrion), «Octanune» (Octapharma), Replenine (Bio Products Laboratory), Benefix (Wyeth, рекомбинантный) и др. Разовые дозы этих препаратов, согласно протоколу ведения больных гемофилией, рассчитываются по формулам:

- при тяжелой форме: $X = M \times L \times 1,2$;

- при средней тяжести и легкой форме: $X = M \times (L - P) \times 1,2$.

Полужизнь IX фактора в циркуляции в 2,0 - 2,5 раза длиннее, чем фактора VIII, в связи с чем он может вводиться в 2 раза реже, чем фактор VIII. При гемартрозах, носовых кровотечениях, небольших поверхностных гематомах, гематурии фактор свертывания IX вводится каждые 18 часов в течение первых двух суток; затем каждые 24 часа до остановки кровотечения и исчезновения болей. При малоинвазивных хирургических и стоматологических вмешательствах препараты IX фактора вводят за 30 минут до манипуляции; в послеоперационном периоде - каждые 18 часов до заживления раны. При возникновении

забрюшинной гематомы препараты IX фактора вводят в течение 3 дней каждые 18 часов; далее поддерживающая терапия в течение 14 дней каждые 24 часа. В случае развития желудочно-кишечного кровотечения концентраты фактора IX вводятся до полной остановки кровотечения каждые 18 часов, а в дальнейшем каждые 24 часа в течение 2 недель. Уровень недостающего фактора при гемофилии В, в случае возникновения кровотечений или при проведении хирургических вмешательств, должен быть восполнен до тех же показателей, что и при гемофилии А.

Таблица 11.

Ориентировочное определение необходимого уровня VIII и IX факторов при различных кровотечениях и хирургических вмешательствах.

Тип кровотечения или хирургического вмешательства	необходимый уровень фактора VIII в плазме (% от нормы)	Частота введения (часы) /Длительность лечения (дни)
Кровотечения Гемартрозы, носовые кровотечения, поверхностные гематомы, гематурия	40 – 50%	Каждые 12 часов, первые 2 суток; затем каждые 24 часа до остановки кровотечения и прекращения болей.
Обширные гематомы с признаками сдавления окружающих тканей (в том числе и забрюшинные), длительная гематурия.	60 – 80%	Каждые 8 часов до полной остановки кровотечения; далее поддерживающая терапия в течение 14 дней, каждые 24 часа
Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные и т.д.), кровоизлияния в головной и спинной мозг	80 – 100%	Каждые 8 часов до полной остановки кровотечения; затем поддерживающая терапия в течение 14 дней, каждые 24 часа
Хирургия Небольшие операции, включая удаление зубов.	40-60%	За 30 минут до удаления зубов; затем каждые 12 часов, до заживления раны
Большие операции	100 – 120%	Пре- постоперационно и в первые 2 суток после операции.
	60%	С 3-х суток до заживления раны

Лечение отдельных видов кровотечений

1 . Лечебная тактика при гемартрозе:

- временная (не более чем на 3-5 суток) иммобилизация сустава в физиологическом положении;
- не рекомендуется охлаждение или согревание сустава, т.к. холод или тепло не

уменьшают поступление крови в сустав, но трансформируют острый артроз в хронический прогрессирующий артрит;

- при введении препаратов необходимый уровень недостающего фактора в плазме должен составлять 40–50%. Препараты VIII фактора должны вводиться первые двое суток каждые 12 часов, препараты IX фактора – каждые 18 часов. В дальнейшем антигемофильные препараты вводятся каждые 24 часа до остановки кровотечения и прекращения болей;
- при обширных гемартрозах эффективна ранняя аспирация излившейся в сустав крови с последующим введением гидрокортизона;
- после ликвидации острого гемартроза необходимы реабилитационные (восстановительные) мероприятия - лечебная физкультура и физиолечение, которые должны проводиться под прикрытием антигемофильных препаратов;
- лечение деформирующего артроза предусматривает лечебную физкультуру и физиолечение под прикрытием препаратов VIII фактора. При необходимости проводят иммобилизацию сустава, которая заключается в бинтовании сустава эластичным бинтом;
- лечение вторичного ревматоидного синдрома заключается в курсовом приеме преднизолона, доза которого подбирается индивидуально.

2. Лечение внутримышечных гематом:

- категорически запрещается больным гемофилией выполнять внутримышечные инъекции. Все препараты должны вводиться внутривенно или внутрь;
- при появлении гематомы немедленное введение препаратов VIII фактора каждые 8 часов или препаратов фактора IX каждые 18 часов до полной остановки кровотечения. Далее проводится поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом в 24 часа. Необходимый уровень недостающего фактора в плазме – 60-80%.
- после купирования гематомы требуется длительная реабилитация (физиолечение, ЛФК) для восстановления мышечной силы.

3. Лечение кровотечений в ротовой полости:

При экстракции зубов препараты VIII и IX факторов вводят за 30 минут до экстракции. В дальнейшем, препараты фактора VIII вводят каждые 12 часов, а препараты фактора IX каждые 18 часов до заживления раны. Необходимый уровень недостающего фактора – 40-60%. При удалении жевательных зубов, особенно третьего моляра, одновременной экстракции нескольких зубов необходима более интенсивная трансфузионная терапия. Кровоточащий участок обрабатывают тромбoplastином, тромбином, затем 5% раствором аминокaproновой кислоты. Она назначается также внутрь в течение 5-7 дней.

4. Лечение почечного кровотечения:

- постельный режим;
- антигемофильные препараты вводятся в дозе 60 – 100 ед/кг массы тела, сроки введения определяются индивидуально;
- количество выпиваемой жидкости должно быть увеличено в 1,5 раза (2,5-3 л в сутки);
- аминокaproновая кислота и другие ингибиторы фибринолиза при этом крово-

течении категорически противопоказаны, т.к. они способствуют образованию нерастворимых сгустков в мочевыводящих путях;

- ранее для лечения почечного кровотечения использовали преднизолонотерапию. Схемы назначения преднизолона различные. Приводим пятидневную программу преднизолонотерапии, разработанную Российским НИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург): 1, 2 дни - доза преднизолона 2 мг/кг веса в сутки; 3, 4 дни - 1 мг/кг массы тела в сутки; 5 день - 0,5 мг/кг массы тела в сутки. Преднизолон назначается внутрь. После начала широкого использования в России, с 2005 г, современных коммерческих препаратов недостающего фактора, подобная схема лечения практически не используется.

5. Лечение желудочно-кишечного кровотечения.

- при подозрении на кровотечение из желудочно – кишечного тракта сразу же начинается заместительная терапия, немедленно вводится большая доза антигемофильных препаратов (уровень недостающего фактора должен быть достигнут не менее 80-100%). В дальнейшем препараты фактора VIII вводятся каждые 8 часов, препараты фактора IX – каждые 18 часов до полной остановки кровотечения. После этого необходима поддерживающая терапия: в течение 14 дней антигемофильные препараты вводятся каждые 24 часа. Дальнейшая тактика зависит от эффекта лечения;

- эффективна аминокaproновая кислота внутрь или внутривенно;

- преднизолон категорически противопоказан.

6. Лечение забрюшинной гематомы:

- сразу же назначаются лечебные дозы антигемофильных препаратов так же, как при лечении желудочно-кишечного кровотечения;

- иногда возникает необходимость в оперативном вмешательстве, в этом случае нужны еще более высокие дозы антигемофильных препаратов, уровень недостающего (фактора должен быть достигнут не менее 100%).

7. Травмы, оперативные вмешательства. Плановые операции больным гемофилией рекомендуется проводить только в крупных научных центрах, занимающихся проблемой гемостаза. Ю.Н.Андреев (2001, 2006) выделяет 4 типа хирургических вмешательств при гемофилии: 1) наивысшая категория риска: радикальное удаление обширных псевдоопухолей таза и конечностей, эвакуация обширных наслоившихся гематом в сочетании с тотальным сечением грануляционного вала, эндопротезирование коленного и тазобедренного сустава; 2) высокая категория риска: реконструктивные операции на коленном и тазобедренном суставах, открытая репозиция и открытый остеосинтез диафизарных переломов бедра, плеча, костей голени, удаление расслаивающихся забрюшинных гематом; 3) средняя степень риска: операции на голеностопном и локтевом суставах, удаление небольших геморрагических кист; 4) умеренная степень риска: небольшие по объему и малотравматичные операции.

С целью хирургического лечения артропатий проводятся следующие оперативные вмешательства: синовэктомия, корригирующая остеотомия, артропластика, резекция - артродез, использование аппарата Волкова - Оганесяна, тотальное эндопротезирование суставов (Андреев Ю.Н., 2001, 2006).

Но больным гемофилией в любое время может потребоваться экстренное оперативное вмешательство и его придется выполнять в любом лечебном учреждении. Оперативное вмешательство проводится под прикрытием высоких доз антигемофильных препаратов, уровень недостающего фактора должен быть достигнут не менее 100%. Эффективен рекомбинантный препарат «Ново Севен» (VII активированный фактор). Более подробно о хирургическом лечении больных гемофилией можно прочитать в ряде работ, часть из которых приведена в литературном указателе (Андреев Ю.Н., 2001, 2006; Чанцев А.В., Распопова Е.А., 2006).

С целью демонстрации возможности современной реконструктивной восстановительной ортопедической хирургии у больных гемофилией приводим выписку из истории болезни. *Больной О. 1971 года рождения, наблюдается у гематолога с детства. Диагноз: Гемофилия А, тяжёлое течение. Гемофильная артропатия. Деформирующий артроз коленных, локтевых, тазобедренных и голеностопных суставов. Эндопротезирование правого коленного сустава от 25.04.06. Соп. Вирусный гепатит С, латентное течение.*

Диагноз выставлен с детства, изначально уровень фактора VIII - 0,8%. Частые гемартрозы коленных, локтевых, голеностопных, тазобедренных суставов, что привело к формированию деформирующих артрозов, обоих коленных, локтевых, голеностопных, тазобедренных суставов. Отмечал также межмышечные, внутримышечные гематомы, почечные кровотечения, однократно желудочно-кишечное кровотечение. Длительно получал лечение свежезамороженной плазмой и криопреципитатом. С 2005 года получает заместительную терапию препаратами фактора свертывания VIII по 1500- 2000 МЕ внутривенно три раза в неделю.

Наибольшие изменения в правом коленном суставе. С 2005 г боли в этом суставе приобрели постоянный характер. Нарастала вальгусная деформация с укорочением конечности на 3,5 см. Объем движений в правом коленном суставе – разгибание 75°, сгибание 110°. На рентгенограммах правого коленного сустава (рис. 32, а) отмечалось значительное сужение суставной щели с наличием выраженной экскавации суставной поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости и его перестройкой, краевыми костными разрастаниями, выраженная деформация суставных поверхностей, синостоз надколенника с бедренной костью; заключение – рентгенологическая картина деформирующего артроза IV ст. с разрушением мыщелков большеберцовой кости.

С 16.04.2006 г. по 30.05.2006г. больной находился на лечение в отделении реконструктивной восстановительной ортопедии для больных гемофилией ГНЦ РАМН г. Москва. 25.04.2006 г. на фоне гемостатической терапии концентратом фактора VIII произведено эндопротезирование правого коленного сустава цементным протезом фирмы DePuy (рис. 32, б). Послеоперационный период протекал без особенностей. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 14 сутки. Достигнуты движения в объеме 180/95°. В течение 5 лет чувствовал себя удовлетворительно.

Ухудшение состояния отмечает с 26.12.11 г, когда резко появилась выраженная боль в правом коленном суставе, нарушения движения в суставе на фоне болевого синдрома, скованность, отечность сустава, в течение 10 дней мог передвигаться только при помощи костылей. Самостоятельно увеличил дозу вводимого фактора. Болевой синдром несколько уменьшился, передвигался самостоятельно, сохранялась скованность в правом коленном суставе. Состояние больного удовлетворительное. Кожа обычной окраски, чистая. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД-18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС-70 в минуту. Живот мягкий безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Мочепуспускание и стул в норме.

Локально: правый коленный сустав обычной окраски, по передней поверхности коленного сустава послеоперационный рубец длиной 15 см. Движения в коленном суставе 180-90° – эндопротез коленного сустава

Клинический и биохимический анализы крови без патологии.

Коагулограмма от 25.01.12г.: тромб. Время – 19,5 сек., АЧТВ – 63,5 сек., Фибриноген – 2,1г/л, АТ-3 – 106%, Агрегация тромбоцитов с АДФ – 26,4сек, с коллагеном – 52,3%, с ристомизином – нет реактива. Активность фактора VIII – 2% (норма 50 – 200%) на фоне поддерживающей терапии концентратами VIII фактора.

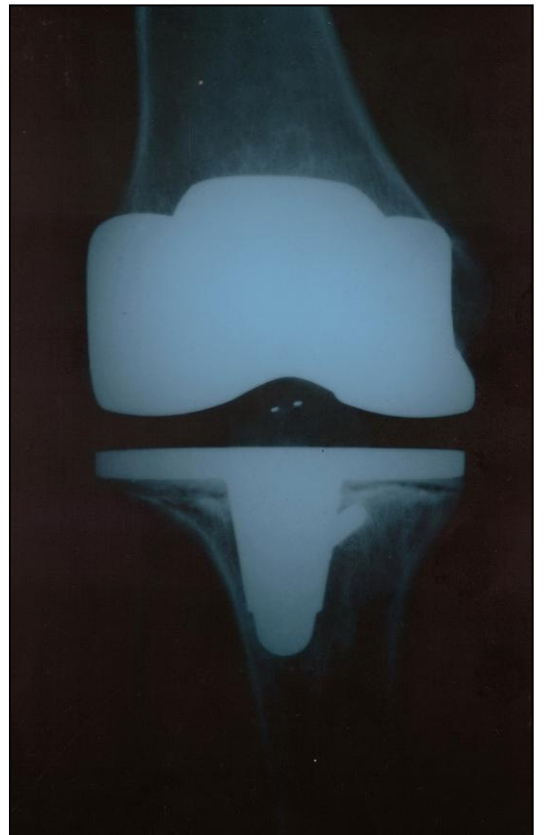
Анализ крови на ингибитор к фактору VIII – 0 ВЕ. Анализ крови на ВИЧ и RW – отрицательные. Анализ крови на гепатиты от 25.01.12 методом ИФА: ВГС – антитела обнаружены, IgG положительный КП core 11,3 КП_{NS} 13,8.

Рентгенография правого коленного сустава от 25.01.12 (рис. 32, в): справа – эндопротез, резорбция костной ткани вокруг металлоконструкции, контактные краевые экзостозы. Заключение: состояние после эндопротезирования коленного сустава справа. Резорбция кости вокруг металлоконструкции, контактные остеофиты.

В связи с нестабильностью эндопротеза 8.04.2013 в отделении реконструктивной восстановительной ортопедии для больных гемофилией ГНЦ Минздрава России (Москва) произведено ревизионное эндопротезирование правого коленного сустава. Удалены ранее установленные не стабильные компоненты эндопротеза, произведены дополнительные опилы бедренной и большеберцовой кости. На цементной фиксации установлены компоненты эндопротеза smith&perhew RT (феморальный компонент 2, тиббиальный компонент 2, вкладыш 14 мм + тиббиальный вкладыш). На контрольной рентгенограмме (рис. 32, г) стояние компонентов протеза правильное, стабильное. В настоящее время пациенту проводится профилактическая гемостатическая терапия концентратом фактора VIII по схеме: понедельник, среда – 2000 ед., пятница – 3000 ед., ЛФК, направленная на разработку движений в правом коленном суставе, лечение остеопороза – альфа D3 ТЕВА 1 мкг/сут., кальций сандос 500 мг × 2 р в день, бисфосфонаты (зомета).



А. Январь 2006 года.



Б. Май 2006 года.

*Рис. 32. Рентгенограммы правого коленного сустава больного О.
(описание в тексте)*



В. Январь 2012 года.



Г. Апрель 2013 года

Рис. 32. (продолжение) Рентгенограммы правого коленного сустава больного О. (описание в тексте)

После выписки из стационара титр ингибитора составлял 345 ВЕ.

20.09.2007 года начата терапия индукции иммунной толерантности по Боннскому протоколу — 100ЕД/кг каждые 12 часов.

Динамика снижения уровня ингибитора:

22.10.2007г. – 281 ВЕ; 28.01.2008г. – 48 ВЕ; 28.04.2008г. – 23 ВЕ;

06.08.2008г. - 8,6 ВЕ; 03.12.2008г. - 4,12 ВЕ; 05.03.2009г. - 1,3 ВЕ;

19.06.2009г. - 0,72 ВЕ; 18.09.2009г. - 0,51 ВЕ; 16.12.2009г. - 0,86 ВЕ;

03.02.2010г. - 0,59 ВЕ — перевод на однократное введение фактора из расчета 150ЕД/кг ежедневно — консультирован ведущими специалистами ГНЦ Минздрава России (Москва).

11.03.2010г. - 0,6 ВЕ; 24.03.2010г. - 0,59 ВЕ;

15.04.2010г. - 1,15 ВЕ — дальнейшая тактика ведения больного была обсуждена с ведущими специалистами ГНЦ Минздрава России (Москва), рекомендация — увеличить дозу фактора до 170ЕД/кг/сут ежедневно

02.06.2010г. - 0,51 ВЕ; 21.06.2010г. — 0; 06.07.2010г. — 0;

20.07.2010г. — 0; 1.08.2010г. - 1,1 ВЕ; 05.08.2010г. — 0;

31.08.2010г. — 0.

За 2010 год ребенок имел 4 эпизода кровоточивости, связанных с травмой, вводился НовоСевен из расчета 270мкг/кг массы тела однократная доза.

До января 2011 года дозировка концентрата фактора свертывания VIII не уменьшалась.

С января доза препарата уменьшена до 12000МЕ ежедневно, с февраля — 11000МЕ ежедневно. Дальнейшее снижение дозы отменено в связи с появлением титра ингибитора в сыворотке крови на уровне 2,4-1,25 ВЕ. В апреле сыворотка больного отправлена в ГНЦ Барнаульский филиал для контроля показателей. Результат : 0,00 ВЕ.

24.06.2011, титр ингибитора составил 0,98 ВЕ, в связи с чем на июль 2011 года рекомендовано: введение фактора свертывания VIII в дозе 11000МЕ в/в струйно через день.

Уровень ингибитора за указанный срок:

24.10.2011г. - 1.2 ВЕ 18.11.2011г. - 0,00 ВЕ 28.12.2011г. - 0.76 ВЕ

24.01.2012г. - 0.8 ВЕ 20.02.2012г. - 6.24 ВЕ.

06.03.2012 г. уровень ингибитора определен в ГНЦ Минздрава России (Москва). Составляет 0,6 ВЕ. Рекомендовано: постепенное снижение дозы концентрата фактора VIII до дозы высокодозной профилактики (50 МЕ/кг через 48 часов) под контролем показателей уровня ингибитора, теста восстановления, динамики полувыведения фактора VIII.

12.03.2012г. доза фактора VIII снижена на 15%, т.е, 9500 МЕ через день 1 месяц. Уровень ингибитора 0.8 ВЕ (забор крови 23 марта 2012 г). С 16.04.2012г доза фактора VIII снижена до 8500 МЕ.

19.04.2012г. уровень ингибитора — 0 ВЕ. С 12.05.2012г. доза VIII фактора снижена на 15% -7500 МЕ. Уровень ингибитора 14.06.2012г. 1.15 ВЕ. Доза препарата на июнь оставлена прежняя.

19.07.2012г уровень ингибитора 0.52 БЕ. Фактор VIII – 0,2%. Доза препарата снижена до 6500 МЕ.

29.07.2012 г. Поступил с диагнозом Межмышечная гематома правой ладонной области. Умышленно травмировал правую кисть. После чего, с продолжающимся кровотечением самовольно покинул отделение 07.08.2012г. Доза по протоколу ИИТ оставлена прежняя (6500МЕ).

07.08.2012г. Уровень фактора VIII - 0,8%, ингибитор — 0,59 БЕ,

14.09.2012г поступил после автодорожной травмы с диагнозом: Рваная рана области 2 межпальцевого промежутка правой кисти, множественные ссадины правой верхней конечности, межмышечная гематома правого бедра. Получал лечение препаратом Ф VIII через день в прежней дозе (6500 МЕ через день), новосевен до остановки кровотечения. 01.10.2012г уровень фактора VIII — 0.1%, ингибитор — 2 БЕ. Выписан на прежней дозе, с контролем через 1 месяц.

Динамика обследований после выписки.

	Фактор %	ингибитор БЕ
11.11.2012г.	ф - 0.4	и — 1.64
12.12.2012г.	ф - 0.6	и — 0.72
<i>Терапия ИИТ закончена в марте 2013г.</i>		
01.03.2013г	ф - 1,3	и — 0
15.05.2013г.	ф - 0.5	и — 0.76
21.06.2013	ф - 0.2	и — 0.70
03.07.2013г.	ф - 0.8	и — 0.4
15.10.2013г	ф - 1	и — 0.00

Профилактическое лечение больных гемофилией.

Систематическое профилактическое введение больными тяжелой и средней степени тяжести гемофилией концентратов VIII или IX факторов позволяет поддерживать на высоком уровне концентрацию указанных факторов в крови и таким образом избежать развития спонтанных кровотечений. Появление высокоактивных и вирусбезопасных препаратов VIII и IX факторов сделали амбулаторное профилактическое лечение больных гемофилией легкоосуществимым и безопасным.

С января 2005 г. в России больные гемофилией тяжелой и средней степени тяжести имеют право на бесплатное обеспечение очищенными вирусбезопасными препаратами VIII и IX факторов для профилактического введения, за счет федерального бюджета. Профилактическое введение концентратов фактора VIII осуществляется в дозах 25–40 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю, а фактора IX – в тех же дозах 2 раза в неделю. Вопрос о профилактическом лечении пациентов с легкой формой гемофилии решается индивидуально. Заместительную профилактическую терапию целесообразно начинать с раннего детского возраста до возникновения тяжелых поражений опорно-двигательного аппарата. Применение современных коммерческих препаратов

недостающего фактора с момента диагностики гемофилии позволяет избежать тяжелых поражений опорно-двигательного аппарата и инвалидизации.

Появление высокоочищенных вирусбезопасных концентратов факторов VIII и IX сделало возможным проведение домашнего лечения больных гемофилией. Домашнее лечение является очень эффективным, так как значительно сокращается промежуток времени между возникновением кровотечения и началом его лечения, помогает избежать серьезных осложнений и улучшить качество жизни пациента.

Лечение десмопрессинном.

Десмопрессин – дериват антидиуретического гормона гипофиза (1-деамино-8-d-аргинин вазопрессин) при введениях внутривенно или подкожно в дозах 0,3 мкг/кг повышает в 3-6 раз и более уровень фактора VIII и фактора Виллебранда у больных легкой формой гемофилии и болезнью Виллебранда I типа. При уровне фактора VIII менее 2 – 3 % препарат неэффективен. Максимум действия десмопрессина наступает через 30-60 минут после внутривенного и через 90 – 120 минут после подкожного введения. Повышенный уровень в крови фактора VIII сохраняется 5-8 ч, а фактора Виллебранда – 8-10 ч. Введение препарата можно повторять 2-3 раза в сутки. Используются препараты Эмозинт, Октостим.

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда – гетерогенная группа наследственных коагулопатий, обусловленных нарушением синтеза или качественными аномалиями фактора Виллебранда.

Фактор Виллебранда вырабатывается эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Фактор Виллебранда циркулирует в крови в комплексе с фактором VIII и выполняет две основные функции: 1) обеспечивает адгезию тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки, связываясь с гликопротеинами Ib и IIb/IIIa мембраны тромбоцитов, 2) стабилизирует молекулу фактора VIII и транспортирует его к месту формирования гемостатической пробки.

Заболевание впервые было описано Эриком фон Виллебрандом в 1926 году у жителей Аландских островов. Заболевание может наследоваться аутосомно – доминантно и аутосомно – рецессивно в зависимости от формы заболевания.

Различают три основных типа болезни Виллебранда, которые представлены в таблицах 12 и 13.

Клиническая картина заболевания

Клинические проявления заболевания весьма вариабельны. Встречаются легко протекающие варианты с незначительно выраженным геморрагическим синдромом. В то же время имеют место тяжелые формы болезни с длительными и обильными кровотечениями. Кровоточивость начинается в детском возрасте. У женщин наблюдаются выраженные маточные кровотечения в период менструаций. Меноррагии могут продолжаться 8 – 10 дней и более, плохо под-

даются лечению. Носовые кровотечения наблюдаются как у мужчин, так и у женщин. Часто отмечаются тяжелые рецидивирующие носовые кровотечения. При нетяжелых формах заболевания имеет место умеренно выраженный геморрагический синдром по петехиально – пятнистому типу на коже, что является признаком патологии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. При тяжелых формах болезни Виллебранда наблюдаются обширные подкожные кровоизлияния, внутримышечные гематомы, гемартрозы. При тяжелых формах заболевания могут отмечаться обильные кровотечения после травм, экстракции зубов, оперативных вмешательств, желудочно-кишечные, почечные кровотечения, внутримозговые кровоизлияния.

Наиболее характерным и специфическим симптомом при болезни Виллебранда являются кровотечения из слизистых полости рта, носа, внутренних органов. Симптомы кровоточивости варьируют от умеренно выраженных до крайне тяжелых, протекают преимущественно по микроциркуляторному типу. У пациентов с резким дефицитом фактора VIII наблюдаются обильные и продолжительные кровотечения (носовые, десневые, маточные), также кровоизлияния в мышцы и суставы. Кроме того, могут возникать длительные кровотечения при травмах, удалении зубов, операциях.

В детском возрасте часто бывают кровотечения из слизистых оболочек полости рта, носовые кровотечения, синяки на коже. Более тяжелое течение геморрагического диатеза отмечается во время или вскоре после перенесенных инфекционных заболеваний. Наиболее вероятным пусковым механизмом кровотечения на фоне инфекции является нарушение проницаемости сосудов. Вследствие этого появляются самопроизвольные кровотечения диapedезного типа.

Таблица 12.

Типы болезни Виллебранда

Тип	Тип наследования	Выраженность клинических проявлений
I	Аутосомно – доминантный	Различная от слабо выраженной до умеренной
IIА	Аутосомно – доминантный	Различная
IIВ	Аутосомно – доминантный	Различная
IIС	Аутосомно – рецессивный	Вариабельная, от умеренной до тяжелой
III	Аутосомно – рецессивный	Тяжелая форма заболевания
Тромбоцитарная болезнь Виллебранда	Аутосомно – доминантный	Вариабельная

Пересмотренная международным обществом по изучению тромбозов и гемостаза классификация болезни Виллебранда (1994)

Типы	Характерные особенности
1	Частичный дефицит фактора Виллебранда
2А	Фактор Виллебранда с утратой высокомолекулярных мультимеров и обусловленное этим снижение функции тромбоцитов
2В	Фактор Виллебранда с утратой высокомолекулярных мультимеров в связи с высокой аффинностью к тромбоцитарному гликопротеину Ib
2М	Фактор Виллебранда с сохраненными высокомолекулярными мультимерами, но со сниженной функцией тромбоцитов
2N	Фактор Виллебранда со сниженной аффинностью к фактору VIII
3	Тяжелый дефицит фактора Виллебранда

Гематомы – кровоизлияния в подкожную клетчатку и мышечные ткани наблюдаются преимущественно после травм у больных с тяжелыми формами заболевания.

При болезни Виллебранда геморрагический синдром проявляется не всегда, периоды обострения чередуются с периодами полного или почти полного отсутствия геморагий. У некоторых пациентов болезнь Виллебранда может сочетаться с признаками мезенхимальной дисплазии: повышенной растяжимостью кожи, слабостью связок с повышенной подвижностью суставов, пролабированием створок клапанов сердца.

Аутосомный тип наследования обуславливает одинаковую частоту возникновения болезни Виллебранда у пациентов обоих полов. У женщин вследствие особенностей физиологического строения организма, связанных с репродуктивной функцией, наблюдается более частое проявление геморрагических симптомов. Около 65 % женщин с болезнью Виллебранда страдают меноррагиями (Casonato A., et al., 2002). Рецидивирующие маточные кровотечения, продолжающиеся более 10 дней, сопровождаются постгеморрагической анемией.

Желудочно-кишечные кровотечения у пациентов с болезнью Виллебранда не являются преобладающей формой кровоточивости. Они могут быть вызваны приемом препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства). Кроме того, источниками кровотечений являются латентные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, также эрозивные гастриты, геморроидальные узлы. У пациентов с болезнью Виллебранда могут быть длительные кровотечения при операциях, у женщин – во время родов. Роды у женщин с болезнью Виллебранда связаны с риском возникновения значительной кровопотери. У большинства пациентов со среднетяжелой и легкими формами заболевания во время беременности уровень фактора VIII повышается в 2-3 раза и достигает нор-

мальных значений, однако в послеродовом периоде возвращается к исходному уровню.

Гемартроз – наиболее редкое проявление болезни Виллебранда, характерное для заболевания 3-го типа. Если гемартроз возник после травмы, нужно исключить дополнительные повреждения (внутрисуставной перелом, отрыв мышечка, ущемление тканей). Рецидивирующие гемартрозы вызывают хронический синовит. На стадии синовита синовиальная оболочка гипертрофируется и становится основным источником кровоизлияния в сустав. При остром синовите гемартрозы могут рецидивировать, несмотря на трансфузии фактора свертывания VIII, что обусловлено воспалительным процессом в синовиальной оболочке. При хроническом синовите болевой синдром может отсутствовать, поскольку разрушена капсула сустава. В отличие от гемофилии при болезни Виллебранда, как правило, не наблюдается дальнейшего прогрессирования патологического процесса и развития деформирующего остеоартроза.

Кровоизлияния в головной и спинной мозг и их оболочки при болезни Виллебранда обычно возникают в связи с травмой. В отдельных случаях причиной таких кровоизлияний может быть гипертонический криз или прием препаратов, значительно нарушающих гемостатическую функцию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, бутадиион и др.).

Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, генетический риск для потомства составляет 50 % независимо от пола плода

Диагностика

1. Аутосомно-доминантное (типы I, IIА, IIВ, тромбоцитарный) или аутосомно-рецессивное (IIIС, III) наследование заболевания.

2. Микроциркуляторный (при легких формах) или микроциркуляторно – гематомный (при более тяжелых формах) тип кровоточивости.

3. Удлинение времени кровотечения

4. Снижение ристоцетин (ристомин) – индуцированной агрегации тромбоцитов.

5. Снижение активности в плазме крови фактора Виллебранда.

6. Снижение уровня антигена, связанного с фактором Виллебранда, в плазме и тромбоцитах.

7. Снижение активности фактора VIII:С; наиболее выраженное при третьем типе. При добавлении свежемороженой плазмы, криопреципитата наступает нормализация показателя.

8. Снижение коагулянтной активности фактора VIII:К (при выраженной изменчивости этого показателя). Этот сдвиг устраняется трансфузиями свежемороженой плазмы или криопреципитата.

9. Частое нарушение адгезии тромбоцитов к стеклу, при нормальных показателях агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ, адреналина, арахидоновой кислоты.

Лечение болезни Виллебранда

При отсутствии современных препаратов возможно лечение антигемофильной плазмой и криопреципитатом (Nichols W.C., Ginsburg D., 1997; Nillson

I.M. 1984). Однократные трансфузии ПСЗ или криопреципитата в дозе 15 мл (ед.) на 1 кг массы тела больного повышают к концу первых суток уровень VIII фактора почти до 100%, после чего, концентрация его выше 50% самоподдерживается в течение 24 – 48 часов. Однако концентрация самого фактора Виллебранда снижается раньше, вследствие чего тромбоцитарно – сосудистый гемостаз вновь нарушается при еще высоком уровне VIII:К в плазме (Furlan M., et al., 1996; Mannucci P.M., 2001). Поэтому при данном заболевании трансфузионная терапия более стойко и надежно поддерживает уровень фактора VIII и предотвращает послеоперационные кровотечения, чем купирует геморрагии микроциркуляторного типа (Баркаган З.С., 1988; Mannucci P.M., et al., 2002).

Высокоочищенные, подвергшиеся двойной вирусинактивации концентраты VIII фактора могут использоваться как для лечения гемофилии А, так и болезни Виллебранда (Menache D., et al., 1996). К таким препаратам относятся : "Koate - DVI"; "Koate HP" (Bayer); "Immunate"(Baxter); "Фактор VIII – IY " (BPL, Англия); "Наемате Р/НС" (Aventis Behring); "Octanate"(Octapharma) и др.

Препарат Wilate (Octapharma) разработан специально для лечения болезни Виллебранда и содержит vWF/VIII:C в отношении 1:1.

Формула расчета разовой дозы (X) фактора VIII:C/ vWF (ME):

$$X = M (L - P) 0,5;$$

где M – масса тела пациента, кг; L – желаемый уровень фактора в плазме пациента,%; P – исходный уровень фактора у пациента до введения препарата; ME – международная единица фактора свертывания крови.

В случае возникновения кровотечения пациентам с болезнью Виллебранда вне зависимости от лабораторных данных назначают концентраты фактора VIII с vWF в дозе 25 ME/кг массы тела (Протокол лечения болезни Виллебранда, 2008). При больших хирургических вмешательствах этот препарат назначается в дозе 50 – 100 ед./ кг один раз в день или через день, в дальнейшем поддерживающая терапия в течение 10 дней; при малых хирургических вмешательствах, включая удаление зубов в дозе – 30 – 70 ед./ кг один раз в день или через день, с последующей поддержкой в течение 5 дней; при меноррагиях у девочек в дозе 20 – 70 ед./кг через день до окончания месячных (одновременно с транексамовой кислотой, эстрогенами, аминокaproновой кислотой) (Протокол лечения болезни Виллебранда, 2008).

Для лечения болезни Виллебранда используется внутривенное, подкожное или интраназальное введение синтетического производного гормона вазопрессина (препараты DDAV, десмопрессин, антидиуретин SD, Emozint и др.). Выпускаются они в ампулах по 4, 20 и 40 мкг/ мл (пробная доза – 4 мкг / 0,5 мл), и вводятся внутривенно капельно или подкожно из расчета 0,3 мкг/кг массы тела (при внутривенном капельном введении за 15 – 30 минут). Интраназально эти препараты вводятся в дозе 300 мкг. Препарат эффективен в 70 – 80% случаев данного заболевания, но не эффективен при болезни Виллебранда III типа, а так же при ПВ типе, при котором может усугубить тромбоцитопению. После внутривенного введения десмопрессина гемостатический эффект

наступает в среднем через 30 минут, а после подкожного или интраназального через 60 минут (Баркаган З.С., 1988).

Кроме генетически обусловленных форм болезни Виллебранда, различают некоторые вторичные (симптоматические) варианты снижения уровня фактора Виллебранда в крови – в связи с Н антигеном при группе крови 0, нарушениях гормонального статуса у женщин, при стрессовых реакциях (Баркаган З.С., 2005).

Гемофилия С (РТА - недостаточность)

Дефицит фактора XI – редкая наследственная коагулопатия, обусловленная дефицитом «плазменного предшественника тромбопластина» (Plasma Thromboplastin Antecedent - РТА), которому был присвоен номер XI (Rapaport S.J., et. al., 1961). Наследуется РТА – недостаточность аутосомно-рецессивно, в связи с чем этим геморрагическим диатезом болеют лица обоего пола. Различают латентную, малую и выраженную форму болезни (Muis W.A., Ratnoff O.D., 1974; Leiba H., Ramot B., Many A. 1965; Feldman P.A., 1995). При первой (более 50% всех больных) кровотечения изредка возникают лишь при больших травмах и операциях. У больных легкой формой спонтанная кровоточивость отсутствует, но возникают кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах. Для выраженной формы болезни характерны как спонтанная кровоточивость, так и обильные кровотечения при хирургических вмешательствах. Для постановки диагноза гемофилии С необходимо количественное определение XI фактора. Для лечения гемофилии С используют свежезамороженную или сухую донорскую плазму. Купирование и быстрая остановка кровотечения достигаются также внутривенными введениями рекомбинантного фактора VIIa. Концентраты XI фактора стали применяться только в последнее время.

Дефицит фактора XIII

В 1960 г. Duckert и соавт. впервые выявили 2 братьев с тяжелым геморрагическим диатезом, обусловленным наследственным дефицитом фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII, плазменная транслугтаминаза). В последующие годы появился ряд других описаний аналогичных больных. Walls, Losowski (1968) считают, что рассматриваемая болезнь, особенно ее легкие формы, распространена более значительно, чем думают, но во многих случаях не распознается, поскольку все параметры коагулограммы, кроме снижения уровня фактора XIII в плазме, остаются совершенно нормальными (Ichinose A., 2001). Болезнь наследуется аутосомно по неполному рецессивному типу – у гомозиготов уровень фактора XIII обычно ниже 5% и заболевание протекает тяжело, но и у гетерозиготов часты легкие и среднетяжелые геморрагические проявления. Самый частый и наиболее ранний признак дефицита фибринстабилизирующего фактора, наблюдающийся почти у всех больных – медленное заживление пупочной ранки и кровотечения из нее на протяжении первых 3

недель жизни (Баркаган Л.З., Архипов Б.Ф., 1980; Fair D., et al., 1983). Умбиликальные кровотечения часто бывают настолько упорными и обильными, что требуют трансфузионной терапии. Пупочный синдром при нормальных показателях общих коагуляционных тестов (время свертывания крови, каолинкефалиновое время, аутокоагулограмма, протромбиновое и тромбиновое время) прямо указывает на необходимость исследования фактора XIII (Castle S., Board P.G., Anderson R.A.M., 1981). Вторая частая и весьма опасная группа геморрагий – кровоизлияния в мозг и его оболочки при рождении или в течение первого года жизни. Они регистрируются почти у половины больных, склонны к рецидивированию и служат одной из главных причин смерти и тяжелой инвалидизации больных. Иногда церебральные геморрагии приводят к развитию джексоновской эпилепсии. Сравнительно рано могут возникать желудочнокишечные кровотечения, макрогематурия и кровоизлияния в брюшную полость, но они более редки и менее опасны, чем внутричерепные геморрагии. Последнее время лечение геморрагического синдрома при данной патологии проводится концентратом фактора XIII (Баркаган З.С., 2005; Kobayashi T., et al. 1990; Karges H., Metzner H., 1996).

Дефицит фактора XII (дефект Хагемана)

Это редкое нарушение коагуляционного гемостаза, характеризуется значительным снижением активности пускового фактора внутреннего механизма свертывания крови – фактора XII. Фактор XII (фактор Хагемана) – сиалогликопротеин (молекулярная масса около 82000), активирующийся коллагеном, контактом со стеклом, каолином и другими чужеродными поверхностями, эллаговой кислотой, адреналином и рядом протеолитических ферментов (в том числе плазмином, калликреином и фактором XI). В свою очередь фактор Хагемана является естественным активатором не только свертывающей, но и калликреинкининовой и фибринолитической систем. В большинстве случаев дефект Хагемана наследуется по рецессивно-аутосомному типу. Однако в некоторых семьях выявлено аутосомно-доминантное наследование. Видимо, синтез фактора XII контролируется двумя аутосомными генами (бимодальный тип наследования). При дефиците фактора XII отсутствуют какие либо геморрагические явления (не только спонтанные, но и при травмах и операциях), несмотря на выраженное удлинение времени свертывания крови – до 30 мин и более. При дефиците фактора XII нарушается активация ряда противосвертывающих механизмов, в частности фибринолитической системы, в связи с чем происходит функциональная компенсация вызываемой этим дефицитом гипокоагуляции (Мамаев А.Н., 2012).

Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра)

Существование фактора X и его наследственного дефицита впервые доказали Telfer и соавт. (1956) и Hougie и соавт. (1957), выявившие в 2 семьях

(Прауэра и Стюарта) этот ранее не известный геморрагический диатез. Болезнь Стюарта-Прауэра – это редкое заболевание, наследуемое по неполному ауто-сомнорецессивному типу. Возможны как очень тяжелые формы (у гомозиготов), так и легкие и латентные разновидности (у гетерозиготов) (Баркаган З.С., и соавт., 1965). При очень тяжелых формах концентрация фактора X в плазме не достигает 1%, при тяжелых находится в пределах 1 – 2%, среднетяжелых – от 2 до 5%, при легких – от 5 до 10%, при латентных – 10% и выше. Концентрацию фактора X, равную 10%, считают минимально достаточной для полноценного гемостаза. Если количество фактора X определить нельзя, то ориентировочное суждение о его дефиците можно составить по удлинению протромбинового времени: при уровне фактора X менее 1% этот показатель превышает 90 с, при уровне от 1 до 2% составляет 70-90 с, от 2 до 5% – 40-70 с, от 5 до 10% – 15-40 с (норма 12-14 с) (Fair D., et al., 1981). При очень тяжелой форме болезни геморрагии возникают в раннем детском возрасте, часто уже при рождении или в первые месяцы жизни, и обычно быстро приводят к смерти. Непосредственной причиной смерти служат кефалогематомы, повторяющиеся кровоизлияния в мозг и профузные желудочно-кишечные кровотечения. При тяжелых формах болезни геморрагии возникают несколько позже и не становятся катастрофой. Часты петехиально-пятнистые кровоизлияния в кожу, подкожные гематомы, обильные и длительные носовые и десневые кровотечения и особенно изнуряющие мено- и метроррагии. Хирургические вмешательства (от удаления зубов до полостных операций), роды и аборты сопровождаются профузными, угрожающими жизни больных кровотечениями. Внутримышечные кровоизлияния и гемартрозы крайне редки. При среднетяжелой болезни наиболее выражены маточные, носовые и десневые кровотечения, геморрагии в кожу, кровотечения при травмах и операциях. Легкая форма не дает столь выраженной симптоматики, но все же часты меноррагии, кровотечения во время родов и при хирургических вмешательствах. Периодически возникают и беспричинные носовые кровотечения. Легкая форма болезни имеет длительные промежутки без каких-либо геморрагий.

Дефицит фактора VII (наследственная гипопроконвертинемия)

Заболевание впервые описали в 1951 г. Alexander и соавторы. Это единственный геморрагический диатез с изолированным удлинением протромбинового времени (снижение протромбинового индекса) при абсолютно нормальных показателях всех остальных коагуляционных тестов (Owen C., 1964). Фактор VII принадлежит к синтезируемым в гепатоцитах К-витаминозависимым факторам. Его функция состоит в том, что при взаимодействии с тканевым тромбопластином он образует быстродействующий «внешний» активатор фактора X. На долю дефицита фактора VII приходится от 0,2 до 1% всех наследственных коагулопатий (Borensztajn K., et al., 2003). В большинстве случаев дефицит фактора VII наследуется аутосомно по неполному рецессивному типу. Клинически выраженная форма заболевания с уровнем фактора VII в плазме

ниже 5% наблюдается у всех гомозигот, у них преобладает тяжелая форма с уровнем фактора VII ниже 1–2%. У гетерозигот проявления этой патологии варьируют от латентных форм до форм со среднетяжелым или легким геморрагическим синдромом (уровень фактора VII в плазме – 3–15%). Madder V.J., Shulman N.K., 1965.

Клиника. Тяжелая форма болезни характеризуется микроциркуляторно-гематомной кровоточивостью, причем кровотечения часто выявляются уже при рождении (гематомы, кровоподтеки, пупочные и желудочно-кишечные кровотечения) либо на протяжении первых 2 лет жизни. Позже к данным явлениям добавляются кровоизлияния в мышцы и суставы, в мозг, желудочно-кишечные кровотечения, а также обильные, длящиеся по 10–20 дней, меноррагии. Типичны также длительные и обильные кровотечения при травмах и операциях. Острые кровоизлияния в суставы напоминают таковые при гемофилии, но бывают намного реже и крайне редко ведут к остеоартрозам.

При гипопроконвертинемии средней тяжести уровень фактора VII не превышает 5%, гематомы и кровоизлияния в суставы крайне редки, преобладают кровоточивость синячкового типа, кровотечения при травмах. Сохраняется угроза опасных для жизни кровоизлияний в мозг.

При легких формах болезни уровень фактора VII составляет 15%, характерным типом кровотечений является кровоточивость синячкового типа, однако геморрагические явления менее выражены и разнообразны, часты моносимптомные формы. Гораздо реже неполноценность гемостаза выявляется лишь при травмах и операциях. При скрытых формах болезни кровоточивость отсутствует, и уровень фактора VII в плазме колеблется в пределах от 15 до 50%.

Протромбиновое время слегка удлинено либо находится в пределах нормы. Изредка при скрытой форме возникают кровотечения после больших травм и операций. Среди потомков лиц со скрытым носительством гена гипопроконвертинемии встречаются больные с клинически выраженными формами болезни, что говорит о неполной рецессивности (промежуточности) этого гена.

Диагностика. Для данного заболевания характерным является изолированное удлинение протромбинового времени при нормальных показателях общих коагуляционных тестов, нормализация протромбинового времени. Правильный диагноз достаточно легко поставить при помощи протромбинового теста (без применения сложных двухступенчатых методик). Mariani G., et al., 1981.

Лечение. Остановка кровотечений обеспечивается повышением уровня фактора VII в плазме больного до 15% и выше при струйном переливании плазмы в дозе 15 мл/кг массы тела либо концентрата факторов протромбинового комплекса. При оперативных вмешательствах назначаются концентраты факторов протромбинового комплекса. Неспецифическая терапия включает в себя ряд общих и локальных воздействий: прием внутрь и орошение кровоточащих поверхностей раствором аминокaproновой кислоты, местное использование тромбина, гемостатической губки, лебетокса. При маточных кровоте-

ниях назначают синтетические гормональные противозачаточные препараты в убывающих дозах, начиная с 3 – 4 таблеток в день.

Дефицит фактора V (парагемофилия)

В 1947 г. Owgen описал первую больную с наследственным дефицитом фактора свертывания, получившего следующие обозначения: лабильный фактор, проакцелерин, Ас-глобулин, фактор V. Фактор V синтезируется, как и другие факторы протромбинового комплекса (II, VII, X), в гепатоцитах, но его образование не зависит от витамина K. Он лабилен, плохо сохраняется в консервированной крови и плазме, потребляется в процессе свертывания, чем отличается от факторов VII и X. В свежей сыворотке определяются следы фактора V, а через час хранения при 37°C этот фактор уже не обнаруживается. Фактор V, как и фактор II, не сорбируется из плазмы сульфатом бария. Дефицит фактора V наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной экспрессивностью патологического гена и по аутосомно-рецессивному. Эти данные свидетельствуют о полигенности парагемофилии. Об этом же свидетельствует определенная неоднородность нарушений гемостаза у разных больных, в частности сравнительно частое сочетание дефицита фактора V с удлинением времени кровотечения и дефицитом фактора VIII (Bossone A., 2002).

Выраженность геморрагического синдрома зависит от степени дефицита в плазме больных фактора V и сопутствующих нарушений в других звеньях системы гемостаза (удлинения времени кровотечения, дефицита фактора VIII). Отмечаются петехии, экхимозы и кровоподтеки, носовые и десневые кровотечения, мено и метроррагии. Возможны кровотечения из пупочного канатика, желудочнокишечные кровотечения. У больных с выраженными формами заболевания часты длительные кровотечения при удалении зубов, тонзиллэктомии и при порезах, но полостные операции редко осложняются геморрагиями. Наиболее тяжелая кровоточивость наблюдается у больных с уровнем фактора V ниже 2% и при сочетании дефицита этого фактора с недостаточностью фактора VIII (Mazzone D., et al., 1982). При заболевании средней тяжести уровень фактора V в плазме составляет 2 – 6%, при легкой форме болезни – 6 – 16%. При более высоких показателях фактора V кровоточивость не возникает.

Дефицит фактора V, как и болезнь Стюарта-Прауэра, сопровождается удлинением протромбинового времени и нарушением показаний активированного парциального тромбопластинового времени, теста генерации тромбопластина и аутокоагуляционной пробы. Все перечисленные выше нарушения сочетаются с нормальным тромбиновым временем и устраняются добавлением к исследуемой плазме свежей нормальной плазмы. В отличие от этого старая нормальная плазма таким корригирующим действием не обладает (для получения старой плазмы ее хранят в холодильнике при 4°C до тех пор, пока протромбиновое время ее не удлинится до 60 с и более; такую плазму можно считать практически лишенной фактора V, но содержащей еще достаточное коли-

чество факторов II, VII и X). Диагноз уточняют количественным определением фактора V.

Дефицит фактора II

Заболевание встречается крайне редко. Оно объединяет различные молекулярные дефекты фактора II, при которых более или менее снижена способность этого фактора трансформироваться в активный тромбин и вызывать свертывание крови (Баркаган З.С., Идельсон Л.И., Цывкина Л.П., 1975; Баркаган З.С., 1988, 2005). Для дефицита фактора II характерна кровоточивость синячкового типа. Тяжесть геморрагического синдрома соответствует выраженности дефицита. Самопроизвольные кровотечения резко выражены при уровне фактора II до 5% (при средней норме 100%) (Smith L.G., Coone L.A.H., Kitchens C.S., 1979), но возможны и при концентрации 10–15%. Посттравматические и послеоперационные кровотечения надежно купируются и предупреждаются при повышении концентрации протромбина до 40% и более (Gill F.M., Shapiro S.S., Schwartz E., 1978).

Неоднородность дефектов молекулярного строения фактора II при наследственных гипо- и/или диспротромбинемиях (сниженное содержание протромбина в крови) определяет некоторые существенные различия показаний отдельных лабораторных тестов у разных больных (Soria J., Soria C., Caen J.P. 1983). У одних больных сравнительно умеренно удлиняется протромбиновое время, а у других менее нарушены тесты, отражающие внутренний механизм свертывания крови. Нарушения протромбинового времени, как и измененные показания всех других коагуляционных тестов, не устраняются ни старой сывороткой, ни плазмой, но компенсируются старой нормальной плазмой. Другая группа тестов, позволяющая диагностировать дефицит фактора II, основана на использовании змеиных ядов. Они превращают протромбин в тромбин без участия факторов VII, X и V свертывания крови. Такими свойствами обладают яды австралийской змеи тайпан и песчаной эфы. При дефиците протромбина время свертывания плазмы под влиянием этих ядов удлиняется, причем тем больше, чем значительнее дефицит фактора II. Диагноз уточняется после количественного определения уровня фактора II в плазме обследуемого больного. Такой подход позволяет дифференцировать истинный дефицит и молекулярные аномалии протромбина.

Заместительная терапия гипопротромбинемии проводится либо обычной или свежезамороженной донорской плазмой, либо концентратами. Переливания плазмы используются для предупреждения и купирования небольших кровотечений, при которых гемостаз может быть обеспечен повышением концентрации фактора II в плазме до 15–20%. Поддерживающие трансфузии в дозе 20–40 ЕД/кг массы тела можно делать один раз в 2–4 дня, поскольку период полувыведения протромбина в кровяном русле больного равен 3–5 дням. Препараты витамина К при наследственных гипопротромбинемиях не оказывают сколько-нибудь заметного действия и не улучшают показаний лабораторных тестов (Мамаев А.Н., 2012).

Дефицит фактора I и дисфибриногенемия

Врожденные и наследственные формы недостаточности фибриногена описаны впервые в 1920 г. Семейная афибриногенемия (отсутствие фибриногена в плазме крови) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Почти все больные с уровнем фибриногена в плазме ниже 0,15 г/л (15 мг%) – гомозиготы. У их родителей обычно обнаруживается умеренное снижение содержания фибриногена в плазме без каких-либо геморрагических проявлений (Brennan S, et al. 2000). Кровоточивость при афибриногенемии обычно не очень резко выражена, микроциркуляторная. У некоторых больных плохо заживают раны. При афибриногенемии все коагуляционные тесты выявляют полную несвертываемость крови, но доказательным является отсутствие свертывания при добавлении тромбина к исследуемой рекальцифицированной плазме (плазме с введенным в нее кальцием, принимающим непосредственное участие в процессе свертывания крови). Для исключения действия антикоагулянтов, которые могут блокировать добавляемый извне тромбин, тромбиновую пробу повторяют в двух вариантах: с добавлением антагониста гепарина – протамин-сульфата или полибрена и с добавлением в исследуемую плазму высокоочищенного фибриногена. Если антагонисты гепарина не ликвидируют несвертываемость, а добавленный фибриноген нормализует тромбиновое время исследуемой плазмы, то подтверждается диагноз афибриногенемии. Для окончательного разграничения а – или гипофибриногенемии и дисфибриногенемии используют количественное определение фибриногена. В иммунологических пробах используют антифибриногеновые сыворотки.

В каждом случае выявления а- или гипофибриногенемии врачу следует в первую очередь думать не о генетически обусловленном дефиците этого белка, а о более часто встречающихся в клинической практике приобретенных формах указанной патологии, обусловленных либо ДВС-синдромом, либо печеночной патологией. Лишь при полном отсутствии каких-либо клинико-лабораторных признаков этих синдромов и вызывающих их заболеваний становится правомочной диагностика наследственного нарушения синтеза фибриногена. Диагноз таких наследственных форм подтверждается стабильной, пожизненной недостаточностью фактора I, а также гипофибриногенемией у родителей и других кровных родственников больного. Кровотечения из слизистых оболочек и после удаления зубов обычно предупреждают и купируют умеренными дозами аминокaproновой кислоты, орошениями 5%-ным раствором этого препарата кровоточащей поверхности, тампонадой лунки зуба гемостатической губкой с тромбином. Специфическая заместительная терапия показана при больших кровотечениях, а также во время и после хирургических вмешательств либо концентрированной сухой плазмой, либо раствором фибриногена. 1 л плазмы эквивалентен 3,0–3,5 г фибриногена. Для обеспечения надежного гемостаза первая доза фибриногена должна составлять 0,06 г/кг массы тела в сутки, что обеспечивает повышение концентрации в плазме больного этого белка с 0 до

1,5 г/л. Повторные введения фибриногена делают через 2–3 дня, поскольку период полувыведения этого белка в плазме реципиента колеблется в пределах от 3 до 4,8 дня. Поддерживающие дозы препарата, вводимые через каждые 2 дня, должны быть вдвое меньше первоначальной и составляют 0,03–0,04 г/кг массы тела.

Дисфибриногенемии – генетически детерминированные нарушения свертываемости крови, вызванные дефектами молекулярного строения фибриногена. Большинство дисфибриногенемий наследуется аутосомно-доминантно, и лишь отдельные формы – по неполному рецессивному типу. Гипокоагуляционные дисфибриногенемии характеризуются глубоким нарушением всех общих коагуляционных показателей. При одних аномалиях плазма вообще не свертывается при воздействии тромбином, при других свертывается очень медленно: за 50–70 с и более.

При дифференциальной диагностике следует помнить о вторичных приобретенных дисфибриногенемиях. Эти формы наблюдаются в основном при тяжелых поражениях печени, сопровождаются удлинением тромбинового времени, повышенным содержанием в плазме и сыворотке несвертывающихся фибрин-мономерных комплексов. Многие дисфибриногенемии, несмотря на выраженное нарушение свертываемости крови, не вызывают кровоточивости или обуславливают минимальную склонность к ней. Кровоточивость может отсутствовать даже при формах с полной несвертываемостью плазмы при добавлении к ней тромбина. Как правило, дисфибриногенемия не требует медикаментозного лечения. Развившиеся кровотечения останавливают при помощи местного действия, к данным видам относят: воздействие холодом, орошение кровоточащей поверхности раствором аминокaproновой кислоты, давление, наложение гемостатической губки. И только в случаях выраженного кровотечения применяются переливания плазмы и фибриногена. Необоснованных введений плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части больных афибриногенемиями и дисфибриногенемиями они вызывают появление антител.

ПРИБРЕТЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Среди приобретенных коагулопатий преобладают вторичные формы, обусловленные комплексными нарушениями в свертывающей системе крови, и с более сложным патогенезом, чем наследственные геморрагические заболевания. Изолированные формы дефицита отдельных факторов свертывания встречаются при приобретенных коагулопатиях редко. Исключение составляют лишь случаи специфической иммунной ингибиции факторов свертывания антителами, а также избирательной их сорбции патологическими гликопротеинами (например, сорбции фактора X амилоидом).

Диагностика приобретенных коагулопатий облегчается распознаванием основного заболевания или воздействия, которое привело к наблюдаемому у больного расстройству гемостаза, поскольку во многих случаях определенные

коагулопатии строго привязаны к тем или иным клиническим ситуациям. Трудности возникают лишь при тех видах патологии, при которых возможны разнородные коагулопатические синдромы. Таким разнообразием отличаются нарушения гемостаза в послеродовом периоде и у новорожденных, при лейкозах, болезнях печени, иммунной патологии.

Дефицит К-витаминзависимых факторов свертывания

В 1929 г датский учёный Carl Peter Henrik Dam исследовал последствия недостатка холестерина у цыплят, находившихся на лишённой холестерина диете. Через несколько недель у цыплят развился геморрагический синдром – кровоизлияние в подкожную клетчатку, мышцы и другие ткани. Добавление очищенного холестерина не устраняло патологических явлений. Оказалось, что целебным эффектом обладают зёрна злаков и другие растительные продукты. Наряду с холестерином из продуктов были выделены вещества, которые способствовали повышению свертывания крови. За этой группой витаминов закрепилось название витамин К, поскольку первое сообщение об этих соединениях было сделано в немецком журнале, где они назывались Koagulations vitamin (витамины коагуляции). В 1939 г в лаборатории швейцарского ученого Каррера впервые был выделен из люцерны витамин К, его назвали филлохиномом. В том же году американские биохимики Бинклей и Дойзи получили из гниющей рыбной муки вещество с антигеморрагическим действием, но с иными свойствами, чем препарат, выделенный из люцерны. Это вещество получило название витамин К₂ в отличие от витамина из люцерны, названного витамином К₁.

Витамин К относится к группе липофильных (жирорастворимых) и гидрофобных витаминов, необходимых для синтеза белков, обеспечивающих достаточный уровень коагуляции. Химически является производным 2-метил-1,4-нафтохинона. Играет значительную роль в обмене веществ в костях и в соединительной ткани, а также в нормальной работе почек. Во всех этих случаях витамин участвует в усвоении кальция и в обеспечении взаимодействия кальция и витамина D. В других тканях, например, в лёгких и в сердце, тоже были обнаружены белковые структуры, которые могут быть синтезированы только с участием витамина К. Витамин К – это групповое название для ряда производных 2-метил-1,4-нафтохинона, сходного строения и близкой функции в организме. Обычно они имеют метилированный нафтохиноновый фрагмент с переменной по числу звеньев алифатической боковой цепью. Филлохинон (также именуемый витамином К₁) содержит 4 изопреноидных звена, одно из которых является ненасыщенным. В природе найдены только два витамина группы К: выделенный из люцерны витамин К₁ и выделенный из гниющей рыбной муки К₂. Кроме природных витаминов К, в настоящее время известен ряд производных нафтохинона, обладающих антигеморрагическим действием, которые получены синтетическим путем. К их числу относятся следующие соединения: витамин К₃ (2-метил-1,4-нафтохинон), витамин К₄ (2-метил-1,4-нафтогидрохинон), ви-

тамин К₅ (2-метил-4-амино-1-нафтогидрохинон), витамин К₆ (2-метил-1,4-диаминонафтохинон), витамин К₇ (3-метил-4-амино-1-нафтогидрохинон).

Витамин К участвует в карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в полипептидных цепях некоторых белков. В результате такого ферментативного процесса происходит превращение остатков глутаминовой кислоты в остатки гамма-карбоксилглутаминовой кислоты (сокращенно Gla-радикалы). Остатки гамма-карбоксилглутаминовой кислоты (Gla-радикалы), благодаря двум свободным карбоксильным группам, участвуют в связывании кальция. Gla-радикалы играют важную роль в биологической активности всех известных Gla-белков. В настоящее время обнаружены 14 человеческих Gla-белков, играющих ключевые роли в регулировании следующих физиологических процессов: свёртывание крови – протромбин (фактор II), факторы VII, IX, X, белок C, белок S и белок Z); метаболизм костей (остеокальцин, также названный Gla-белком кости, и матрицей gla белка (MGP)).

Причины развития дефицита витамина К (Баркаган З.С., 2005; И.В. Колоцова и соавт., 2012; Chung K.S., et al., 1981): нарушения обмена; нарушения синтеза; недостаточное поступление с пищей; действие препаратов, связывающих желчные кислоты; заболевания желчных путей, препятствующие адсорбции жирорастворимых витаминов; заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания вит. К, выработка ингибиторов к факторам свертывания крови; заболевания печени; ДВС-синдром, прием антикоагулянтов непрямого действия; отравление родентицидами, содержащими непрямыми антикоагулянтами. Наиболее частой причиной коагулопатии, обусловленной дефицитом К-витаминзависимых факторов свертывания крови, является передозировка антикоагулянтов непрямого действия, которые сейчас активно используются в клинической практике.

Передозировка антикоагулянтов непрямого действия

В начале 20-х годов 20 века была зарегистрирована вспышка ранее неизвестных заболеваний коров в северных территориях США и в Канаде. Канадский ветеринар Frank Schofield экспериментально установил связь геморрагических проявлений с поеданием животными плесневелого силоса из донника (сладкого клевера). Десятью годами позже ветеринар Lee Roderick объяснил причину кровотечений у животных с так называемой «болезнью сладкого клевера», недостаточностью одного из факторов свертывающей системы крови – протромбина. Одновременно с этими исследованиями датский биохимик и физиолог Henrik Dam, изучая биохимические свойства витаминов и стеролов (1929-1935), обратил внимание на то, что клинические проявления «болезни сладкого клевера» очень схожи с геморрагическим диатезом цыплят, он обнаружил, что поражения кожи и мышц у птиц, находящихся на синтетической диете, связаны с отсутствием в их рационе жирорастворимого вещества, который в 1935 году назвали витамином К (koagulations vitamin) (Quick A.J., 1937). Потребовалось длительное время (1933 – 1939) прежде, чем сотрудник научной лаборатории под руководством Karl Link Harold Campbell получил кристаллы дикумарола.

Дикумарол был продуктом растительных молекул кумарина. Кумарин присутствует во многих растениях и производит сладкий запах свежескошенной травы или сена, а также некоторых растений, например Зубровки душистой. Сам по себе кумарин не влияет на свёртывание крови, но может быть вначале метаболизирован различными грибами в соединения, такие как 4-гидроксикумарин, а далее (в присутствии естественного формальдегида) в дикумарол, который обладает антикоагулянтными свойствами. Повреждение и гибель стеблей клевера под воздействием грибов объясняет наличие антикоагулянта только в испорченном силосе клевера. Дикумарол считается продуктом брожения и микотоксином (Bye, A., King, H. K., 1970).

В течение следующих нескольких лет у многочисленных аналогичных веществ (например, 4-гидроксикумарины) обнаруживали те же антикоагулянтные свойства. Первый лекарственный препарат из класса непрямых антикоагулянтов был собственно дикумарол, запатентованный в 1941 году и затем применяемый как фармакологическое средство. Karl Link продолжил работы над созданием более мощных кумарин-подобных антикоагулянтов для использования в качестве яда для грызунов, в результате чего в 1948 году был синтезирован варфарин. Название «варфарин» (англ. warfarin) происходит от аббревиатуры WARF (англ. Wisconsin Alumni Research Foundation) + окончание -arin, указывающее на связь с кумарином. Варфарин был зарегистрирован как яд для грызунов в США в 1948 году и сразу же получил широкое распространение (Link K.P., 1959).

После того как в 1951 году призывник армии США безуспешно пытался покончить жизнь самоубийством, приняв несколько доз варфарина в составе яда для грызунов и полностью выздоровел в госпитале, где ему вводили витамин К (уже тогда известный как специфический антидот), были начаты исследования по применению варфарина в качестве терапевтического антикоагулянта (Link K.P., 1959). Было обнаружено, что варфарин превосходит по эффективности дикумарол, и в 1954 году он был одобрен для медицинского использования у людей.

В настоящее время варфарин как крысиный яд используют реже, так как у многих популяций крыс развилась устойчивость к нему и стали доступны более эффективные яды хронического действия, т.н. «суперварфарины» - бродифакум, бромациолон, флокумафен, дифетиалон и дифенакум (Проведение экстренных мероприятий по дезинсекции и дератизации в природных очагах чумы на территории Российской Федерации. Методические указания. Москва. 2009). В то же время варфарин как непрямой антикоагулянт нашел широкое применение в клинической практике.

Различают антикоагулянты прямого и непрямого действия. Первые влияют непосредственно на факторы свертывания, находящиеся в крови, и понижают активность тромбина в крови, к ним относится гепарин, который бывает нефракционированным и фракционированным (низкомолекулярным). Антикоагулянты непрямого действия нарушают биосинтез протромбина, проконвертина и других факторов свертывания в печени. В отличие от антикоагулянтов прямого

действия антикоагулянты непрямого действия оказывают эффект не сразу, они действуют медленно и продолжительно, обладают кумулятивными свойствами.

Дикумарол был первым и основным представителем антикоагулянтов непрямого действия группы 4-оксикумарина. Отечественный аналог дикумарола - дикумарин был синтезирован в 1946 г. в Уральском филиале ВНИХФИ И. Я. Постовским и М. А. Панюковой. Однако в связи с высокой токсичностью данные препараты были постепенно заменены другими непрямыми антикоагулянтами, производными кумарина, такими как: неодикумарин, фепромарон, нитрофарин, синкумар, варфарин.

По химической структуре антикоагулянты непрямого действия разделяются на три подгруппы (Белоусов Ю.Б., и соавт., 2009):

- производные монокумарина (варфарин, аценокумарол);
- кумарина (этил бискумацетат);
- индандиона (фениндион).

Профилактику антикоагулянтами непрямого действия (АНД) и терапию тромбозов стали широко использовать в клинике с начала 50-х годов прошлого столетия. В СССР инициаторами применения АНД были Б.В. Кушелевский, П.Е. Лукомский и Е.И. Чазов. Однако впоследствии интерес к данной группе препаратов существенно снизился. Объяснялось это с одной стороны широким внедрением в практику антикоагулянтов прямого действия, а с другой – с недостаточно полноценным лабораторным контролем за действием АНД и неотработанностью оптимальных доз препаратов, что приводило к развитию большого числа геморрагических осложнений (Баркаган З.С., и соавт., 2001). В последнее время, в связи с необходимостью проведения многолетней антикоагуляционной терапии и разработкой новой эффективной методологии мониторинга дозировок АНД, интерес к лечебно-профилактическому применению АНД снова вырос, особенно с появлением на российском фармацевтическом рынке одного из лучших препаратов указанной группы – варфарина (Баркаган З.С., и соавт. 2001; Момот А.П., 2006, 2011).

Когда больной принимает варфарин, плазменные уровни протромбина и факторов VII, IX и X, формируемых печенью, начинают падать, свидетельствуя, что варфарин имеет мощное действие, подавляющее синтез этих соединений печенью. При применении этого препарата блокируется также синтез двух физиологических антикоагулянтов – белков С и S. Варфарин вызывает этот эффект, конкурируя с витамином К за реактивные участки в ферментативных процессах при формировании протромбина и других трех факторов свертывания, блокируя действие витамина К. Витамин К необходим на конечном этапе образования вышеуказанных факторов свертывания – на фазе карбоксилирования. Присутствие карбоксильной группы обеспечивает связывание указанных факторов с кальцием, а через кальций с фосфолипидами и фактором Ха, что является необходимым условием трансформации протромбина в тромбин. В отсутствие витамина К в кровоток поступают незавершенные, лишенные возможности взаимодействовать с ионами кальция и участвовать в свертывании крови предшественники витамин К-зависимых факторов. При начале при-

ема варфарина процесс свертывания не блокируется немедленно, поскольку прежде должен произойти естественный расход уже присутствующих в плазме протромбина и других факторов свертывания, на которые действует варфарин. Максимальное действие препарата проявляется на 3-5-й день от начала применения и прекращается через 3 – 5 дней после отмены. При этом депрессия синтеза факторов при К-гиповитаминозе возникает не одновременно, а последовательно, что зависит от продолжительности их жизни в циркуляции: в первую очередь происходит снижение активности фактора VII (период полужизни – 4 часа), затем уменьшается активность факторов IX и X, в последнюю очередь снижается активность протромбина (через 3 – 4 дня). В том же порядке происходит и восстановление уровня прокоагулянтов после устранения дефицита витамина К.

Аценокумарол уступает варфарину по эффективности и безопасности (Белоусов Ю.Б., и соавт., 2009). Производные индандиона обладают подобным кумаринам антикоагулянтным действием, но чаще вызывают побочные эффекты – токсическое влияние на печень, кожные проявления. Поэтому производные индандиона назначаются больным, имеющим аллергические реакции на производные кумарина (Белоусов Ю.Б., и соавт., 2009).

Начальная доза варфарина, как правило, составляет 5 мг/сут (2 таблетки). Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от результатов определения протромбинового времени и/или международного нормализованного отношения (МНО). Протромбиновое время при приеме варфарина должно быть увеличено в 2-4 раза от исходного, а МНО в большинстве случаев должно достигать 2 – 3. У стариков, онкологических больных и в ряде других ситуаций МНО в процессе лечения варфарином должно быть несколько меньшим (1,4 – 2,0) (Баркаган З.С., и соавт., 2001; Бокарев И.Н., и соавт., 2009; Чарная М.А., Морозов Ю.А., 2009). Если пациент одновременно с варфарином принимает дезагреганты, уровень МНО должен быть 1,8 – 2,2 (Баркаган З.С., и соавт., 2001; Бокарев И.Н., и соавт., 2009).

Варфарин противопоказан в первой трети беременности, поскольку высок риск развития врожденных дефектов плода, при тяжелых поражениях печени (гепатиты и циррозы), в течение 6 месяцев после перенесенного геморрагического инсульта, при различных кровотечениях. Не рекомендуется назначение варфарина пациентам с гематогенными тромбофилиями, обусловленными дефицитом физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S. Вследствие дальнейшего угнетения непрямыми антикоагулянтами дефицитных протеинов С и S развивается гиперкоагуляционный синдром и т.н. «синдром рикошета», когда несмотря на прием варфарина и увеличение его дозы тромбообразование прогрессирует (Баркаган З.С., 2005).

В последнее десятилетие варфарин практически вытеснил из применения в медицинской практике все другие АНД. Однако в процессе применения этого препарата определился и ряд его недостатков. В первую очередь это необходимость частого лабораторного контроля в связи с высоким риском кровотечений. Ввиду особенностей Российской Федерации – низкой плотности населения на

больших территориях, значительной отдаленности ряда населенных пунктов от медицинских центров и т.д., во многих районах нет возможности не только контролировать МНО, но и систематически наблюдать пациента (Стойко Ю.М., Замятин М.Н., 2007; Красюкова О.Н., и соавт., 2011, Войцеховский В.В. и соавт., 2012). Другие, реже встречающиеся осложнения терапии варфарином: диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, остеопороз, экзема, некроз кожи, васкулиты, алопеция (Баркаган З.С., и соавт., 2001; Бокарев И.Н., и соавт., 2009; Стойко Ю.М., Замятин М.Н., 2007). У части больных отмечается генетически обусловленная высокая резистентность к кумаринам, эту патологию связывают с нарушением в печени сродства клеточных рецепторов к кумаринам (Баркаган З.С., и соавт., 2001).

Варфариновый некроз кожи это редкое, но серьезное осложнение в результате лечения варфарином (рис. 33). Развитие некроза кожи возможно также при лечении любым препаратом из группы кумаринов. Варфариновый некроз кожи в большинстве случаев развивается у женщин, чаще примерно на третьи – десятые сутки со дня начала терапии непрямыми антикоагулянтами. Развитие данного осложнения начинается с возникновения красных бляшек достаточно плотной структуры. Данным бляшкам присущи весьма четкие границы, которые уже через несколько часов приобретают фиолетовый либо черный оттенок. На пораженных участках выступают пузыри, которые со временем переходят в язву и струп. Избавиться от данного рода поражений не так уж просто. Если варфариновый некроз успел развиваться, тогда отмена медикамента уже не сыграет никакой роли. Возникнуть это осложнение может на кожном покрове бедер, молочных желез, ягодиц и других местах наибольшего отложения жира. Дозировка варфарина не имеет совершенно никакого значения. В данном случае особую роль играет количество протеина С в организме человека. Так как варфарин уменьшает уровень физиологического антикоагулянта - протеина С быстрее, чем факторов свёртывания крови, то в начале лечения возможно парадоксальное увеличение свёртывающих свойств крови (для предупреждения этого многие пациенты в начале лечения варфарином также получают гепарин). Поэтому возможно возникновение массивных тромбозов с некрозом кожи и гангреной конечностей. (Бокарев И.Н. и соавт., 2009; Войцеховский В.В. и соавт., 2012; Chan Y.C., et al., 1987). В данной ситуации пациенты переводятся на прямые антикоагулянты, в тяжелых случаях назначают трансфузии свежезамороженной плазмы и препараты витамина К. Последнее время при дефиците протеина С используется его фармакологический препарат сепротин. Сходную клиническую картину наблюдают при гепариновом некрозе кожи, который, видимо, обусловлен окклюзией мелких сосудов в результате повышенной агрегации тромбоцитов (Бокарев И.Н. и соавт., 2009).

В связи с вышеизложенным в последнее время активно идет поиск альтернативных препаратов для проведения вторичной профилактики тромбозов у пациентов, которым по каким либо причинам противопоказан варфарин. Применение парентеральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбообразования довольно обременительно для больного и часто заканчивается низкой

приверженностью к лечению. Варфарин как препарат первой линии антикоагулянтной терапии в последнее время активно заменяют оральные антикоагулянты – прямой ингибитор тромбина дабигатран и прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан, вызывающие меньшее количество осложнений и не требующие столь частого контроля коагулограммы (Войцеховский В.В., и соавт., 2012; Connolly S.J., et al., 2009; Nagaracanti R., et al., 2011; Patel M.R., et al., 2011; Granger C.V., et al., 2011).



Рис. 33. Варфариновый некроз кожи

Профилактика и лечение кровотечений при приеме АНД

Частой причиной неправильного дозирования варфарина, как и других лекарственных препаратов, служит забывчивость больных, вследствие чего они либо пропускают очередной прием препарата, и тогда МНО снижается, либо принимают дополнительно лишнюю дозу его, забыв, что ранее уже приняли таблетку препарата (Баркаган З.С., 2001, 2005; Markis M., Watson H.G., 2001). Во избежание таких ошибок следует рекомендовать больному заранее расфасовывать таблетки в коробочках, имеющих маркировку по дням недели (Баркаган З.С., 2001, 2005). Риск геморрагий неуклонно возрастает по мере увеличения МНО: при цифрах менее 2,5 они крайне редки, при уровне от 2,5 до 3,0 – редки и обычно минимальны. Поэтому цель мониторинга – поддерживать МНО ниже 3,0 – 3,5. При превышении этих цифр доза варфарина должна быть снижена и контроль за уровнем МНО учащен, а больные более тщательно проверяются на наличие симптомов кровоточивости и эритроцитов в моче.

При снижении МНО ниже намеченного уровня прибегают кдробному назначению дополнительных доз варфарина. Целесообразно ступенчатое повышение дозы – например, по $\frac{1}{4}$ таблетки, т.е. по 0,12 мг ежедневно (при очень низком МНО) или через день до достижения необходимого параметра этого индекса.

При повышении МНО до 4,0 – 4,5 и в случае отсутствия каких-либо геморрагических проявлений делают перерыв в приеме варфарина под контролем ПТ на 1-2 дня до возврата МНО к нужному уровню.

При повышении МНО более 5,0, наряду с временной отменой варфарина, одновременно назначают прием внутрь или в инъекциях препарат витамина К по 1-2 мг/сутки до снижения МНО к необходимому терапевтическому уровню. Часто для этого достаточен однократный прием внутрь 1,0 мг витамина К (Ageno W., et al., 2002).

Если при повышенных цифрах МНО у больного отмечаются серьезные геморрагические проявления (рис. 34, см. цветную вкладку), то он подлежит немедленной временной госпитализации, отмене приема варфарина, введениям внутривенно или внутрь витамина К. При больших кровотечениях – выполняются также трансфузии свежзамороженной плазмы по 500 – 800 мл/сут.

При кровотечениях, вызванных варфарином при невысоком МНО (около 3,5), следует думать либо о наличии аномалии фактора IX, либо о нераспознанном другом заболевании, предрасполагающем к кровотечениям (язвенной болезни, эрозивного гастрита и др.). Аномалия фактора IX легко подтверждается или, наоборот, исключается определением АПТВ. В этом случае для купирования кровотечений необходимы трансфузии свежзамороженной плазмы (не менее 800 мл в первый день и по 500 мл в последующие дни до момента нормализации АПТВ). Еще более эффективны при такой ситуации внутривенные введения очищенных фирменных концентратов фактора IX. При кровотечениях, обусловленных невыявленными ранее болезнями желудка и кишечника, наряду с временной отменой варфарина проводят соответствующую патогенетическую терапию этих заболеваний, назначают прием внутрь или в виде локальных орошений аминокaproновой кислотой.

В целом нужно отметить, что при правильно организованном лабораторном контроле геморрагические осложнения крайне редки при длительном приеме кумаринов и поддержании МНО ниже 3,0 и в большинстве своем ограничиваются минимальными или малыми проявлениями.

При больших передозировках АНД быстрое купирование кровотечений может быть достигнуто внутривенным введением свежзамороженной плазмы, препаратов протромплекс или рекомбинантного VIIa фактора в средних терапевтических дозах (Баркаган З.С., 2005; Hambleton J., et al. 2002; Holland L.L., Brooks J.P., 2006).

З.С. Баркаган (2005) отмечал, что сотрудники руководимой им клиники часто сталкиваются с «наведенной» кумариновой кровоточивостью, которая в подавляющем большинстве случаев быстро купируется парентеральным введением препаратов витамина К, трансфузиями свежзамороженной плазмы и/или введением концентратов факторов протромбинового комплекса. Причинами «наведенной» кумариновой кровоточивости являются: скрытый прием больными с истерией и другими психическими расстройствами антикоагулянтов непрямого действия; случайный прием кумаринов вместо других лекарственных средств; при нарушении памяти и избыточном приеме антикоагулянтов непря-

мого действия (старческая амнезия); добавление в пищу значительных доз кумаринов или крысиного яда с целью убийства или самоубийства; случайные попадания в рот или в пищу веществ содержащих кумарины или крысиный яд; прием с пищей кумаринов молодыми людьми призывного возраста с целью провокации геморрагического синдрома для освобождения их от службы в армии; при лечении и самолечении травами, в состав которых входит сладкий клевер (Баркаган З.С., 2005).

Отравление суперварфаринами

Применение родентицидов (РДЦ) (от лат. *rodents*, род. падеж *rodent is* – грызущий и *caedo* – убиваю) – пестицидов из группы зооцидов – является наиболее эффективным химическим способом борьбы с грызунами. Для уничтожения грызунов используются разнообразные химикаты, к которым относятся: фосфид алюминия и фосфид цинка, мышьяк, таллий, стрихнин, карбонат бария, непрямые антикоагулянты (Хенри Д.А., Уайзман Х.М., 1998). В настоящее время наибольшее распространение получили РДЦ классов 1,3-индандионов и 4-гидроксикумаринов, обладающие антикоагулянтным механизмом действия и избирательностью в отношении целевых видов животных. Отравление РДЦ встречается гораздо реже, чем отравления другими токсическими веществами, однако количество таких случаев постоянно растет (Litovitz T.L., et al., 2001, 2002; Watson W.A., et al., 2003; Spahr J.E., et al., 2007). В зарубежной литературе встречается много работ, посвященных отравлению РДЦ, обладающими антикоагулянтными свойствами. Отмечается, что установить диагноз (причину коагулопатии) часто бывает не просто, т.к. пациенты либо скрывают употребление препарата, либо не придают его случайному воздействию большого значения (Kruse J.A., Carlson R.W., 1992; Huic M., et al., 2002; Zhao S.L., et al., 2010). Chua J.D. and Friedenberг W.R. отмечают, что в США в 1988 году зарегистрировано 5133 случаев воздействий и отравлений суперварфаринами, в 1995 году – 13423, их причины: случайный прием, попытки самоубийства, психические расстройства (синдром Мюнхгаузена). По данным Watson W.A. et al., в США в 2004 году было отмечено более 16 тысяч случаев отравлений РДЦ, из них 15000 случаев у детей.

Различают РДЦ острого и хронического действия. В настоящее время на территории Российской Федерации разрешены к применению РДЦ острого действия: фосфид цинка и 1-нафтилтиомочевина (Крысид), рекомендованные для включения в рецептуры различных РДЦ средств (Проведение экстренных мероприятий по дезинсекции и дератизации в природных очагах чумы на территории Российской Федерации. Методические указания. Москва. 2009).

Большинство современных РДЦ хронического действия являются непрямыми антикоагулянтами. Как правило, они не растворимы в воде, но растворяются в органических растворителях; сохраняют свои токсические свойства в течение нескольких лет; обладают резко выраженными кумулятивными свойствами. Для РДЦ характерно сравнительно длительное развитие процесса отравления, способность в малых количествах кумулироваться в организме зверьков до летальных доз. Механизм действия большинства РДЦ заключается

в ингибировании витамина К, который участвует в процессе синтеза факторов свертывания. Типичное время начала развития клинических симптомов варьирует от 3 до 5 дней от попадания РДЦ в организм. Это обусловлено наличием в организме собственных запасов витамина К, необходимых для синтеза факторов свертывания. Постепенное прекращение синтеза собственного витамина К приводит к развитию тяжелого геморрагического синдрома, который и является причиной гибели грызунов.

Концентрации действующего вещества (ДВ) в приманках столь малы, что у животных не возникает оборонительной реакции на приманку. Использование этих ядов позволяет раскладывать крупные порции приманок для уничтожения всех обитающих зверьков, создавать «точки долговременного отравления» (Проведение экстренных мероприятий по дезинсекции и дератизации в природных очагах чумы на территории Российской Федерации. Методические указания. Москва. 2009).

Антикоагулянты 1 поколения (варфариновые РДЦ) действуют медленно (гибель грызунов затягивается до месяца) и требуют серии повторных обработок (от 3 до 6 раз). Сроки дератизации при этом затягиваются до 15-20 дней, иногда до месяца.

Антикоагулянты 2 поколения – суперварфарины (бродифакум, бромадиолон, флокумафен, дифетиалон и дифенакум) действуют быстрее: гибель зверьков наступает через 4-10 дней при однократном поедании приманки. ДВ этих родентицидов относятся к 1 классу опасности. (Проведение экстренных мероприятий по дезинсекции и дератизации в природных очагах чумы на территории Российской Федерации. Методические указания. Москва. 2009). Суперварфарины были предложены для борьбы с грызунами, устойчивыми к действию варфарина. В отличие от варфарина, который легко выделяется из организма, суперварфарины накапливаются в печени и почках после их употребления.

Родентицидные средства антикоагулянтного действия выпускаются в виде концентратов (порошки, пасты, гели и растворы), а также готовых приманок с нейтральными наполнителями. В целях распознавания ядовитых приманок их окрашивают в различные цвета. Во избежание случайного отравления людей и домашних животных в концентраты и приманки с антикоагулянтами 2 поколения добавляется горечь (битрекс). Расход приманочных продуктов при использовании антикоагулянтов в несколько раз превышает расход с ядами острого действия.

На разных этапах приготовления и применения РДЦ средств возможен контакт работающих и населения с действующими веществами и готовыми препаративными формами на их основе.

В.И Денисенко (2008) провел гигиеническую и токсикологическую оценку препаратов на основе бромадиолона и бродифакума. РДЦ препараты 2-го поколения на их основе (концентраты), согласно гигиенической классификации пестицидов по степени опасности, при однократном пероральном воздействии относятся ко 2-му классу опасности (опасные соединения), при дермальном – к 3-4-му классу, оказывают слабо выраженное раздражающее действие на слизи-

стые оболочки глаза, не обладают раздражающим действием на кожу, не оказывают сенсibiliзирующего действия. С учетом сильно выраженного кумулятивного действия и кожно-резорбтивной токсичности концентрата относятся к 1-му классу опасности (чрезвычайно опасные соединения).

Готовые приманки постоянного состава (21 препарат) на основе бромадиолонa и бродифакума при однократном пероральном и дермальном воздействии относятся к 4-му классу опасности (малоопасные соединения), оказывают слабoвыраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаза, не обладают раздражающим действием на кожу, не оказывает сенсibiliзирующего действия. С учетом сильно выраженного кумулятивного действия относятся ко 2-му классу опасности (опасные соединения).

Д. Хенри и Х. Уазман (1998) отмечают, что даже одна доза суперварфарина может вызвать признаки отравления с тяжелыми и сохраняющимися долгое время последствиями. По данным Mask R.B. (1994), коагулопатию, обусловленную дефицитом витамина К, может вызвать 1 мг суперварфарина. Суперварфарины в 100 раз сильнее в сравнении с варфарином - увеличение активности приводит к длительной коагулопатии продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев (Corke P.J., 1997).

При нарушении рекомендуемых норм работы с РДЦ и мер предосторожности при их использовании возможно развитие отравления, признаками которого является геморрагический синдром (геморрагии на коже, носовые кровотечения, стул с примесью крови или «мелена», гематурия, кровохарканье), слабость, бледность, одышка, анорексия, рвота, синкопе, боль в животе. В большинстве описанных в зарубежной литературе случаев пациенты находились в контакте с РДЦ, применяемыми в домашних условиях, работая на заводах по производству РДЦ или контактируя непосредственно с РДЦ, содержащимися в других средствах (Abell T.L., et al., 1994; Park B.K., et al., 1986; Zupancic-Salek S., et al., 2010; Gunja N., et al., 2011).

И.В. Колосова и соавт. (2012) привели два случая криминала – отравления родентицидами связанные со служебной деятельностью. Поскольку период полужизни варфарина составляет 17 часов, назначение препаратов витамина К, и/или трансфузии СЗП позволяют скорректировать МНО, а при отравлении суперварфаринами, имеющими период полужизни до 69 суток, после прекращения терапии витамином К, МНО снова удлиняется, что было отмечено у двух этих пациентов. Авторы отмечают значительное затруднение диагностики К-зависимой коагулопатии в случаях криминального характера и преимущество применения концентратов протромбинового комплекса в подобных ситуациях по сравнению с трансфузиями свежезамороженной плазмы.

Диагностика у пациента суперварфарин-индуцированной коагулопатии является сложной задачей, поскольку не всегда есть указания на контакт с отравляющим веществом (РДЦ), а начальные клинические проявления могут быть неспецифическими. При поступлении больного с коагулопатией неясной этиологии необходимо проводить дифференциальную диагностику с отравлением варфарином, ДВС-синдромом, тяжелой целиакией, сопровождающейся

мальабсорбцией с дефицитом витамина К, с воздействием патологических ингибиторов коагуляции и т.д. (Corke P.J., 1997). К сожалению, определение в крови суперварфаринов возможно не в каждом даже крупном медицинском центре, поэтому Nelson AT et al. отмечают необходимость эмпирического введения высоких доз витамина К при подозрении на отравление РДЦ. Основная группа пострадавших от воздействия суперварфаринов – это дети до 19 лет. У взрослых отравления делятся на преднамеренные (попытка самоубийства или как представление имитируемого расстройства), случайные и неизвестные (Nelson A.T., et al., 2006). В большинстве случаев диагностируются незначительные нарушения, определяемые как некоторые признаки или симптомы в результате воздействия яда, но быстро устраненные, без остаточной инвалидности; на втором месте по частоте диагностируются нарушения умеренной тяжести с более выраженными признаками и симптомами воздействия, потребовавшими ту или иную форму лечения, но без наступления инвалидности; значительно реже имеют место серьезные последствия (опасные для жизни состояния или наступление инвалидности) и очень редко - смертельный исход (Litovitz T.L., et al., 2001, 2002; Watson W.A., et al., 2003).

Пострадавшего следует немедленно отстранить от контакта со средством, освободить от загрязнённой одежды, создать покой и тепло, и срочно принять меры по удалению яда из организма. При случайном попадании средства в желудок пострадавшему следует немедленно выпить несколько стаканов воды или раствора марганцево-кислого калия (1:5000, 1:10000), затем вызвать рвоту, дать активированный уголь и солевое слабительное (20-25 г сульфата натрия в стакане воды). В качестве антидота при случайном отравлении применяют витамины: К1 (фитоменадион), К3 (викасол). При попадании средства на кожу необходимо промыть ее тёплой водой с мылом. При попадании средства в глаза рекомендуется обильно промыть их водой или 2% раствором пищевой соды, после чего закапать 1-2 капли 30% раствора сульфацила натрия (альбуцида).

Диагностика основывается на анамнезе описанных выше клинических симптомов, анализе крови (анемия, тромбоцитопения, гипопротейнемия, повышение щелочной фосфатазы, возможно умеренное повышение печеночных ферментов). Важное место в диагностике отравления кумаринами отводится коагулограмме, где выявляются: увеличение международного нормированного отношения (МНО), протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение уровней II, VII, IX и X факторов свертывания крови.

При проведении дифференциального диагноза между различными причинами снижения уровня прокоагулянтов II, VII, IX, X следует иметь в виду, что дефицит витамина К наблюдается при вытеснении витамина К из метаболизма факторов свертывания антикоагулянтами непрямого действия; недостаточном образовании в кишечнике и вследствие этого недостаточном поступлении в организм витамина К (К-авитаминоз при кишечном дисбактериозе медикаментозного генеза, чаще при лечении антибиотиками); при энтеропатиях с профузными поносами; нарушении всасывания витамина К из-за нарушения

поступления желчи в кишечник (механическая желтуха с ахолией); неонатальные формы, связанные с недоношенностью новорожденных и недостаточным синтезом в кишечнике витамина К; тяжелые поражения паренхимы печени (острые дистрофии, гепатиты, циррозы) (Мамаев Н.Н., Рябов С.И., 2011; Баркаган З.С., 2005; Васильев С.А., и соавт. 2012; Галстян Г.М., 2012). Однако при заболеваниях печени наблюдается депрессия не только К-зависимых факторов, но и не зависящего от витамина К фактора V, учет динамики которого облегчает разграничение печеночных и непеченочных форм геморрагического синдрома.

Терапия отравления непрямymi антикоагулянтами включает (Хенри Д.А., Уайзман Х.М., 1998; Мамаев Н.Н., Рябов С.И., 2011; Васильев С.А., и соавт. 2012; Войцеховский В.В. и соавт. 2012; Галстян Г.М., 2012):

1. Немедленное прекращение контакта с антикоагулянтом.

2. Госпитализация в отделение реанимации без одежды не менее чем на 24 часа с запретом получения передач от родственников.

3. Переливание свежзамороженной плазмы или введение концентратов факторов протромбинового комплекса (КПК). Для коррекции гемостаза рекомендуется использовать трехфакторные КПК у больных с МНО ниже – 4, у больных с большим МНО следует отдавать предпочтение четырехфакторным КПК (Makris M., van Veen J.J., 2011). При выраженном анемическом синдроме - переливание эритроцитсодержащих средств;

4. Назначение витамина К. Лучше использовать К₁ (фитоменадион), а не К₃ (викасол). Если у больного нет активного кровотечения и нет необходимости срочной коррекции МНО, методом выбора является пероральное назначение витамина К₁ в дозе 1 – 2 мг, при большом МНО пероральная доза может быть увеличена до 5 мг; для лечения массивного, угрожающего жизни кровотечения витамин К₁ следует вводить в дозе 10 – 20 мг медленно; после внутривенного введения эффект наступает через 2 – 4 часа, максимальный эффект независимо от пути введения наступает через 24 часа (Галстян Г.М., 2012; Nee R., et al., 1999; Raj G., et al., 1999; Yiu K.H., et al., 2006). Показатели коагулограммы следует проверять до их полной нормализации. Иногда на это уходят недели или месяцы. Если недоступен К₁, то можно назначить викасол.

Начало синтеза факторов свертываемости после введения препаратов витамина К варьирует от 6 до 12 часов, нормализация их содержания наступает через 3 – 5 дней, поэтому о трансфузии свежзамороженной плазмы или введения КПК, как источника факторов свертывания, забывать не стоит. Ряд авторов указывает, что в тяжелых случаях коагулопатии следует вводить препарат рекомбинантного фактора VIIa (Bruno G.R., et al., 2000; Zupancic-Salek S., et al., 2005; Logan A.C., et al., 2011).

Продолжительность поддерживающей терапии составляет для варфарина 15 дней, для РДЦ 2-го поколения или неизвестного вида – в среднем 1 месяц. Принятие решения о прекращении терапии должно быть комплексным и основываться на пробной отмене препарата по истечении 2-4 недель и учете кон-

трольных анализов свертывающей системы крови через 36-48 и 96 часов после отмены (Хенри Д.А., Уайзман Х.М., 1998).

Учитывая крайнюю редкость отравления суперварфаринами, приводим пример из собственной практики.

Больной К., 45 лет госпитализирован в Амурскую областную клиническую больницу 4.10.2011г. в связи с появлением массивных подкожных и внутрикожных гематом, кровоточивости десен, носовых кровотечений.

Из анамнеза известно, что впервые появление гематом на коже, носовых и десневых кровотечений отметил в июне 2011 года. Тогда был госпитализирован в терапевтическое отделение городской больницы, где при выполнении коагулограммы было установлено увеличение АЧТВ до 62,5 сек (при норме до 35 сек), удлинение протромбинового времени – 45,5 сек и МНО - 6. Причину коагулопатии выяснить не удалось: прием непрямых антикоагулянтов пациент категорически отрицал; патология печени, желчного пузыря и желудочно-кишечного тракта при тщательном обследовании была исключена. Был выставлен диагноз “ДВС-синдром неясной этиологии”. Получал лечение трансфузиями свежезамороженной плазмы, что быстро привело к купированию геморрагического синдрома, а впоследствии и к нормализации показателей коагулограммы. Через две недели был выписан без геморрагического синдрома.

В конце сентября 2011 г вновь отметил появление носового кровотечения. В первых числах октября поступил в стационар по причине нарастающих множественных гематом на конечностях и туловище. При тщательном расспросе категорически отрицал прием каких-либо лекарственных препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. Из перенесенных заболеваний отмечал сахарный диабет второго типа в течение последних 5 лет, по поводу которого получал протафан 10 ед утром и 10 ед вечером на фоне соответствующей диеты. При обследовании печени, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта и почек патологии не было обнаружено. В клиническом анализе крови: гемоглобин-103 г/л, эритроциты - $3,66 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты - $7,3 \cdot 10^9$ /л; тромбоциты - $250 \cdot 10^9$ /л; СОЭ –35 мм/ч; сегментоядерные - 57%, лимфоциты –30%; моноциты - 9%, эозинофилы -4%, ретикулоциты – 7%. В коагулограмме (выполненной в приемно-диагностическом отделении): АЧТВ – 62,5 сек, протромбиновое время - 45,5 сек, МНО - 9, Д-димеры – отрицательные, РФМК – 28 мг/%, фибриноген 3,5 г/л, тромбиновое время -13,3 сек, Антитромбин III -88%, протейн-С – 5,0%, агрегация тромбоцитов: АДФ - 23,9 сек, коллаген - 19,3 сек, с ристомизином 78,8 сек, фактор VIII – 200%, IX – 6,0% . Учитывая значительное снижение уровня IX фактора, пациенту был поставлен предварительный диагноз “Гемофилия В”.

В октябре 2011 года впервые был осмотрен гематологом. Состояние пациента расценено как тяжелое. В течение четырех дней рецидивировало носовое кровотечение. На коже большое количество геморрагий различных сроков давности. В левой паховой области обширная гематома, распространившаяся на левое бедро по внутренней поверхности. Обширная гематома в области ле-

вой стопы. Отмечалась длительная кровоточивость из мест инъекций. Физикальное исследование патологии не выявило.

Диагноз “Гемофилия В” был исключен, поскольку отсутствовал наследственный анамнез, пациент в молодости занимался спортом и физической работой, служил в армии, в коагулограмме кроме снижения уровня фактора IX отмечено удлинение протромбинового времени и МНО, значительное снижение уровня протеина С, что не характерно для гемофилии. Факт избиения (с учетом локализации гематом) пациент категорически отрицал.

С целью остановки рецидивирующего носового кровотечения была выполнена передняя тампонада носа. Осмотрен эндокринологом: диагноз – сахарный диабет, II тип, в стадии декомпенсации; рекомендовано - соблюдение диеты, протафан, метформин.

По данным миелограммы гемобластоз был исключен. Заключение по коагулограмме (выполненной повторно после консультации гематолога): резкое замедление I – II фаз внешнего пути свертывания; дефицит факторов протромбинового комплекса - удлинение эхитоксового времени (II фактор), лебтоксового времени (X фактор) и протромбинового времени (VII фактор), снижено количество IX фактора; процентное содержание V, VIII, XI факторов не изменено; образование протромбиназы по внутреннему пути свертывания не нарушено; конечный этап свертывания в норме; умеренная гиперфибриногенемия; активность антитромбина-III и плазминогена удовлетворительная; низкий уровень протеина С (синтез которого также зависит от витамина К). Имеет место дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания и ингибитора свертывания - протеина С.

С учетом данных коагулограммы с пациентом вновь была проведена беседа в плане диагностики возможных причин (в том числе и криминального характера) столь выраженного дефицита К-зависимых факторов. При конкретной постановке вопроса о применении крысиного яда пациент дал утвердительный ответ. Было установлено, что с марта по июнь и с июля по сентябрь 2011 г. самостоятельно, с целью борьбы с крысами у себя на складе (пациент – частный предприниматель, торговец овощами и фруктами), не соблюдая меры предосторожности, раскладывал в большом количестве крысиный яд “Щелкунчик”. К сотрудникам санитарного надзора не обращался. Пациент сообщил, что работал в закрытом помещении продуктового склада и самостоятельно раскладывал приманку для травли крыс руками, незащищенными резиновыми перчатками, а также употреблял в пищу фрукты и овощи, хранившиеся на этом складе.

Крысиный яд “Щелкунчик” – тестообразная препаративная форма, в составе которой мука высшего сорта, самое качественное масло подсолнечника с добавлением специальных ароматизаторов, делающих приманку привлекательной для грызунов. Действующее вещество в приманке “Щелкунчик” – бродифакум с концентрацией 0,005%. Он оказывает такие же эффекты, как варфарин в отношении ингибирования гамма-карбоксилирования витамин К-зависимых факторов свертывания крови и витамин К 2,3-эпоксид-редуктазы,

но в 100 раз активнее варфарина. Обладает выраженным кумулятивным и кожно-резорбтивным действием.

С учетом собранного анамнеза и данных коагулограммы коагулопатия была расценена как обусловленная дефицитом К-зависимых факторов свертывания вследствие отравления бродифакумом.

Клинический анализ крови: гемоглобин -100 г/л; эритроциты - $3,5 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты - $7,8 \cdot 10^9$ /л; тромбоциты - $250 \cdot 10^9$ /л; СОЭ –30 мм/ч; сегментоядерные - 60%, лимфоциты –30%; моноциты- 8%, эозинофилы-2%.

Биохимический анализ крови: глюкоза- 13,2 ммоль/л; билирубин: общий - 19,5 мкмоль/л, непрямо́й -16,6 мкмоль/л, прямо́й -2,9 мкмоль/л; мочеви́на- 18 ммоль/л; общий белок – 68 г/л; креатинин – 84,3ммоль/л, АСТ -18 Е/л, АЛТ-21 Е/л (норма до 40 Е/Л).

Клинический анализ мочи: без патологии.

Анализ крови на ВИЧ и RW от 05.10.11 г.: отрицательный;

Анализы крови на гепатиты В и С (ИФА и ПЦР) – отрицательные;

ЭКГ: синусовая нормокардия, ЧСС 80 в 1 мин. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Обменные изменения в миокарде.

УЗИ печени, селезенки, желчного пузыря сосудов печени и селезенки: без патологии; УЗИ почек: повышение эхогенности паренхимы, синдром «выделяющихся пирамид», уплотнение структуры синусов обеих почек.

С началом лечения свежесамороженной плазмой, 1% раствором викасола 1 мл х 3 раза в день внутривенно - геморрагический синдром купирован в течение 3-х суток. В течение месяца геморрагический синдром полностью разрешился (на фоне таблетированного приёма викасола), показатели коагулограммы нормализовались к началу второго месяца. При контрольных исследованиях коагулограммы патологии нет.

Приведенный случай представляет интерес в силу нескольких причин:

1) описано редко встречающееся отравление РДЦ средством бродифакум (непрямой антикоагулянт), содержащимся в готовой приманке «Щелкунчик», вследствие длительного контакта с крысиным ядом, обладающим кумулятивным действием;

2) в диагностике коагулопатии обусловленной воздействием РДЦ средств, которые обладают антикоагулянтными свойствами ведущая роль принадлежит тщательно собранному анамнезу и правильной интерпретации лабораторных методов исследования системы гемостаза, поскольку определение в крови суперварфаринов возможно не в каждом даже крупном медицинском центре;

3) при своевременной диагностике отравления РДЦ антикоагулянтного механизма действия и назначении адекватной терапии (свежесамороженная плазма или концентраты факторов протромбинового комплекса, препараты витамина К) прогноз в большинстве случаев благоприятный;

4) возникновение коагулопатии возможно только при нарушении рекомендуемых норм работы с РДЦ, содержащими антикоагулянты непрямого действия, поэтому тщательное соблюдение санитарно-гигиенических мер

предосторожности при их использовании практически исключает развитие отравления.

К-зависимая коагулопатия при механической желтухе

Все виды механической желтухи, как и другие нарушения поступления желчи в кишечник, ведут к резкому ослаблению или прекращению всасывания витамина К и к неуклонно прогрессирующему дефициту факторов VII, X, II и IX. Лабораторно эта депрессия начинает четко выявляться уже на 5–7 дни после полного прекращения поступления желчи в кишечник. Наклонность к кровотечениям становится заметной через 12–18 дней. Непосредственно механическая желтуха приводит к прогрессирующему поражению паренхимы печени, что на поздних этапах обуславливает дополнительное снижение уровня факторов V, VIII.

Подобная коагулопатия развивается у 7–39% больных механической желтухой (Маммен Е.Ф., 1994). Первые кровотечения возникают обычно при удлинении протромбинового времени и/или МНО в 2,5–3 раза (Маммен Е.Ф., 1994). Бывают кровоизлияния на месте инъекций, в местах расчесов кожи, носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения, кровь в моче. Возможны кровоизлияния в стенку кишечника, в брюшину, забрюшинную клетчатку, внутричерепные кровоизлияния.

Диагностика основывается на выявлении дефицита К-витаминзависимых факторов. В дальнейшем возможны присоединение дефицита остальных компонентов свертывающей системы крови, зависящих от функции печени, а также дисфункция тромбоцитов.

Лечение. Необходимы внутривенное введение достаточно больших доз препаратов витамина К и хирургическое восстановление желчеотделения в первые 3 недели желтухи. При необходимости ургентной коррекции гемокоагуляции назначают струйные трансфузии плазмы и введения концентратов протромбинового комплекса. При выраженной патологии печени и неэффективности препаратов витамина К дополнительно назначают соматотропин, который улучшает синтез факторов VII, II, X и IX.

Геморрагическая болезнь новорожденных или гипо-К-витамин-зависимая транзиторная неонатальная коагулопатия.

В течение первых 4 – 7 дней после рождения наблюдается снижение концентрации факторов свертывания в плазме. Раннее кормление молозивом может значительно смягчить эту депрессию К-витаминзависимых факторов (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012). Одну из самых главных ролей в ликвидации рассматриваемого нарушения играет заселение кишечника ребенка нормальной микрофлорой, продуцирующей витамин К (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012). Благодаря этому к концу 2-й недели жизни дефицит К-витаминзависимых факторов у большинства детей полностью устраняется (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012).

Чаще недостаточность К-витаминзависимых факторов у новорожденных не приводит к кровоточивости. Геморрагический синдром чаще имеет место при недоношенности. Болезни матери и прием ею во время беременности препаратов, способствующих К-гиповитаминозу, а также акушерская патология (асфиксия плода, травматичные роды) способствуют развитию геморрагической болезни новорожденных (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012). Она усугубляется и энтеропатией новорожденных, назначением им антибиотиков при пневмонии, сепсисе и других заболеваниях. Регистрируется данная патология у 0,25 – 0,5% новорожденных с частотой от 1:4000 до 1:2000 случаев (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012).

Типичным проявлением заболевания является геморрагический синдром, возникающий между 2-м и 5-м днями жизни и затем исчезающий в течение 2–3 дней. Наиболее распространены желудочно-кишечные кровотечения. Нередко возникают также пупочные и носовые кровотечения, множественные кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку. При несвоевременном или недостаточном лечении количество летальных исходов достигает 30%, причем почти все больные умирают в первые 2–3 дня после начала геморрагических явлений, а некоторые – в течение нескольких часов (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012). Летальный исход чаще связан с большой острой кровопотерей или с кровоизлияниями в мозг, реже – с кровотечениями во внутренние органы (почки, печень, миокард, надпочечники).

Характерные сроки развития патологического процесса, его частая связь с недоношенностью, наличие кровотечений у матери ребенка косвенно указывают на возможность развития геморрагической болезни новорожденных. Диагноз подтверждается выявлением нарушений тестах обусловленных дефицитом витамина К. Для установления правильного диагноза необходимо исключить другие виды кровоточивости, характерные для периода новорожденности: ДВС-синдром, наследственный дефицит отдельных факторов свертывания (особенно факторов V, VII и XIII, дающих выраженную кровоточивость у новорожденных), тромбоцитопении новорожденных.

Так как при гиповитаминозе К в печени страдает синтез двух физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S у новорожденных особенно высок риск сочетания геморрагического синдрома с тромбозами и ишемическими некрозами кончиков пальцев, ушей, кожи живота, груди и других мест (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012). Поэтому к внутривенным введениям КПК следует прибегать лишь по особым показаниям, поскольку они легко провоцируют у новорожденных опасные для жизни диссеминированное внутрисосудистое свертывание и тромбозы. В данной ситуации лучше использовать КПК содержащие наряду с II, VII, IX, X факторами и протеин С, препятствующий развитию тромбозов (например Протромплекс 600). В связи с тем, что данная патология зачастую имеет стремительное прогрессирование болезни, терапия должна иметь немедленный эффект. Это достигается переливанием свежезамороженной плазмы в дозе 10 – 15 мл/кг.

Одновременно внутривенно вводят препараты витамина К. Однако из-за высокого риска развития тромбозов в данной ситуации не следует назначать очень высокие дозы препаратов витамина К (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012). Профилактическая доза викасола не должна превышать 1 мг в день; лечебная его доза 3 – 5 мг в сутки, обязательно в комбинации с СЗП.

Коагулопатия обусловленная кишечным дисбактериозом, энтеропатией

Тяжелые и затяжные энтериты и энтеропатии могут вести к К-витаминной недостаточности и нарушению синтеза факторов VII, X, II и IX. В большинстве случаев этот дефицит не достигает критического уровня и остается субклиническим, реже у детей в возрасте до 3 лет возникает геморрагический синдром. Аналогичные нарушения наблюдаются при кишечном дисбактериозе, вызванном приемом внутрь антибиотиков, уничтожающих нормальную микрофлору кишечника; особенно неблагоприятно влияние препаратов тетрациклинового ряда и левомицетина (хлорамфеникола).

В большинстве случаев у больных на коже появляются мелкие кровоизлияния, возникают носовые, десневые и кишечные кровотечения. Кишечные кровотечения долго могут быть скрытыми, проявляясь только нарастающей анемизацией больного. Диагностика этой коагулопатии проводится по тем же принципам, что и при других формах дефицита ватамина К.

Основной метод лечения – внутривенное или внутримышечное введение препаратов витамина К, отмена антибиотиков и других антибактериальных препаратов, назначение ферментных и бактериальных препаратов. В наиболее тяжелых случаях, сопровождающихся энтеропатической гипопротеинемией, применяют переливание плазмы, введения альбумина и электролитных растворов. При тяжелом геморрагическом синдроме, который в данной ситуации встречается крайне редко используют концентраты протромбинового комплекса.

Концентраты протромбинового комплекса

Исходно концентраты протромбинового комплекса (КПК) были созданы как источник FII и использовались в 1970 – 1980-х годах для лечения больных гемофилией В. В зависимости от состава различают исторически более старые трехфакторные КПК, в состав которых входят FII, FIX, FX, и четырехфакторные КПК, содержащие, кроме уже названных, еще и FVII (Kalina U., et al., 2008). Однако КПК для лечения больных гемофилией В оказались менее эффективными, чем концентрат FII, и в настоящее время для лечения этой категории больных КПК почти не используют.

КПК получают из больших пулов плазмы с помощью ионообменной хроматографии. Материалом, используемым для его выделения, обычно является супернатант, остающийся после осаждения криопреципитата, или супернатант плазмы с удаленным из него антитромбином и FXI. С помощью сильных ионообменников получают четырехфакторные КПК, с помощью слабых ионообменников – трехфакторные КПК.

Важной проблемой при изготовлении препаратов из плазмы крови остается обеспечение их вирусной безопасности (Yuan S., et al., 2007). Вирусная безопасность КПК достигается отбором доноров, скринингом индивидуальных донорских образцов и пулов плазмы с целью выявления специфических маркеров инфекции, а также использованием при производстве эффективных процессов инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, при применении лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, передача инфекционного агента не может быть полностью исключена. Это также применимо к неизвестным или новым вирусам и другим патогенным возбудителям. Принимаемые меры считаются эффективными в отношении оболочечных вирусов, таких как ВИЧ-1/2, вирусов гепатитов В и С и безоболочечного вируса гепатита А. Применяемые технологии удаления/инактивации могут быть недостаточно эффективны в отношении некоторых безоболочечных вирусов, таких, например, как парвовирус В19.

Другая немаловажная проблема при использовании КПК – это тромбогенность. Изначально КПК, предназначенные для лечения больных гемофилией В, были весьма тромбогенны (Hellstern P., et al., 1997; Kohler M., 1999; Josik D., et al., 2007). Можно выделить 3 группы факторов риска тромботических осложнений при использовании КПК: обусловленные состоянием пациента, проводимой сопутствующей терапией, обусловленные самими КПК (Demeyere R., et al. 2010; Lee S.B., et al. 2006). Риск тромботических осложнений после применения КПК может быть снижен назначением больному гепарина или концентрата антитромбина III. В современных КПК снижено по сравнению с другими факторами содержание FII. Уменьшает тромбогенность современных КПК и добавление в их состав антикоагулянтов. Показано, что добавление в состав КПК гепарина и антитромбина позволяет полностью нейтрализовать потенциальный тромбогенный эффект, вызываемый генерацией FIIa и FXa (Pabinger I., 2010; Takeyama M., et al., 2007). По другим данным, число тромботических осложнений после применения современных КПК составило всего 7 (1,4%) на 506 случаев их применения (Marietta M., et al., 2011).

При применении концентратов факторов протромбинового комплекса существует риск развития реакций повышенной чувствительности, включая анафилактические реакции и анафилактический шок. При проведении заместительной терапии концентратом факторов протромбинового комплекса возможна выработка циркулирующих антител, ингибирующих один или несколько факторов свертывания. Появление ингибиторов выражается в виде недостаточного клинического ответа.

Дискутируется вопрос, какие КПК лучше использовать – трехфакторные (Prothrombinex HT, Bebulin, Preconativ) или четырехфакторные (Prothromplex® 600, Beriplex®, Kaskadil®, Octaplex®, Cofact®). Для коррекции гемостаза у больных с МНО ниже – 4, рекомендуется использовать трехфакторные КПК, у больных с большим МНО следует отдавать предпочтение четырехфакторным КПК (Makris M., van Veen J.J., 2011).

Существуют различные схемы назначения КПК при дефиците витамин К-зависимых факторов.

1. С помощью протромбина по Квику. Протромбиновый индекс и активность протромбина по Квику могут совпадать друг с другом в области нормальных значений, однако расходятся в зоне низких значений. Формула расчета дозы КПК с использованием протромбина по Квику:

$(\text{ПК целевой} - \text{ПК исходный}) \times \text{масса тела (кг)} = \text{Доза КПК (МЕ)}$, где ПК — протромбин по Квику, %.

Например, если у больного массой тела 70 кг и протромбином по Квику 15% необходимо достичь протромбин по Квику 50%, доза КПК составит: $(50\% - 15\%) \times 70 \text{ кг} = 2450 \text{ МЕ}$.

2. Расчет дозы можно провести по МНО, пересчитанному в процент протромбинового комплекса. «Процентный» метод основан на допущении (Osterman H., et al., 2007), что 1 мл нормальной плазмы содержит 1 ед. каждого из коагуляционных факторов, и что протромбиновый комплекс, выраженный в % от нормальной плазмы, соответствует среднему уровню витамин К-зависимых факторов свертывания крови (Hellestern P., et al., 1999).

Для расчета дозы КПК целевое и имеющееся у больного МНО пересчитывается в % протромбинового комплекса (ПК), и доза препарата рассчитывается по формуле: $(\text{ПК целевой} - \text{ПК исходный}) \times \text{масса тела (кг)}$, где доза КПК (МЕ), где ПК — протромбиновый комплекс, %. Например, если у больного массой тела 80 кг МНО 7 и надо достичь МНО 1,5, то доза КПК составит: $(40\% - 5\%) \times 80 \text{ кг} = 2800 \text{ МЕ}$.

Метод расчета дозы КПК с учетом исходного МНО и массы тела больного. При таком подходе полная реверсия действия варфарина достигается в 83% случаев (Holland L., et al., 2009). В большинстве случаев независимо от величины МНО купировать геморрагический синдром помогает доза 30 МЕ/кг массы тела. У пожилых больных часто бывает достаточной доза 500 МЕ КПК (Imberti D., et al., 2009). В то же время показано, что лечение, проводимое с применением индивидуально рассчитанной дозы, более эффективно, чем с помощью стандартной дозы (Pabinger I., et al., 2010).

При назначении КПК пациентам с изолированным дефицитом одного из факторов протромбинового комплекса дозы рассчитывают для каждого пациента индивидуально, интервалы между введениями устанавливают в зависимости от значения периода полувыведения дефицитного фактора.

Формулы расчета необходимой дозы

FII: доза (МЕ) = масса тела (кг) x желаемое повышение фактора (%) x 0,5;

FVII: доза (МЕ) = масса тела (кг) x желаемое повышение фактора (%) x 0,6;

FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) x желаемое повышение фактора (%) x 1,2;

FX: доза (МЕ) = масса тела (кг) x желаемое повышение фактора (%) x 0,6.

Современным КПК, наиболее активно использующимся в настоящее время в России, является **Протромплекс 600**. Он содержит факторы свертывания крови II (600 МЕ), VII (500 МЕ), IX (600 МЕ), X (600 МЕ), протеин С (не менее 400 МЕ). Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат - 80 мг, натрия

хлорид - 160 мг, гепарин натрия - не более 0.5 МЕ гепарина/МЕ фактора IX, антитромбин III - от 15 до 30 МЕ.

Разовую дозу и частоту введения устанавливают индивидуально с учетом исходных показателей системы свертывания, локализации и выраженности кровотечения, клинического состояния пациента. При назначении пациентам с приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса, в частности, для лечения и профилактики кровотечений при передозировке не прямых антикоагулянтов - антагонистов витамина К, при расчете дозы следует ориентироваться на значение либо протромбина по Квику, либо МНО в зависимости от того, какой показатель определяет лаборатория. Если ориентироваться на значение протромбина по Квику, то следует исходить из допущения, что 1 МЕ препарата на 1 кг массы тела повышает значение протромбина примерно на 1%. Если же учитывать исходное значение МНО, то расчет дозы проводят следующим образом (таблица 14).

Целью лечения является достижение значения МНО 1,0 - 1,2; иногда до 1.5, в зависимости от клинической ситуации. Вопрос о введении повторной дозы препарата следует решать индивидуально с учетом динамики клинического состояния пациента, сопутствующей терапии и достигнутого значения МНО.

При назначении пациентам с врожденным изолированным дефицитом одного из факторов протромбинового комплекса разовую дозу рассчитывают для каждого пациента индивидуально (см. формулы расчета необходимой дозы), а интервалы между введениями устанавливают в зависимости от значения $T_{1/2}$ дефицитного фактора. При в/в введении препарата происходит повышение концентрации в плазме крови всех четырех факторов свертывания, зависящее от величины введенной дозы. В ходе последующего потребления концентрации факторов в плазме постепенно снижаются. Самый короткий $T_{1/2}$ имеет фактор II - 40-60 ч, $T_{1/2}$ фактора VII - 3-5 ч, фактора IX - 16-30 ч, фактора X - 30-60 ч.

При применении данного концентрата факторов протромбинового комплекса осложнения, описанные выше, встречаются крайне редко (Fraser T.A., et al., 2006).

Таблица 14.

Расчет дозы протромплекса

Исходное значение МНО	Разовая доза препарата из расчета на 1 кг массы тела
2.0-3.9	25 МЕ/кг
4.0-5.9	35 МЕ/кг
≥ 6.0	50 МЕ/кг

Коагулопатия при заболеваниях печени

Коагулопатия при заболеваниях печени возникает в результате множественных нарушений гемостаза. На фоне внутрипеченочного холестаза ухуд-

шается утилизация витамина К, снижается синтез витамин-К-зависимых факторов (II, VII, IX и X), и не зависящих от витамина К факторов – V, XI, XII, XIII, фибриногена. Наблюдается хроническая активация свертывания и фибринолиза. Развивается дисфункция тромбоцитов и снижение их числа. Ускоряется фибринолиз за счет повышенного уровня тканевого активатора плазминогена и снижения содержания ингибиторов активатора плазминогена и $\alpha 2$ -антиплазмина. При тяжелом поражении гепатоцитов некротизированными клетками выделяется тканевой фактор, ФНО, ИЛ-1, эндотоксины. В результате этих процессов образуется тромбин и плазмин в микроциркуляторном русле, способствуя развитию тяжелого нарушения гемостаза – ДВС-синдрома.

Лабораторные показатели: пролонгировано ПВ, несколько увеличено АПТВ, снижены тромбоциты, низкий уровень фибриногена, высокий уровень ПДФ. Уменьшено содержание витамин-К-зависимых факторов и факторов V, XI, XII, XIII, фибриногена. Уровень плазминогена снижен, АТ-III, протеин С, протеин S, $\alpha 2$ -антиплазмин снижен, ингибитор активатора плазминогена и $\alpha 2$ -макроглобулин повышены.

Необходимо отметить, что у подавляющего большинства пациентов коагулопатия развивается на фоне развернутой клинической картины гепатита, цирроза или другого поражения печени. Поэтому тщательное клиническое обследование пациента уже позволит правильно определить характер коагулопатии и назначить необходимый комплекс лабораторных исследований.

Лечение коагулопатии при патологии печени.

1. Коррекция дефицита витамина К.
2. введение СЗП (6 – 8 доз), при массивном кровотечении каждые 6 – 12 часов;
3. введение тромбомассы,
4. концентратов АТ - III,
5. десмопрессина при нарушенной функции тромбоцитов.
6. С целью купирования острой печеночной недостаточности назначаются глюкокортикоиды, гепатопротекторы, иммуноглобулины.
7. Введение концентратов протромбинового комплекса не желательно и опасно, т.к. они могут усугубить ДВС-синдром и вызвать тромбоцитопенические осложнения (Баркаган З.С., 2005).

Передозировка прямых антикоагулянтов

Антикоагулянты прямого действия – лекарственные препараты, непосредственно влияющие на факторы свертывания крови в сосудистом русле: гепарин; низкомолекулярные гепарины – эноксапарин-натрий (клексан), надропарин кальций (фраксипарин), дельтапарин натрий (фрагмин) и др.; гепариноиды.

Гепарин введен в медицинскую практику в 30-40 годах XX ст. Он содержится в печени, легких, селезенке, мышцах и др. Получают его из легких круп-

ного рогатого скота и слизистой оболочки кишок свиней. Впервые в чистом виде гепарин выделен в 1922 г. из печени (hepar – отсюда получил свое название).

Главная опасность при применении антикоагулянтов прямого действия – кровотечения, особенно при почечной недостаточности, в связи с передозировкой. Это прежде всего гематурия, гемартрозы, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки), при внутримышечных инъекциях и введении под кожу – гематомы. Возможны аллергические реакции в виде крапивницы, затрудненного дыхания, отека слизистой оболочки носа. Иногда возникает иммунная тромбоцитопения в связи с тем, что на гепарин влияет антигепариновый фактор тромбоцитов (фактор IV), образуя комплекс гепарин-фактор IV, что может вызвать гепариновую иммунную тромбоцитопению вследствие образования антител к этому комплексу (наиболее опасная форма тромбоза). Это может привести к внутрисосудистому свертыванию крови с появлением артериальных и венозных тромбов, состоящих преимущественно из тромбоцитов, лейкоцитов с низким содержанием фибрина. Во время лечения гепарином необходимо каждые два дня подсчитывать количество тромбоцитов. Один из нежелательных эффектов гепарина – истощение АТ-III в случае длительного применения его в больших дозах, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Важно определение эффективной терапевтической дозы, ибо колебания его концентрации, особенно ниже терапевтической дозы, сопровождаются большим риском тромбоэмбологеморрагических осложнений. Длительное использование гепарина (более 1 мес.) может осложниться развитием остеопороза и переломами костей, особенно у больных пожилого возраста.

Геморрагический синдром при лечении гепарином возникает гораздо реже и бывает, как правило, значительно легче, чем при лечении антикоагулянтами непрямого действия. Это объясняется тем, что гепарин не нарушает синтез факторов свертывания, а лишь блокирует их активированные формы, действует кратковременно и быстро выводится из кровотока. Серьезную опасность этот препарат представляет у больных с имеющимся, хотя, может быть, и невыявленным, кровотечением или при других процессах (сосудистых, деструктивных), легко осложняющихся кровотечениями. Например, он может спровоцировать обильное кровотечение при язвенной болезни, эрозивном гастрите, острых эрозиях и язвах. Достаточно часто применение гепарина провоцирует легочные кровотечения у больных с бронхоэктазами, в случае застоя в малом круге кровообращения, кровотечения из вен пищевода при циррозе печени, кровоизлияния в мозг у больных гипертонической болезнью (Чарная М.А., Морозов Ю.А., 2009). Обширные и множественные кровоизлияния наблюдаются в основном при очень значительной передозировке гепарина либо при вторичном снижении у больного количества тромбоцитов в крови.

При передозировке гепарина необходимо ввести внутривенно его антагонист – протамина сульфат до 5 мл 1 %-го раствора очень медленно под контролем пробы на скорость свертывания крови, он взаимодействует с гепарином с

образованием неактивного стабильного комплекса. На каждые 100 ЕД гепарина, которые необходимо нейтрализовать, вводят 1 мг протамина сульфата.

Низкомолекулярные гепарины характеризуются высокой антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Высокая антитромботическая активность НМГ сочетается с меньшей частотой геморрагических осложнений, поскольку их активность обусловлена высокой анти-Ха активностью (90 – 1352 МЕ-мг⁻¹) и низкой анти-Ха активностью (25 – 302 МЕ-мг⁻¹) (Brenner В., et al., 2000).

Нарушения гемостаза при лечении препаратами фибринолитического и дефибринирующего действия

Тромболитическая терапия в прошлом чаще проводилась препаратами фибринолизина в сочетании с гепарином, в дальнейшем – активаторами фибринолиза. Фибринолитики могут вызывать выраженную гипофибриногемию, накопление в плазме продуктов фибринолиза, обладающих антикоагулянтным и дезагрегационным свойством, а также снижение уровня фактора V. Одновременно исчерпывается и запас плазминогена в крови. При лечении фибринолитиками предрасположенность к кровотечениям может быстро перейти в тромбофилическое состояние, в связи с чем важны как правильная тактика применения этих препаратов, так и адекватный лабораторный контроль за системой гемостаза. Ориентиром служит содержание в плазме фибриногена, продуктов его деградации, растворимых фибрин-мономерных комплексов и плазминогена. Кровоточивость возникает на высоте действия препаратов, тромбозы формируются позже. В процессе лечения не рекомендуется снижать уровень фибриногена в плазме ниже 0,5 г/л и увеличивать коагуляционные показатели более чем в 3 раза. После прекращения введения препаратов содержание в плазме фибриногена быстро возрастает. При достижении уровня 1,5 г/л уже возможны тромбозы. В этот период показано дополнительное введение гепарина с внутривенными вливаниями плазмы для замещения плазминогена. Такие трансфузии предотвращают и лечат геморрагические осложнения фибринолитической терапии. Препараты дефибринирующего действия (анкрод, арвин) вызывают глубокую гипофибриногемию (снижение уровня фибриногена в крови). Кровоточивость при их применении редко бывает значительной, она купируется внутривенным введением фибриногена или плазмы.

ГЛАВА V. СИНДРОМЫ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдромы) являются очень важной проблемой современной медицины. ДВС-синдромы осложняют течение многих заболеваний и часто определяют их прогноз. С ДВС-синдромами связан патогенез сепсиса и пневмонии, в последние годы обнаружена связь между внутрисосудистой коагуляцией и метастазированием опухолей, ДВС осложняет преэклампсию и является ведущей причиной смерти женщин в родах. З.С. Баркаган (2005) выделяет следующие причины развития ДВС-синдромов:

1. Все терминальные состояния и разновидности шока – травматический, ожоговый, септический, кардиогенный, анафилактический и т.д.

2. Все острые инфекционно-септические заболевания, независимо от входных ворот инфекции, видовой принадлежности возбудителей (бактериемии, вирусемии, микст-инфекции) и органной локализации процесса. С инфекционно-септическими формами связано большинство острых и подострых ДВС-синдромов, возникающих во время беременности, в родах и в послеоперационном периоде.

3. Тяжелые травмы, включая синдром длительного сдавления, травматические хирургические вмешательства, особенно при операциях на паренхиматозных органах, онкологических вмешательствах, при использовании аппаратов искусственного кровообращения, при вмешательстве на сердце и сосудах. Опасность развития ДВС-синдрома еще более возрастает во всех случаях нестабильной гемодинамики и проведения реанимационных мероприятий.

4. При острой массивной кровопотере, которая сама по себе часто является признаком уже текущего ДВС – синдрома, также при необоснованных массивных гемотрансфузиях.

5. Все виды острого внутрисосудистого гемолиза, в том числе при трансфузиях несовместимой и инфицированной крови, «кризовых» гемолитических анемиях, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и др.

6. При ряде форм акушерской патологии – эмболии околоплодными водами, особенно инфицированными, преждевременной отслойке плаценты, внутриутробной гибели плода при длительной его ретенции в матке, при тяжелых поздних токсикозах (эклампсии). Во многих случаях такой патологии ДВС – синдром связан с инфицированием плаценты и околоплодных вод, фоновыми инфекционными заболеваниями.

7. Острые массивные деструкции органов и тканей закономерно ведут к развитию ДВС – синдрома (деструктивные заболевания легких, острые панкреатиты, тяжелые гепатиты, дистрофия печени, термические и химические ожоги, синдром длительного сдавления и т.д.).

8. Отравления гемокоагуляционными змеиными ядами.

Основные звенья патогенеза ДВС-синдромов (рис. 35)

1. Начальная активация гемокоагуляционного каскада и тромбоцитов эндогенными факторами: тканевым тромбопластином, лейкоцитарными протеазами, продуктами распада тканей, опухолевыми прокоагулянтами;
2. персистирующая тромбинемия с повышением уровня ее маркеров в крови (РФМК и D-димеров);
3. истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина III, протеина С, плазминогена и повышением уровня тромбомодулина в плазме крови;
4. системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала;
5. образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник (субсиндром полиорганной недостаточности) с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них);
6. активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции;
7. потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения (и - патия) потребления, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома);
8. нарушение барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника с трансформацией асептического ДВС-синдрома в септический; вторичная тяжелая эндогенная интоксикация.

Классификация ДВС – синдромов (В.Г. Лычев, 1985, 2001):

1. По течению:
 - острое
 - подострое
 - хроническое
 - рецидивирующее
 - молниеносное
 - латентное
 2. По форме:
 - декомпенсированная
 - субкомпенсированная
 - компенсированная
 - «сверхкомпенсированная»
 - генерализованная
 - преимущественно локальная (органная)
 3. По этиологии – септический, акушерский, травматический, иммунокомплексный и т.д.
- Четыре стадии (или фазы) ДВС - синдрома :
- гиперкоагуляции

- нормокоагуляции
- гипокоагуляции
- исхода

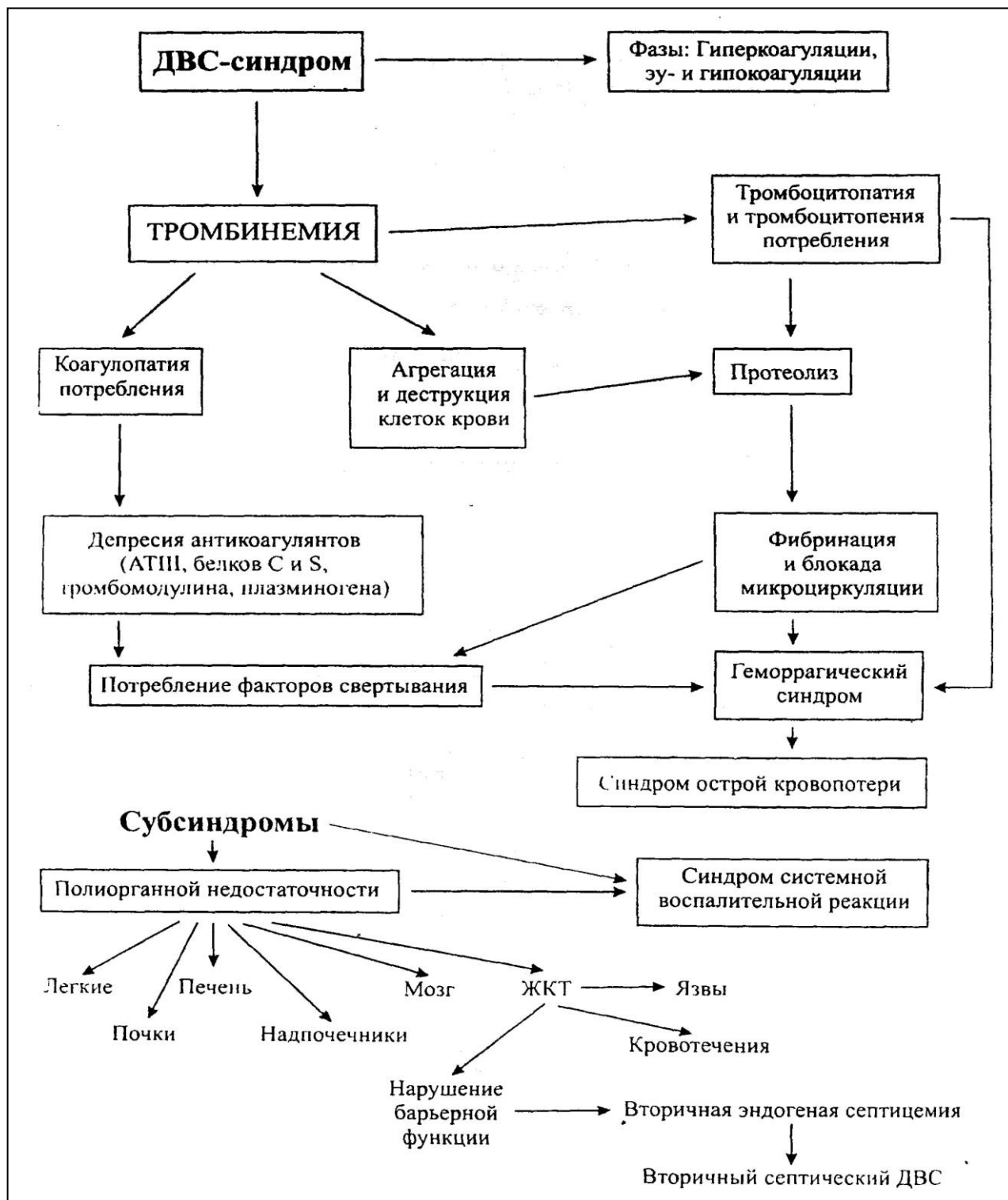


Рис. 35. Схема патогенеза ДВС-синдрома (З.С. Баркаган, 2005).

В.Г. Лычев (1985, 2001) указывает на необходимость выделения клинко-патогенетических вариантов ДВС – синдромов:

- выраженная активация фибринолиза, преобладание его над свертыванием крови и клиническая манифестация геморрагического синдрома;
- депрессия фибринолиза на фоне выраженной активации свертывания крови с развитием клинической симптоматики тромбозов и тромбоэмболий;
- острые дисфункции внутренних органов на фоне умеренных геморрагий при активации свертывания крови и истощении противосвертывающих механизмов;
- иницирующая активация клеточного гемостаза, секвестрация крови на периферии с блокадой микроциркуляции, снижением объема циркулирующей крови и артериального давления без признаков существенной кровопотери;
- иницирующая активация системы гемостаза иммунными комплексами, криоглобулинами, токсинами с развитием капиллярпатий, микроваскулярных тромбгеморрагий, некрозов кожи и т.п., на фоне малой кровоточивости.

Клиника ДВС - синдрома

Клинические проявления острого и подострого ДВС – синдромов складываются из симптомов основного заболевания или воздействий, послуживших причиной его развития, и признаков гемокоагуляционного или смешанного шоков, нарушений гемостаза, расстройств дыхания и кровообращения, угнетения центральной нервной системы, дистрофии и дисфункции органов – мишеней (Баркаган З.С., 2005; Воробьев П.А., 2004).

Гиперкоагуляционная фаза кратковременна и, к сожалению, часто просматривается врачами. В эту фазу больные адинамичны, вялы. Отмечаются быстрая эмоциональная истощаемость, мышечная слабость. Снижена сила в верхних и нижних конечностях. При аускультации сердца отмечается укороченные систолы. Имеют место увеличение печени, вздутие живота, отсутствие перистальтики кишечника. В легких могут отмечаться клинические и рентгенологические проявления респираторного дистресс-синдрома. Уже в фазе гиперкоагуляции может развиваться анурия. Таким образом, в этой стадии имеет место полиорганная недостаточность, обусловленная свертыванием крови во всем организме. Если у пациента в гиперкоагуляционную фазу ДВС – синдрома взять кровь в пробирку, она свернется быстро, но ретракции сгустка не будет, образовавшийся сгусток будет занимать почти весь объем взятой крови в пробирке.

В фазу гипокоагуляции присоединяется выраженный геморрагический синдром – обширные подкожные, межмышечные гематомы, желудочно-кишечные, почечные, маточные и другие кровотечения. Если в эту фазу взять кровь в пробирку, она не свернется в течение длительного времени.

З.С. Баркаган (2005) отмечает: учет фаз ДВС – синдрома по данным коагулограммы имеет весьма относительное клиническое значение, в силу того, что фаза гиперкоагуляции очень кратковременна, в последующих фазах, когда начинает преобладать гипокоагуляция, продолжает нарастать микротромбирование сосудов в органах – мишенях, а лечение ДВС – синдрома однотипно на всем его протяжении и не синхронизируется с фазами процесса.

Одним из основных проявлений данной патологии служит полиорганная недостаточность. Это обусловлено нарушениями микроциркуляции, которые

развиваются вследствие микротромбирования в токе крови и оседанием этих сгустков в мелких кровеносных сосудах. В результате запустевает периферический кровоток, нарушается оксигенация тканей, нарушаются функции внутренних органов. В первую очередь страдают органы, наиболее зависимые от притока крови с кислородом. Наблюдаются нарушение функции почек – острая почечная недостаточность, печени – тяжелая желтуха со снижением белково-синтетической функции, легких – респираторный дистресс-синдром. Развивается полигландулярная недостаточность. Поражаются слизистые оболочки с развитием острых эрозий, язв и т.д.

Основным механизмом развития шока при ДВС – синдроме является вначале рост периферического сопротивления, а затем его резкое падение за счет сброса крови по артериально-венулярным шунтам (Воробьев П.А., 2004).

Кровоточивость при ДВС – синдроме носит смешанный гематомно-микроциркуляторный характер. Геморрагический синдром значительно выражен, отмечаются носовые, десневые кровотечения, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, маточные, почечные кровотечения. Имеют место обширные подкожные и внутрикожные кровоизлияния (Рис. 36, см. цветную вкладку). Кровоточат все слизистые оболочки (Рис. 37, см. цветную вкладку). Характерны длительные кровотечения из мест инъекций. Отмечаются значительные кровоизлияния в местах венепункций. Могут кровоточить даже старые, сделанные несколько дней назад проколы. П.А. Воробьев (2004) подчеркивает важную особенность геморрагического синдрома при данной патологии – обширные гематомы ягодиц с последующим нагноением всегда являются следствием ДВС – синдрома, а не «грязной иголки» как часто считают «ревнителю чистоты». При хирургических вмешательствах кровоточит вся раневая поверхность, наложение лигатур на «кровооточащие сосуды» не дает результата. Тяжелые осложнения ДВС - синдрома – кровоизлияния во внутренние органы. Смерть в большинстве случаев наступает от кровоизлияния в мозг.

При ДВС – синдроме нарушается репарация тканей. Причинами развития анемического синдрома являются повышенная кровоточивость и внутрисосудистый гемолиз. При ДВС - синдромах всегда имеет место развитие генерализованной инфекции. Микротромбы, с одной стороны, создают условия для размножения флоры, с другой стороны, микрофлора, выделяя активаторы свертывания крови, создает вокруг себя тромботическое окружение, в котором перестают работать факторы гуморального и клеточного иммунитета. Поэтому все тяжелые состояния всегда сопровождаются развитием сепсиса (Воробьев П.А., 2004).

Диагностика ДВС - синдромов

Ведущая роль в диагностике ДВС - синдрома принадлежит клиницисту. Распознавание острого и подострого ДВС - синдромов облегчается тем, что при ряде видов патологии (шок, сепсис, ожоговая болезнь, акушерская патология, массивная кровопотеря, острый промиелоцитарный лейкоз и т.д.) он является единственно возможной формой нарушения гемостаза. Главным принципом

распознавания ДВС - синдрома является ситуационная диагностика, играющая решающую роль в его выявлении.

Лабораторная диагностика ДВС - синдрома строится на выявлении следующих важных признаков: 1) обнаружение свидетелей внутрисосудистого тромбообразования, 2) определение глубины синдрома потребления, 3) определение тестов, направленных на оптимизацию терапии (Воробьев П.А., 2004).

К «свидетелям» тромбообразования П.А. Воробьев относит следующие тесты: 1) определение уровня растворимых фибрин – мономеров и продуктов деградации фибрина (этаноловый, протаминасульфатный тесты, определение D- димеров); 2) снижение уровня тромбоцитов (тромбоцитопения потребления); 3) повышение уровня тромбоцитарных факторов в крови (3, 4 пластиночные факторы); 4) обнаружение феномена «фрагментации эритроцитов» в результате внутрисосудистого механического гемолиза нитями фибрина (число фрагментированных эритроцитов, которые легко определяются в мазке крови, в тяжелых случаях может достигать 100%).

Определение глубины синдрома потребления: 1) снижение уровня тромбоцитов, 2) снижение уровня антитромбина – III, критическим для появления синдрома гепаринорезистентности является уровень в 60% от нормы и ниже, 3) снижение уровня плазминогена.

Тесты, направленные на оптимизацию терапии, позволяющие оценить выраженность потребления тех или иных факторов и подобрать комбинацию лекарственных средств, объем заместительной терапии или обосновать необходимость плазмообмена:

- уровень антитромбина – III;
- уровень плазминогена;
- уровень растворимых комплексов фибрин – мономеров и продуктов деградации фибрина;
- агрегация тромбоцитов;
- уровень фактора Виллбранда.

Профилактика ДВС - синдромов

1. Снижение травматизации пациентов при хирургических и акушерских вмешательствах.
2. Быстрое и полное устранение болевого синдрома, шока и других факторов, вызывающих развитие ДВС - синдрома.
3. По возможности, исключение всех воздействий, которые провоцируют поступление из тканей в кровь большого количества тканевого тромбопластина (выделение тупым путем из спаек органов во время операции, массаж матки при ее послеродовой атонии, ручное отделение плаценты и т.д.)
4. Необходимо избегать неоправданных массивных гемотрансфузий, т.к. такие трансфузии могут провоцировать развитие ДВС - синдрома, вызывая сладж и блокаду микроциркуляции в органах.
5. Следует избегать продолжительной ишемизации пораженных частей тела или органов.

Лечение ДВС – синдрома

1. Необходим тщательный поиск этиологических факторов развития ДВС – синдрома. По возможности «удаление» причинного фактора.
2. Устранение воздействий, которые могут поддерживать и усугублять ДВС – синдром.
3. Более раннее введение свежезамороженной плазмы в достаточном количестве. Объем переливаемой плазмы в фазе гиперкоагуляции не менее 1 литра, в фазе гипокоагуляции до 2 литров сутки (при необходимости, под контролем центрального венозного давления, после проведения плазмафереза, возможно введение большего объема плазмы). После согревания плазмы до 36 – 37°C необходимо ее быстрое внутривенное введение.
4. Одновременно со свежезамороженной плазмой начинается введение гепарина по 15 – 20 тыс. ед. в сутки вместе с плазмой на ранних этапах острого и подострого ДВС – синдромов и по 10 – 15 тыс. ед. во второй и третьей фазах процесса. Вместо гепарина могут применяться низкомолекулярные гепарины – фраксипарин, клексан, фраксипарин подкожно 4000 – 6000 анти Ха ед. в сутки.
5. При лечении ДВС – синдрома крайне не желательны трансфузии эритроцитной массы и тем более нативной донорской крови, поскольку при этом усиливается тромботический процесс и блокада микроциркуляции в органах.
6. При острой почечной недостаточности лучший эффект дает капельное введение допамина (0,05 % раствор на 5% глюкозе) со скоростью 5 – 10 капель в минуту (суточная доза 200 – 400 мг) с одновременной стимуляцией диуреза лазиксом по 40 – 80 мг. При недостаточном эффекте прибегают к этапному плазмаферезу, а затем при сохраняющейся анурии к гемодиализу (Баркаган З.С., 2005; Воробьев П.А., 2000)
7. При ДВС, обусловленном синдромом длительного сдавления, важное место занимает плазмаферез (Воробьев П.А., 2004).
8. На поздних стадиях острого и подострого ДВС – синдромов, важное значение имеет замещение тромбоцитов трансфузиями по 4 – 5 доз тромбоконцентрата в сутки.
9. На поздних стадиях острого и подострого ДВС – синдромов и при наличии синдрома реинфузии проводится внутривенное введение больших доз антипротеаз – контрикала по 50 – 100 тыс. ед. и более (суточная доза до 500 тыс. ед.).

ГЛАВА VI. ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Патогенез кровоточивости при гемобластозах весьма разнообразен. Наиболее частыми патогенетическими факторами считаются (Баркаган З.С., 2007):

1. эндотелиоз;
2. нарушение тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопении, тромбоцитозы, тромбоцитопатии);
3. ДВС-синдром;
4. изменение реологических свойств крови;
5. приобретенный синдром Виллебранда;
6. веноокклюзионный синдром

Эндотелиоз. При миелопролиферативных заболеваниях, в том числе при острых миелобластном лейкозе, миеломоноцитарном лейкозе, полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и мегакариоцитарном лейкозе, имеется неполноценность стенок кровеносных сосудов и эндотелия. С этой неполноценностью, а также с дефицитом и/или дисфункцией тромбоцитов связывают повышенную ломкость микрососудов, выявляемую манжетной пробой Кончаловского и баночной пробой, и свойственную многим видам лейкозов петехиально-пятнистую кровоточивость, носовые и десневые кровотечения, меноррагии и другие виды кровоточивости микроциркуляторного типа. Такие проявления чаще всего сопутствуют тромбоцитопении или качественной неполноценности тромбоцитов и нарушениям ангиотрофической функции кровяных пластинок. Нарушения ангиотрофической функции тромбоцитов ведут к дистрофии эндотелиальных клеток и прохождению сквозь них эритроцитов (диапедезная кровоточивость), к легкому отторжению этих клеток в кровь. Баночная проба Вальдмана документирует эту неполноценность эндотелия. Неполноценность эндотелия и микроциркуляторная кровоточивость свойственны не только тромбоцитопениям, но и гипертромбоцитозам, что в современной литературе обозначается как «тромбоцитемический парадокс» (Баркаган З.С., 2005).

Эндотелий обладает высокой чувствительностью к лейкоцитарным протеазам, адгезии лейкоцитов и некоторых видов бластов к сосудистой стенке, которые усилены у больных острыми лейкозами. Это ведет к развитию так называемого синдрома лейкостаза, повреждению эндотелия лейкоцитарными протеазами, цитокинами, фактором некроза опухоли, эндотоксинами. При миелопролиферативных заболеваниях эндотелиоз усугубляется стазом крови и гипоксией, что характерно для полицитемии и тромбоцитемии. Высококочувствителен эндотелий к действию ряда цитостатиков и к лучевой терапии. Все эти повреждающие эндотелиальные клетки воздействия присущи многим онкогематологическим заболеваниям, связаны с изменениями клеточного состава и реологических свойств крови, а также развитием ряда вторичных осложнений

(инфекционно-токсический ДВС синдром и др). Характерно, что ко многим из этих повреждающих воздействий эндотелий более чувствителен, чем кроветворный аппарат. Рецепторный аппарат эндотелия взаимодействует и с ростовыми факторами тромбоцитов и лейкоцитов (особенно макрофагов), из-за чего нарушаются контрактильность кровеносных сосудов, образование в эндотелии релаксирующих и контрактильных факторов, пролиферация гладкомышечных клеток. Одновременно может нарушаться взаимодействие стенок микрососудов с фактором Виллебранда и тромбоцитами, что может сопровождаться выраженной кровоточивостью и одновременно снижением тромборезистентности эндотелиальных клеток, их способности связывать и инактивировать тромбин путем потери его главного рецептора – тромбомодулина, в комплексе с которым тромбин утрачивает способность свертывать фибриноген и приобретает антитромбогенные свойства, поскольку становится активатором одного из главных физиологических антикоагулянтов – белка С. Все это делает изменения эндотелия одним из главных звеньев формирования при миелопролиферативных заболеваниях как геморрагического синдрома, так и внутрисосудистого свертывания крови в виде тромбозов и/или тромбогеморрагий, а также веноокклюзионного процесса при трансплантации стволовых клеток костного мозга. Таким образом, эндотелиоз является важным компонентом патогенеза нарушений гемостаза при миелопролиферативных заболеваниях. Последние в одних случаях характеризуются блокадой микроциркуляции, тромбозами и/или явлениями сладжа, в других – кровоточивостью, в третьих – тромбогеморрагическими проявлениями.

Нарушения тромбоцитарного гемостаза. Тромбоцитопения и дисфункция тромбоцитов, наблюдающиеся при острых лейкозах, при терминальных бластных кризах хронического миело- и миеломоноцитарного лейкоза, а также при проведении полихимиотерапии, лучевой терапии и последующей трансплантации стволовых клеток костного мозга, являются одной из основных причин развития у больных геморрагического синдрома. Подтверждением этому служит тот факт, что во многих случаях у больных удается временно купировать кровоточивость трансфузиями концентратов тромбоцитов. Вместе с тем тромбоцитопения – важный компонент таких сложных нарушений гемостаза, как ДВС-синдром и особенно тромбоцитопеническая пурпура, которые часто осложняют лейкемические процессы, но далеко не всегда своевременно распознаются, особенно последняя форма.

Генез тромбоцитопении может быть различным, поэтому важно различать следующие базисные варианты ее (Баркаган З.С., 2005):

1) гипопродукционные формы, связанные с метаплазией костного мозга, уменьшением в нем общей массы мегакариоцитов. Это нарушение, которое характеризуется амегакарицитозом костного мозга и выявляется при исследовании трепанатов последнего (но не миелограммы!). Оно может быть обусловлено как самим лейкозным процессом и метаплазией костного мозга, так и вторичной аплазией последнего при цитостатической аплазии;

2) ретенционные формы, обусловленные повышением депонирования тромбоцитов в увеличенных селезенке и печени, в портальной системе. Чем более увеличены селезенка и печень и чем значительнее симптомы портальной гипертензии или признаки тромбоза печеночных вен (синдром Бада-Киари), тем более выражена ретенционная тромбоцитопения. Эта форма характеризуется диссоциацией количества тромбоцитов в крови и сосудах портальной системы, где их количество намного превышает таковое в крови, полученной из локтевой вены;

3) тромбоцитопении потребления – формы, связанные либо с развитием острого или подострого ДВС-синдрома, либо ТТП. При этих формах происходит депонирование больших масс функционально наиболее активных тромбоцитов в микроциркуляторном русле, преимущественно в шок-органах, тогда как в циркуляции остаются наименее активные и функционально неполноценные кровяные пластинки, не способные обеспечивать полноценный гемостаз. Эта тромбоцитопения более выражена и возникает раньше при ТТП, при которой также обнаруживают множество спонтанных агрегатов кровяных пластинок в крови и способность плазмы больных вызывать агрегацию тромбоцитов, выделенных из крови больных. В ряде случаев ТТП возникает вслед за трансплантацией костного мозга, что является серьезным осложнением лечения больных.

При гемобластозах наряду с тромбоцитопенией нередко имеется качественная неполноценность мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата. В результате такой неполноценности циркулирующие тромбоциты нередко морфологически изменены и утрачивают в той или иной степени свои функциональные свойства. Эти тромбоцитарные нарушения в свою очередь способствуют развитию дистрофических процессов в эндотелии.

Изменения реологических свойств крови. При миелопролиферативных заболеваниях, в первую очередь при эритремии, важную роль в развитии нарушения микроциркуляции крови, ее стаза, в формировании тромбозов и ишемий органов, а также в развитии вторичных геморрагий имеют полиглобулия и сгущение крови, характеризующиеся повышением гематокритного показателя, содержания гемоглобина и эритроцитов в крови, часто вместе с гипертромбоцитозом и гиперагрегацией клеток крови, замедление СОЭ. Блокаду микроциркуляции может усиливать гиперлейкоцитоз. Все эти сдвиги ведут к гипоксии, несмотря на высокое содержание в крови эритроцитов и гемоглобина, к дистрофии эндотелия, способствуют тромбозам и ишемиям, а также развитию геморрагий. В связи с этим З.С. Баркаган (2007) считал необоснованными приводящиеся во многих справочниках «нормативные» показатели содержания в крови эритроцитов ($5,2-5,5 \times 10^{12}$ л у мужчин) и СОЭ от 1 до 15 мм/час. Клинический опыт показывает, что при таком высоком эритроцитозе и замедлении СОЭ до 0,5 – 4 мм/ч возникает высокий риск развития ишемии органов, тромбозов магистральных сосудов, инфарктов миокарда, мозговых инсультов, гангрены конечностей (Баркаган З.С., 2007). Эти явления усугубляются частым сочетанием полиглобулии с гипертромбоцитозом. Правильная оценка анализов крови и

своевременно принятые меры по устранению полиглобулии – от кровопусканий до проведения управляемой гемодилуции и назначения длительного приема антиагрегантов с последующей патогенетической терапией миелопролиферативного заболевания позволяют устранить и предотвратить тромбозы и ишемии, избежать инвалидизации и смерти больных.

Острый промиелоцитарный лейкоз

Острый промиелоцитарный лейкоз - ОПЛ (М3 по FAB-классификации) - довольно редкий вариант острого лейкоза, на его долю приходится не более 10% среди всех острых нелимфобластных лейкозов. Яркая клиническая картина и морфологические особенности заболевания позволили Hillestad еще в 1957 г., задолго до создания FAB-классификации, выделить его в качестве отдельной формы острого лейкоза. Острый промиелоцитарный лейкоз довольно редкое заболевание, составляет 5 – 10% от всех острых миелоидных (нелимфобластных) лейкозов и встречается чаще у молодых (Савченко В. Г., Паровичникова Е.Н., 2010). Медиана возраста больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) составляет 30 – 38 лет, хотя иногда заболевание встречается в возрасте моложе 10 и старше 50 лет (Савченко В. Г., Паровичникова Е.Н., 2010).

Причиной острого промиелоцитарного лейкоза является хромосомная транслокация t(15;17), ведущая к соединению гена рецептора ретиноевой кислоты (RAR-альфа) с геном опухолевого супрессора PML, продукт которого образует в ядре специфические матрикс-ассоциированные ядерные тельца PML. Цитогенетический анализ выявляет в клетках больных APL транслокации, захватывающие хромосомы 15 и 17. Это специфические транслокации q(15;17) (q22;q11.2) не были вывлены ни в одном другом типе лейкемии миелоцитов или другом злокачественном заболевании. Транслокация (15;17) прерывает RARальфа ген и часть его сливается с локусом PML хромосомы 15, образуя химерный слитый белок PML-RARa. Ген PML кодирует белок, содержащий "цинковые пальцы", и может являться важным транс- действующим транскрипционным фактором в процессе дифференцировки гранулоцитов. Предполагается, что химерный белок PML/RAR-a инактивирует по доминантно-негативному механизму апоптогенную функцию нормального белка PML, образуя с ним гетеродимеры. Механизмы индукции апоптоза при гиперэкспрессии PML пока не совсем ясны. Экспрессия химерного белка PML/RAR-a, вызывающая инактивацию нормальной функции белка PML, как и перестройка BCR/ABL, ведет одновременно и к изменениям регуляции клеточного цикла и к частичному блокированию индукции апоптоза. В результате многонаправленного характера действия гибридных молекул появляются клетки с повышенным пролиферативным потенциалом и одновременно с устойчивостью к негативным регуляторным сигналам и/или неблагоприятным условиям окружающей среды. Предполагается, что такие изменения могут быть уже достаточными для развития по крайней мере некоторых форм гемобластозов. И, действительно,

перестройки BCR/ABL или PML/RAR-а часто являются единственными генетическими изменениями, обнаруживаемыми соответственно при хроническом миелоидном и остром промиелоцитарном лейкозах.

Было идентифицировано множество лейкоemia-специфических генов, но в результате слияния генов рецептора ретиноидной кислоты (RAR альфа) и гена лейкоии промиелоцитов (PML) возник новый интересный пример таких генов, приводящих к возникновению острой лейкоии миелоцитов (APL). Три разных химерных гена PML-RARa, длинный (L), средний (M) и короткий (S), являются результатом различного типа сплайсинга экзонов гена PML при сплайсинге транслоцированного гена RARa.

Острый промиелоцитарный лейкоз имеет следующие основные клинические особенности:

- чрезвычайно тяжелое, быстро прогрессирующее течение с неуклонным нарастанием всех основных синдромов острого лейкоза, в том числе тяжелой интоксикации, выраженной анемии;

- интенсивный геморрагический синдром. Он доминирует в клинической картине и является главной особенностью этого варианта лейкоза. Геморрагический синдром проявляется множественными распространенными кровоизлияниями на теле, видимых слизистых оболочках, кровотечениями самых различных локализаций (рис. 38 – 40, см. цветную вкладку). Геморрагии могут значительно усиливаться на фоне цитостатической терапии и являются одной из причин смерти больных. Геморрагический синдром при остром промиелоцитарном лейкозе обусловлен исходной тромбоцитопенией и развитием ДВС-синдрома, который еще больше усугубляет тромбоцитопению в связи с развитием коагулопатии потребления. Развитие ДВС-синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе связано с наличием в гранулах бластов большого количества тканевого тромбопластина (спонтанно и в процессе лечения он в большом количестве выделяется в кровь и инициирует внутрисосудистое свертывание), а также с высвобождением из бластов эластозоподобных протеаз, которые ингибируют свертывающие факторы V, VII, XII, XIII, фибриногенолиз и фибринолиз. Имеет также значение выделение из промиелоцитов активатора плазминогена, что способствует развитию кровотечения;

- крайне редко наблюдается незначительное увеличение лимфоузлов печени, селезенки. У большинства больных увеличения этих органов не отмечается. В миелограмме при остром промиелоцитарном лейкозе большое количество промиелоцитов и бластов. Бласты выглядят как крупные клетки неправильной формы. Характерно большое уродливое складчатое ядро, границы его нечеткие. Цитоплазма бластов содержит много вакуолей и гранул, видны палочки Ауэра.

В зависимости от величины и количества гранул в цитоплазме промиелоцитов различают гипергранулярный и микрогранулярный варианты острого промиелоцитарного лейкоза, причем последний иногда обозначается M_{3m}. При гипергранулярном варианте промиелоциты имеют ядро неправильной формы, занимающее большую часть клетки; цитоплазма промиелоцитов богата круп-

ными гранулами и палочками Ауэра (Рис. 41, а, б, см. цветную вкладку). При цитохимическом исследовании выявляются миелопероксидаза и липиды, гликоген (диффузно или в виде гранул), может быть положительная реакция на неспецифическую эстеразу, не ингибируемую натрием фторидом. При микрогранулярном варианте промиелоциты имеют ядро с неровными контурами, оно складчатое, с вдавлениями, содержит 1-2 нуклеолы; цитоплазма содержит в большом количестве азурофильные гранулы, иногда палочки Ауэра (Рис. 41, в). Бласты имеют антигены CD13, CD15, CD11, CD33.

Лечение ОПрЛ

Доретиновая эра лечения ОПЛ характеризовалась крайне неблагоприятными результатами – смертность составляла 100%. Проведение химиотерапии усугубляло ДВС-синдром, т.к. разрушение бластов в периферической крови способствовало еще большему выходу в кровь тканевого тромбопластина. Как правило, больные погибали от кровоизлияния в мозг или профузных полостных кровотечений. Однако именно с промиелоцитарным лейкозом связано одно из крупных достижений в области биологии лейкозов в последние 20 лет – обнаружение эффекта дифференцировки бластных клеток промиелоцитарного лейкоза под воздействием дериватов ретиноевой кислоты – полностью трансретиноевой кислоты (АТРА). При применении АТРА быстро достигается полная ремиссия ОПЛ, быстро купируются геморрагический (в том числе и обусловленный ДВС) синдром. Эти работы впервые были опубликованы китайскими исследователями в конце 80-х гг прошлого столетия.

Транс-ретиноидная кислота (АТРА) приводит к выздоровлению больных АРЛ, позволяя предполагать, что в процессе транслокации образуется гормон-связывающий белок (Montesinos P., et al., 2009). Химерный белок PML-RARa, по-видимому, блокирует дифференцировку миелоидных клеток, а обработка АТРА снимает этот эффект (Lo-Coco F., Ammatuna E., 2006). Гены, вовлеченные в патологический процесс при ОПРЛ, по-видимому, приводят к структурным изменениям нормального гена (протоонкогена), и его белковый продукт, действуя на клетку-хозяина, вызывает злокачественное перерождение (Grimwade D., Enver T., 2004). Этот белок в норме вовлечен в процессы пролиферации и дифференцировки. Молекулярные и клинические исследования ОПРЛ больных выявляют, что клетки больных могут начать дифференцировку под воздействием АТРА. Обнаружение транслокации 15;17 дает хороший прогноз (Gillard EF, Solomon E., 1993). При терапии АТРА перестройка гена RARa существует 2-3 недели, а затем исчезает; после выздоровления восстанавливается нормальная структура гена RARa (Brunning R.D., McKenna R.W., 1994). Использование АТРА для восстановления созревания клеток и их дифференцировку в гранулоциты приводит к выздоровлению 85-90% пациентов. Это является первым примером лечения рака человека. Наблюдения о необходимости сайтов перед геном PML для взаимодействия с АТРА повышает необходимость молекулярной диагностики ОПРЛ перед назначением или продолжением АТРА терапии. Химерный белок PML-RARa клинически удобен для диагностики и наблюдения при лечении ОПРЛ.

Тем не менее, по данным исследований, проведенных в дальнейшем, терапия только АТРА всегда и быстро заканчивается рецидивом. Лишь при сочетанном использовании АТРА и химиотерапии достигаются хорошие результаты: у 70% больных ОПЛ, поступивших в стационар без геморрагического инсульта и профузных полостных кровотечений, достигается ремиссия заболевания, из числа этих пациентов у 70% констатируется стойкая клинико-гематологическая ремиссия свыше 5 лет, приравниваемая к выздоровлению [116]. (Brain VJ., 1999; Савченко В. Г., Паровичникова Е.Н., 2010; Савченко В.Г., 2012). Ранее для лечения ОПрЛ использовали комбинацию АТРА (коммерческое название - весаноид) и протокола «7+3», включающего цитозар и рубомицин.

В настоящее время лечение таких пациентов в России проводится по протоколу, разработанному сотрудниками ГНЦ Мнздрава России – АИДА.

Индукция

- АТРА - 45 мг/ м² внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), в течение минимум 30 дней
- Идарубицин - 12 мг/ м² в/в 1 раз в сутки, короткая инфузия, во 2,4,6,8-й дни от начала приема АТРА

Консолидация (1-й курс)

- Идарубицин - 5мг /м² в/в 1 раз в сутки, короткая инфузия, дни 1-4
- АТРА - 45 мг/ м² внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), дни 1-15

Консолидация (2-й курс)

- Митоксантрон - 10 мг/ м² в/в 1 раз в сутки , короткая инфузия , дни 1-5 (дни 1-3 у пациентов старше 55 лет)
- АТРА - 45 мг /м² внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), дни 1-15

Консолидация (3-й курс)

- Идарубицин - 12 мг/ м² в/в 1 раз в сутки, короткая инфузия , день 1
- АТРА - 45 мг/ м² внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), дни 1-15

Поддерживающая терапия

- Меркаптопурин - 50 мг/ м² внутрь 1 раз в сутки, постоянно в течение 2 лет от момента завершения консолидации
- Метотрексат - 15 мг/ м² в/в 1 раз в неделю , в течение 2 лет от момента завершения консолидации
- АТРА - 45 мг/ м² внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), 1-15-й дни каждого третьего месяца в течение 2 лет от момента завершения консолидации

Лечение ДВС-синдрома при ОПрЛ проводится по всем правилам лечения этой патологии (глава V)

Учитывая длительную выживаемость таких больных, встал вопрос о необходимости проведения им профилактики нейрорлейкемии, которую стали

часто регистрировать при ОПЛ. Ранее больные этим лейкозом до развития нейролейкемии просто не доживали. По современным протоколам, лечение ОПЛ (индукция ремиссии, консолидация ремиссии, поддерживающая терапия в ремиссии, лечение или профилактика нейролейкемии) проводятся в течение двух лет. После этого, в случае сохранения первой ремиссии, цитостатическая терапия отменяется. Но за больными пожизненно ведется диспансерное наблюдение. (Савченко В. Г., Паровичникова Е.Н., 2010; Савченко В.Г., 2012).

При рецидивах ОПЛ используется лечение с применением препарата триоксида мышьяка (арсеникум) (Савченко В. Г., Паровичникова Е.Н., 2010; Савченко В.Г., 2012).

ГЛАВА VII. ВАСКУЛИТЫ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Геморрагический васкулит – широко распространенное заболевание, в основе которого лежит множественное очаговое тромбирование сосудов в очагах гиперэргического воспаления с развитием вторичных геморрагий в сосудах кожи и внутренних органах (Баркаган З.С., 2005). Геморрагический васкулит – иммунокомплексное заболевание, при котором в микрососудах развивается асептическое воспаление с очаговой дистрофией эндотелия и деструкцией стенок под влиянием растворимых иммунных комплексов и активированных ими цитокинов и компонентов системы комплемента (Семенкова Е.Н., 1988). Поражение микрососудов неспецифично. Его могут спровоцировать различные факторы – вирусные и бактериальные инфекции, прививки, аллергические реакции на холод.

Различают кожный, суставной, абдоминальный, почечный синдромы. Кожно – суставную форму часто называют простой. Все вышеперечисленные синдромы могут сочетаться. Различают острые (с молниеносным вариантом), хронические и рецидивирующие формы с более или менее продолжительными ремиссиями.

1. Кожный синдром встречается наиболее часто. Он симметрично поражает конечности, ягодицы, реже туловище. Возникает папулезно – геморрагическая сыпь, иногда с уртикарными элементами (рис. 42, см. цветную вкладку). Высыпания монотипны, сначала они имеют отчетливую воспалительную основу, в тяжелых случаях осложняются центральными некрозами и покрываются корочками, надолго оставляя пигментацию. При надавливании элементы сыпи не исчезают. Кожный синдром отличается упорством течения, с трудом поддается терапии антикоагулянтами и иммунодепрессантами.

2. Суставной синдром возникает, как правило, вместе с кожным или спустя несколько часов или дней после него в виде болей разной интенсивности в крупных суставах, сопровождается отёком пораженных суставов. Боль через несколько дней проходит, но при новой волне высыпаний может возникнуть вновь. Часто суставное поражение напоминает ревматоидный полиартрит.

3. Абдоминальный синдром чаще наблюдается в детском возрасте, в 50 – 75% случаев и у 1/3 больных преобладает в клинической картине (Баркаган З.С., 2005). Главный признак – постоянные или схваткообразные боли в животе. Боли иногда бывают настолько интенсивные, что пациенты корчатся в постели и кричат. Боль обусловлена кровоизлиянием в стенку кишки, геморрагиями в субсерозный слой и брюшину. Эти кровоизлияния часто сопровождаются геморрагическим пропитыванием кишечной стенки и слизистой оболочки, кровотечениями из неё и из участков некроза, кровавой рвотой, меленой или свежей кровью в кале. Часто отмечаются ложные позывы с частым стулом, или наоборот, с его задержкой. Отмечаются лихорадка, различной степени выраженности лейкоцитоз. При значительных кровотечениях развивается коллапс и

острая постгеморрагическая анемия. У большей части больных клиника абдоминального синдрома непродолжительная. Как правило, его клинические проявления разрешаются в течение 2 – 3 дней. Периоды сильных болей чередуются с безболевыми промежутками, продолжающимися в течение 1 – 3 часов. Это облегчает дифференциальный диагноз абдоминального синдрома с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Но возможны и такие тяжелые осложнения, как инвагинация кишечника, перфорация, перитонит. Дифференциальный диагноз затруднён у больных без кожно-суставных проявлений и с симптомами раздражения брюшины. Абдоминальный синдром может имитировать острую кишечную непроходимость, аппендицит, перекрут кисты яичника, прободение язвы кишечника. Дифференциальная диагностика затруднена ещё и потому, что сам васкулит может стать причиной всех перечисленных заболеваний брюшной полости. У взрослых больных абдоминальный синдром встречается реже и в подавляющем большинстве случаев не служит поводом для диагностической лапароскопии.

4. Почечный синдром обнаруживается у трети больных и часто протекает по типу острого или хронического гломерулонефрита с гематурией и протеинурией, реже с нефротическим синдромом (Баркаган З.С., 2005). Поражение почек, как правило, развивается через 1 – 4 недели после начала заболевания. Признаки нефрита могут сохраняться лишь несколько недель или месяцев, но бывает затяжное или хроническое течение, что значительно ухудшает прогноз заболевания. У таких больных быстро прогрессирует поражение почек с исходом в уремию. Поражение почек – опасное проявление геморрагического васкулита. Необходимо постоянно следить за составом мочи и функцией почек на протяжении всего заболевания. Поражаются преимущественно клубочки, в которых отмечается гиперцеллюлярность эндотелия, интра и экстракапиллярная клеточная пролиферация, поражение клеток и фибриллярного вещества мезангиума, отложение в капиллярах фибрина и масс тромбоцитов. Наиболее опасен подострый нефрит (экстракапиллярный вариант) с очень высокой гипертензией.

Значительно реже встречаются сосудистые поражения лёгких и церебральная форма болезни (Семенкова Е.Н., 1988).

Клинически часто отмечается повышение температуры, в анализах крови лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение содержания α_2 и γ – глобулинов в сыворотке, гиперфибриногенемия. Параметры коагулограммы не выявляют при геморрагическом васкулите сколько-нибудь закономерных сдвигов. Содержание в плазме антикоагулянтов существенно не изменяется, но периодически обнаруживается спонтанная гиперагрегация тромбоцитов.

Лечение геморрагического васкулита

Обязательны госпитализация и соблюдение постельного режима. Необходимо избегать переохлаждения и дополнительной сенсibilизации больных пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, в том числе витаминными группами В. Из рациона исключаются шоколад, какао, кофе, цитрусовые,

свежие ягоды (земляника, клубника и т. д.), все индивидуально непереносимые виды пищи.

Суставной синдром, повышение температуры тела и увеличение СОЭ не являются показаниями к проведению антибактериальной терапии, поскольку эти проявления связаны с асептическим иммунным воспалением. Малоаллергизирующие антибиотики могут назначаться лишь при наличии фоновых или сопутствующих инфекционных заболеваний (пневмонии, пиелонефрита и т. д.).

Нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, индометацин и др.) ингибируют воспалительный процесс и ослабляют агрегацию тромбоцитов. С целью дизагрегации тромбоцитов может применяться клопидогрел (плавикс) по 35 – 75 мг в сутки.

В острой фазе заболевания, особенно при почечной форме, используют короткие курсы, по 5 – 7 дней, лечения преднизолоном в дозе 0,5 – 0,7 мг/кг в сутки. Обязательно «прикрытие» такого лечения достаточными дозами гепарина. Длительное назначение преднизолона не желательно, т.к. он может усиливать свёртывание крови в пораженных сосудах и блокаду микроциркуляции.

Широкое применение при геморрагическом васкулите получила гепаринотерапия, которая рассматривается как базисный метод лечения данного заболевания. Гепаринотерапия проводится под контролем времени свертывания по Ли – Уайту, аутокоагуляционного теста, активированного парциального тромбопластинового времени, этаноловой и протаминсульфатной проб. Суточная доза гепарина 400 – 800 ЕД/кг. Препарат предпочтительно вводить внутривенно с равномерным распределением в течение суток. Возможно подкожное введение фраксипарина по 3850 – 5700 ЕД/сутки.

Важным методом лечения геморрагического васкулита является этапный (дискретный) плазмаферез – удаление плазмы от 200 – 300 до 700 мл через день с заменой её физиологическим раствором хлорида натрия. За один курс такого лечения у взрослых больных должно быть удалено от 3 до 6 литров плазмы, у детей соответственно меньшее количество. При упорном течении васкулита, его рецидивирующем течении курсы плазмафереза следует проводить повторно до 3 раз в год под прикрытием антикоагулянтов или противовоспалительных средств.

Антигистаминные препараты (димедрол, тавегил, супрастин и др.) в настоящее время почти не применяются. Не оправдано назначение препаратов кальция, аскорбиновой кислоты и рутина. Не должны применяться при лечении геморрагического васкулита препараты витамина К, группы В. Противопоказаны любые виды вакцинации, так как они могут спровоцировать тяжелый рецидив и обострение болезни.

В профилактике рецидивов и обострений болезни важную роль играет предупреждение обострений очаговой инфекции, отказ от приёма антибиотиков и других препаратов без веских оснований, устранение контакта с аллергенами и медикаментами. Противопоказаны пробы с бактериальными антигенами – туберкулиновые, Бюрне и др. Обострения заболевания могут провоцироваться охлаждениями, физическими нагрузками, нарушениями питания, алкогольными-

ми напитками, стрессом. Желателен индивидуальный подбор продуктов питания. Больные подлежат диспансеризации в гематологическом кабинете.

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит – системный васкулит, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), характеризующийся отложением в них криоглобулинемических иммунных комплексов и сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией. Криоглобулины – это сывороточные иммуноглобулины, обладающие способностью образовывать преципитаты при температуре ниже 37⁰С. Криоглобулины могут преципитировать в сосуды кожи и вызывать образование пальпируемой геморрагической перпуры.

Криоглобулины делят на 3 типа в зависимости от составляющих компонентов:

- тип I (простые криоглобулины) включает моноклональные иммуноглобулины одного класса (А, G или М) реже – моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов;

- тип II (смешанные криоглобулины) состоит из одного моноклонального иммуноглобулина в роли антитела (обычно IgM, реже IgA или G), соединенного с поликлональным IgG. В последние годы установлено, что самым распространенным сочетанием при криоглобулинемии II типа является комплекс моноклональный IgM + поликлональный IgG, в котором IgM представляет собой анти-IgG;

- Тип III (смешанные криоглобулины) состоит из нескольких классов поликлональных иммуноглобулинов, а иногда – из неиммуноглобулиновых молекул (фибрoneктин, липопротеины, С3-компонент комплемента).

Криоглобулины I типа чаще всего встречаются при лимфопролиферативных заболеваниях. II тип криоглобулинов относительно часто обнаруживается при хроническом гломерулонефрите, при хронических вирусных инфекциях. Криоглобулинемия III типа встречается при системных заболеваниях соединительной ткани, неспецифическом язвенном колите, болезнях печени невирусной этиологии. Смешанная криоглобулинемия II и III типов может встречаться при различных инфекционных и аутоиммунных заболеваниях и может быть самостоятельной нозологической формой. У 30% больных эссенциальной криоглобулинемией II и III типа развивается эссенциальный криоглобулинемический васкулит.

Этиология эссенциального криоглобулинемического васкулита окончательно не установлена. Наибольшее внимание как этиологическому фактору уделяется вирусу гепатита С. По данным Sасoub (1994), инфицирование вирусом гепатита С установлено у 41% пациентов с эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом, а по данным Ferrì и соавт. (1994), использовавшим метод ПЦР для выявления РНК вируса гепатита С, -у 86% больных со смешанной криоглобулинемией. Определенную роль в этиологии эссенциального криоглобулинемического васкулита играет вирус гепатита В.

Патогенез заболевания заключается в отложении криоглобулинсодержащих иммунных комплексов в мелких сосудах. В составе криопреципитатов нередко присутствуют моноклональный ревматоидный фактор и липопротеины очень низкой и низкой плотности.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит чаще всего развивается у женщин в возрасте около 50 лет. Основные проявления наблюдаются впервые или рецидивируют после охлаждения. Наиболее частый и характерный признак заболевания – геморрагическая пурпура. Она наблюдается у 80-100% больных. Геморрагическая пурпура представляет собой пальпируемую (возвышающуюся над кожей) петехиальную или мелкопятнистую незудящую сыпь, появляющуюся симметрично, чаще всего в области голеней (рис. 43, см. цветную вкладку), реже – в области живота, ягодиц. У 30% больных развиваются некрозы кожи. По мере угасания сыпи появляется пигментация кожи, которая сохраняется долгое время. У многих больных отмечается сетчатое ливедо. Характерны также симметричные мигрирующие полиартралгии, при этом чаще поражаются проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые и коленные суставы, значительно реже – голеностопные и локтевые суставы. Часто наблюдается синдром Рейно. У большинства больных имеется полинейропатия, которая проявляется выраженными парестезиями, ощущением онемения в области нижних конечностей, гипестезией, может наблюдаться снижение сухожильных рефлексов. Приблизительно у 14-40% больных развивается сухой синдром Шегрена, а на поздних стадиях присоединяется поражение печени (увеличение ее размеров, повышение уровня аминотрансфераз в крови), почек (микрогематурия, протеинурия, повышение артериального давления). В 1995 году Tarantino и соавт. опубликовали данные об особенностях поражения почек у больных криоглобулинемией. У 50% больных отмечались изолированная протеинурия и микрогематурия, в 25% случаев имел место выраженный нефротический синдром. У 25% больных поражение почек носило характер резко выраженного острого гломерулонефрита, осложнившегося острой почечной недостаточностью. Особенности течения гломерулонефрита при криоглобулинемии авторы охарактеризовали следующим образом. В 30% случаев отмечался длительное время персистирующий гломерулонефрит, в 20% случаев – рецидивирующее течение гломерулонефрита, а у 10% больных уже через несколько лет от начала заболевания развивалась хроническая почечная недостаточность. Причинами смерти у больных криоглобулинемией с поражением почек могут быть тяжелые итеркуррентные инфекции, цереброваскулярные и сердечно-сосудистые кризы на фоне тяжелой артериальной гипертензии. У многих больных бывают боли в животе различного характера без строгой локализации. В редких случаях наблюдается кровохарканье, описаны отдельные случаи инфаркта легких.

Наиболее характерными лабораторными изменениями являются увеличение СОЭ, повышение содержания в крови γ -глобулинов, IgM, обнаружение ревматоидного фактора и криоглобулинов. Обнаружить криоглобулины можно простым способом. Кровь больного берут в подогретую пробирку и оставляют ее в термостате при 37⁰С до образования сгустка, затем центрифугируют и по-

лученную сыворотку инкубируют в холодильнике в течение 72ч. При наличии в ней криоглобулинов происходит помутнение сыворотки или образование в ней геля, выпадение осадка. При помещении сыворотки в термостат при 37⁰С осадок растворяется, сыворотка вновь становится прозрачной. Идентификация иммуноглобулинов, входящих в состав криопреципитата, производится с помощью иммуноэлектрофореза. При поражении почек в моче обнаруживаются белок, эритроциты, цилиндры, при развитии почечной недостаточности в крови повышается уровень креатинина.

Диагностика эссенциального криоглобулинемического васкулита основывается на следующих положениях:

- наличие клинической симптоматики, описанной выше;
- связь появления клинических признаков болезни, в том числе геморрагической пурпуры, с охлаждением, озноблением;
- использование критериев диагностики криоглобулинемии Monti и соавт. (1995);
- исследование крови на маркеры вируса гепатита С и В

В 1995 г. Monti и соавт. опубликовали клинико-лабораторные и морфологические критерии диагностики криоглобулинемического синдрома. Они представлены в таблице 15.

Важнейшим этапом диагностики эссенциального криоглобулинемического васкулита является исключение вторичных криоглобулинемий.

Диагностические критерии криоглобулинемического синдрома:

1. Наличие не менее 2 признаков из триады Мельтцера (геморрагическая пурпура, слабость, артралгия).
2. Поражение почек, печени и наличие периферической нейропатии (позволяет оценить степень прогрессирования васкулита).
3. Уровень криокрита (отношение криопреципитата к объему плазмы крови) более 1%, что выявляется в течение не менее 6 месяцев.
4. Положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови.
5. Низкий уровень С4 компонента комплемента в сыворотке крови.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Плазмаферез - необходимый элемент при лечении криоглобулинемического васкулита очень высокой степени активности. Наиболее распространенная схема предусматривает замещение до 3 л плазмы три раза в неделю в течение 2-3 недель. В качестве замещающего раствора используется 5% раствор подогретого альбумина. До сих пор отсутствует оптимальный метод оценки эффективности плазмафереза. Уменьшение криокрита на фоне плазмафереза не всегда коррелирует с выраженностью клинической симптоматики, поэтому необходимо учитывать изменение клинической картины. Быстрее всего на фоне плазмафереза проходят кожные поражения, полинейропатия обычно устойчива к такой терапии. Альтернативой плазмаферезу могут быть двойная фильтрация, криофильтрация.

Медикаментозное лечение

Подход к терапии криоглобулинемического васкулита зависит от активности заболевания и наличия у больного угрожающих жизни или значительно ухудшающих её качество осложнений. К сожалению, общепринятой системы оценки тяжести заболевания у больных криоглобулинемическим васкулитом не разработано.

Таблица 15

Вторичные криоглобулинемии (Forester, 1999)

<i>Тип криоглобулинемии</i>	<i>Заболевания, вызывающие криоглобулинемию</i>
I. Простой моноклональный	Множественная миелома Макроглобулинемия Вальденстрема Хронический лимфолейкоз Неходжкинская лимфома Болезнь тяжелых цепей
II. Смешанный моноклональный	Инфицирование вирусом гепатита С Лимфопролиферативные заболевания Аутоиммунные заболевания Кожные болезни (лейкопластический некротизирующий васкулит, кожная порфирия) Узелковый периартериит
III. Смешанный поликлональный	Вирусные инвекции (вирус гепатита В,С,А; инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, болезнь Лайма) Бактериальные инфекции (бактериальный эндокардит, проказа, острый постстрептококковый гломерулонефрит, венерическая лимфогранулема, сифилис, Q-лихорадка) Грибковые инфекции (кокцидомикоз) Паразитарные инвазии (кала-азар, токсоплазмоз, тропическая спленомагалия, эхинококкоз, малярия, шистозомиаз) Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, полимиозит, фиброзирующий альвеолит, эндомиокардиальный фиброз, пузырчатка) Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха Билиарный цирроз печени (первичный) Заболевание почек (пролиферативный гломерулонефрит)

Угрожающее жизни течение. В эту группу входят больные с быстро прогрессирующим гломерулонефритом; васкулитом ЦНС, мезетериальных сосудов; большими язвами, резистентными к терапии; некрозами кончиков пальцев. Рекомендуемый режим терапии: 1. Циклофосфамид внутрь 2 мг/кг×сут. 2. Метилпреднизолон внутривенно 500-1000 мг/сут в течение 3 дней с переходом на приём внутрь. 3. Плазмаферез - 3 л плазмы три раза в неделю на протяжении 2–3 недель.

Тяжёлое течение. В эту группу входят больные с нефротическим синдромом, тяжёлой полинейропатией и поражениями кожи неязвенного характера. Рекомендуемый режим терапии: 1. Циклофосфамид внутривенно 0,5–1,0 г/м³ каждые 3 недели. 2. Метилпреднизолон внутривенно 500–1000 мг/сут в течение 3 дней с переходом на приём внутрь.

Течение умеренной степени тяжести. В эту группу входят больные с мочевым синдромом, пальпируемой пурпурой, субклиническая или слабой степени выраженности полинейропатией, артралгией, миалгиями. Рекомендуемый режим терапии: 1. Интерферон альфа-2 по 3 млн МЕ 3 раза в неделю. 2. Метилпреднизолон по 5–7,5 мг в дни, когда нет приёма интерферона альфа-2.

Поддерживающая антивирусная терапия. После достижения ремиссии всем больным необходимо проводить комбинированную противовирусную терапию интерфероном альфа-2 и рибавирином. При отсутствии почечной недостаточности предпочтение отдаётся пэгинтерферону альфа-2а или пэгинтерферону альфа-2b. При СКФ менее 50 мл/мин рибавирин назначать не следует. Продолжительность противовирусной терапии, как правило, составляет от 2 до 4 мес. Необходимо помнить о том, что интерферон альфа-2 может вызывать обострение как невропатии, так и гломерулонефрита, поэтому при наличии соответствующих симптомов его следует назначать с особой осторожностью.

Резистентное течение. В последнее время в терапии устойчивых к стандартному лечению случаев криоглобулинемического васкулита начали использоваться моноклональные антитела к CD20-рецепторам – ритуксимаб. Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела, состоящие из переменной области иммуноглобулина мыши с антигенной специфичностью к CD20-рецептору В-лимфоцитов и константной области человеческого иммуноглобулина. Механизм иммуносупрессивного действия препарата связан с его способностью связываться с CD20-антигеном В-лимфоцитов, экспрессируемым ими на разных стадиях дифференцировки. В результате происходит разрушение В-клеток, участвующих в индукции аутоиммунного ответа.

ГЛАВА VIII. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, синонимы: геморрагический нефрозонефрит, болезнь Чурилова, эпидемический нефрозонефрит, дальневосточная геморрагическая лихорадка, корейская геморрагическая лихорадка, маньчжурская геморрагическая лихорадка, скандинавская эпидемическая нефропатия, тульская лихорадка; hemorrhagic fever with renal syndrome, Korean hemorrhagic fever - англ. Nephrosonephritis haemorrhagica - лат. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности (Сиротин Б.З., 1994).

Этиология. Вирусная природа геморрагической лихорадки с почечным синдромом была доказана еще в 1944 г. А. А. Смородинцевым, однако лишь в 1976 г. южно-корейскому ученому Н. W. Lee (1976) удалось выделить из легких грызуна *Arodemus agrarius coreae* вирус Hantaan (по названию реки Хантаан, протекающей по 38-й параллели Корейского полуострова). В дальнейшем вирусы использованы для диагностики геморрагической лихорадки. Сходные вирусы выделялись в дальнейшем в Финляндии, США, России, КНР и других странах.

Возбудитель ГЛПС относится к семейству бунья-вирусов (*Bunyaviridae*) и принадлежит к самостоятельному роду - *Hantavirus*. Он имеет сферическую форму, размер его в диаметре составляет 85-120 нм. Геном вируса состоит из трех сегментов: L -, M -, S - одноцепочечной (минус-цепь) РНК. Структура вируса включает 4 полипептида: нуклеокапсид (N), гликопротеины мембраны (G1 и G2), РНК-полимераза. Размножение его осуществляется в цитоплазме инфицированных клеток. Хантавирусы способны инфицировать моноциты, клетки легких, почек, печени, слюнных желез. Исследования последних лет показывают, что хантавирусы не вызывают цитолиза эндотелиальных клеток, поражение которых обусловлено в первую очередь иммунными механизмами. Антигенные свойства вируса обусловлены наличием антигенов нуклео-капсидного белка и антигенов поверхностных гликопротеинов, вызывающих образование вируснейтрализующих антител (Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С., 1998). При исследовании различных моноклональных антител к вирусу *Puumala* было выявлено, что нуклеокапсидный белок вызывает образование антител, не способных нейтрализовать инфекционную активность, тогда как поверхностные гликопротеины стимулируют образование нейтрализующих антител (Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С., 1998). К настоящему времени известно уже более 25 серологически и генетически отличающихся друг от друга хантавирусов. На сегодняшний день известны две клинические формы хантавирусной инфекции у людей: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, возбудителем которой является вирусы Hantaan, Seoul, Puumala, и

Dobrava/Belgrade и хантавирусный пульмональный синдром, вызываемый хантавирусами Sin-Nombre, Black Creek, New York, Bayou, Andes, Laguna Negra. На территории СНГ выделяют более 120 штаммов вируса ГЛПС. В регионах Европейской части России и Зауралья преобладающим является серотип Puumala. Показана возможность циркуляции также Hantaan и Seul, т.е. наблюдается мозаичность распространения хантавирусов в природных очагах ГЛПС. Вирусы Hantaan и Seoul циркулируют в природных очагах Дальнего Востока России, Южной Кореи, КНДР, Китая, Японии. Основным носителем служит полевая мышь. Вирус Puumala обнаружен в России, Финляндии, Швеции, Норвегии, Чехии, Германии, Франции, Бельгии. Резервуаром его является рыжая полевка. Вирус Belgrade распространен на Балканах. Вирус ГЛПС относительно устойчив во внешней среде при температуре от 4° до 20°C. В сыворотке крови, взятой у больных людей, сохраняется свыше 4 суток при 4°C. Инактивируется при температуре 50°C в течение 30 мин, при 0-4°C стабилен 12 час. Хорошо сохраняется при температуре ниже -20°C. Вирус кислотолабилен - полностью инактивируется при рН ниже 5,0. Чувствителен к эфиру, хлороформу, ацетону, бензолу, дезоксихолату натрия, ультрафиолетовым лучам. Вирус способен размножаться в куриных эмбрионах 6-7-дневного возраста, пассируется на полевых мышках, степных пеструшках, джунгарских и золотистых хомяках, крысах Вистар и Фишер.

Эпидемиология. ГЛПС - строгий природноочаговый зооноз. Резервуаром возбудителя служат мышевидные грызуны. Литературные данные свидетельствуют о том, что вирус к настоящему времени обнаружен более чем у 80 видов млекопитающих на 4-х континентах земного шара. В Европейской части России источником инфекции является рыжая полевка (инфицированность этих грызунов в эндемичных очагах достигает 40-57%) (Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А., 2006; Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х., 1995). На Дальнем Востоке основными источниками инфекции являются: полевая мышь, красно-серая полевка и азиатская лесная мышь (Б.З. Сиротин, Ю.А. Клебанов, 1987; Б.З. Сиротин, 2005). В городах резервуаром инфекции, вероятно, могут быть домовые крысы и мыши. Грызуны переносят эту инфекцию в виде латентного вирусоносительства. У полевых мышей, отловленных в природных очагах, вирусный антиген обнаружен в тканях легких, почек, печени, в лимфатических узлах, селезенке, прямой кишке. Возбудитель выделяется во внешнюю среду с калом, мочой, слюной. Передача между грызунами осуществляется в основном через дыхательные пути. Заражение человека происходит преимущественно воздушно-пылевым путем (до 80%), при вдыхании высушенных испражнений инфицированных грызунов. Передача вируса возможна также контактным путем, через поврежденные кожные и слизистые покровы, при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами внешней среды (хворост, солома, сено и т.п.). Допускается возможность заражения человека алиментарным путем, например, при употреблении продуктов, которые не подвергались термической обработке (капуста, морковь и др.), загрязненных

инфицированными грызунами. Передачи инфекции от человека к человеку не происходит.

Заболевают чаще мужчины (70-90% больных) наиболее активного возраста (от 16 до 50 лет), преимущественно работники сельского хозяйства, водители, трактористы, рабочие промышленных предприятий. Заболеваемость регистрируется реже у детей (3-5%), женщин и лиц пожилого возраста вследствие меньшего контакта с природной средой и, вероятно, иммунно-генетическими особенностями

Заболеваемость ГЛПС характеризуется выраженной сезонностью: с мая по декабрь. С января по май заболеваний почти не встречается, что связано с резким сокращением численности мышевидных грызунов в зимнее время.

ГЛПС распространена по всему миру. Она наблюдалась в скандинавских странах (Швеция, Норвегия, Финляндия), Болгарии, Югославии, Чехословакии, в Бельгии, Франции, на Дальнем Востоке (КНР, КНДР, Южная Корея) (Мирсаева Г.Х., и соавт. 2000; Рошупкин В.И., Суздальцев А.А., 1995). Серологическое обследование показало наличие специфических антител против возбудителя ГЛПС у жителей Аргентины, Бразилии, Колумбии, Канады, США, включая Гавайские острова и Аляску, в Египте в странах Центральной Африки, а также Юго-Восточной Азии (Мирсаева Г.Х., и соавт. 2000; Рошупкин В.И., Суздальцев А.А., 1995).

Перенесенная инфекция оставляет стойкий пожизненный типоспецифический иммунитет. Известны единичные случаи повторного заболевания.

Патогенез. Механизмы развития ГЛПС остаются недостаточно изученными. Раскрытие природы патологического процесса также ограничивается отсутствием адекватной экспериментальной модели заболевания. Сопоставление клинических и морфологических данных ГЛПС многих исследователей привело к выводу, что основной патогенетической сущностью заболевания является - универсальный альтеративно-деструктивный панваскулит, приводящий к развитию ДВС-синдрома, гемодинамических расстройств и ОПН. При этом преобладающий механизм развития васкулита рассматривается как иммунопатологический. На основании имеющихся фактов можно представить лишь общую схему патогенеза и его отдельные фрагменты, которая в настоящее время представляется следующим образом.

Патологический процесс при ГЛПС развивается стадийно; в его течении различают 5 фаз:

I. Заражение. Внедрение вируса через слизистые оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта, поврежденные кожные покровы. Размножение вируса в лимфатических узлах и СМФ. Перестройка реактивности организма, возможна сенсibilизация.

II. Вирусемия и генерализация инфекции. Вирус оказывает инфекционно-токсическое действие на рецепторы сосудов и нервную систему. Диссеминация вируса с возможным участием клеток крови и кроветворной системы. I и II фазы соответствуют инкубационному периоду заболевания.

III. Токсико-аллергические и иммунологические реакции. Вирус циркулирует в крови, большая часть его захватывается клетками СМФ и удаляется из организма. Образование иммунных комплексов (ИК) является нормальной реакцией, указывающей на иммунореактивность организма. Однако при неблагоприятных условиях нарушаются регуляторные механизмы образования комплексов антиген-антитело, в частности, при нарушении фагоцитарной активности макрофагов или при низком уровне антителообразования, и ИК попадают в органы и ткани, повреждая стенки артериол и высшие вегетативные центры. При этом повышается активность гиалуронидазы, высвобождение гистамина и гистаминоподобных веществ, происходит активация калликреин-кининовой системы. Развивается деструктивный процесс в рыхлой соединительной ткани, нарушение проницаемости и тонуса сосудов, геморрагический диатез с плазмореей в ткани, ДВС, микротромбозы и другие расстройства циркуляции крови. Фаза соответствует лихорадочному периоду болезни.

IV. Висцеральные поражения и обменные нарушения. Соответствуют концу лихорадочного периода и началу олигоурического. В результате развившихся нарушений под воздействием вируса в гипофизе, надпочечниках, почках, миокарде и других паренхиматозных органах возникают отеки, геморрагии, дистрофические и некробиотические изменения. Происходит манифестация ДВС-синдрома. Все эти процессы в итоге вызывают расстройство системного кровообращения, гиповолемию и гемоконцентрацию, гипоперфузию и гипоксию органов, тканевой ацидоз и глубокое повреждение жизненно важных систем организма. Наибольшие изменения наблюдаются в почках, что сопровождается снижением клубочковой фильтрации, нарушением канальцевой реабсорбции, приводящих к олигоанурии, массивной протеинурии, азотемии, нарушениям водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния (КОС), т.е. развитием острой почечной недостаточности (ОПН). Возникновению почечных повреждений способствует и выработка противопочечных аутоантител. В эту фазу возможны угрожающие жизни осложнения: острая сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс, шок, массивные кровотечения, спонтанный разрыв почек, отек легких, отек головного мозга, азотемическая уремия, паралич вегетативных центров.

V. Анатомическая репарация, восстановление нарушенных функций, формирование стойкого иммунитета. В результате иммунных реакций и саногенных процессов патологические изменения в почках регрессируют, что сопровождается полиурией вследствие снижения реабсорбционной способности канальцев и уменьшением азотемии с постепенным восстановлением почечной функции в течение 1 - 4 лет. Выделяют несколько фаз патологических изменений в почках: 1) циркуляторные нарушения, венозный застой в корковом и мозговом слоях; 2) ишемия коры, полнокровие пирамид; 3) отек стромы пирамид в результате нарушения сосудистой проницаемости; 4) геморрагическая апоплексия мозгового слоя; 5) некроз пирамид почек; 6) феномен дезэпитализации; 7) фаза регенерации.

Клиническая картина. К настоящему времени отсутствует единая классификация ГЛПС. Болезнь характеризуется циклическим течением и многообразием клинических вариантов от abortивных лихорадочных форм до тяжелых форм с массивным геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью. Основными клиническими синдромами ГЛПС являются: общетоксический, гемодинамический, почечный, геморрагический, абдоминальный и нейроэндокринный. Большинство авторов на основе ведущего синдрома болезни - ОПН предложено выделять следующие периоды заболевания: начальный (лихорадочный), олигоурический (почечных и геморрагических проявлений), полиурический, реконвалесценции (ранний - до 2 мес. и поздний - до 2-3 лет).

Инкубационный период продолжается от 4 до 49 дней (чаще всего от 14 до 21 дня). Иногда наблюдаются продромальные явления продолжительностью 2-3 дня, которые характеризуются недомоганием, утомляемостью, головной болью, миалгиями и субфебрилитетом.

Начальный период продолжается до 3-10 дней (в среднем 4-6) и характеризуется острым началом, повышением температуры тела до 38-40°C, которая иногда сопровождается ознобом. Появляется сильная головная боль, слабость, сухость во рту, снижение аппетита, тошнота, ломота в теле. Признаков воспаления верхних дыхательных путей не отмечается. Характерными являются жалобы на боли в глазных яблоках и снижение остроты зрения («туман» перед глазами, «мушки»), которые бывают кратковременными и бесследно исчезают через 1-5 дней. Возможны кровянистые выделения из носа, образование геморрагических «корочек» в носовых ходах. У тяжелых больных в этот период присоединяются боли в пояснице и животе, рвота, макрогематурия, олигурия.

При осмотре больных отмечается гиперемия кожи лица, шеи, верхних отделов груди. Слизистая оболочка зева гиперемирована, сосуды склер инъекцированы, на фоне гиперемированных конъюнктив иногда можно заметить геморрагическую сыпь. Со 2-3-го дня болезни у большинства больных на слизистой оболочке мягкого неба появляется геморрагическая энантема, а с 3-5-го дня (у 10-25% больных) - петехиальная сыпь в подмышечных впадинах, на груди, в области ключиц, иногда на шее, лице. Сыпь необильная, носит сгруппированный характер и сохраняется от нескольких часов до 3-5 дней. Со стороны внутренних органов в начальном периоде особых изменений выявить не удается. Возможна умеренная брадикардия, у некоторых больных тупые боли в пояснице, положительный симптом Пастернацкого. Относительно редко при тяжелых формах заболевания могут быть явления менингизма. На 4-6 день болезни, особенно при нарушении лечебно-охранительного режима (физический труд, посещение бани, злоупотребление алкоголем и т.п.), возрастает риск развития инфекционно-токсического шока (ИТШ).

В гемограмме в этом периоде болезни выявляется нормоцитоз или лейкопения с нейтрофильным сдвигом влево, тромбоцитопения, появление плазматических клеток. В общем анализе мочи можно обнаружить небольшое количе-

ство свежих эритроцитов, клетки почечного эпителия. Белок в моче в этот период отсутствует или определяется в небольшом количестве.

Олигоурический период (с 3-6-го по 8-14-й день болезни). Температура тела снижается до нормы в виде короткого лизиса или замедленного кризиса, иногда повышаясь вновь до субфебрильных цифр - «двугорбая» кривая. Однако снижение температуры тела не сопровождается улучшением состояния больного, чаще оно даже ухудшается. Достигают максимума общетоксические проявления: усиливается головная боль, сухость во рту, тошнота, возникают неукротимая рвота, икота, анорексия, отмечается выраженная адинамия. Наиболее типичным проявлением этого периода служат боли в пояснице различной выраженности. В эти же сроки появляются боли в животе, часто отмечается метеоризм. У большинства больных (50-65%) наблюдается диарея до 2-10 раз. Степень выраженности олигурии (менее 500 мл мочи в сут.) в большинстве случаев коррелирует с тяжестью заболевания. Геморрагические проявления также зависят от тяжести болезни и могут выражаться в носовых, желудочно-кишечных, маточных кровотечениях, макрогематурии. Кровоизлияния в жизненно важные органы - ЦНС, гипофиз, надпочечники - в этот период могут быть причиной летального исхода. При осмотре отмечаются одутловатость лица, пастозность век, сухость кожи. Сохраняется гиперемия лица и шеи, слизистых оболочек зева и конъюнктив, инъектированность склер, экзантема, снижение остроты зрения. Для тяжелых больных характерно появление геморрагии на слизистых и кожном покрове (в местах инъекций). Нередко проявляются признаки бронхита (у курильщиков). Отмечаются брадикардия, гипотензия, сменяемая к концу периода гипертензией. При пальпации живота определяют болезненность, чаще в области проекции почек, а у тяжелых больных - напряжение брюшной стенки (явления перитонизма). Печень обычно увеличена, селезенка - реже. Симптом Пастернацкого положителен, иногда даже пальпация проекции почек со стороны поясницы вызывает резкую болезненность. В связи с возможностью разрыва капсулы почек эти симптомы необходимо проверять очень осторожно. В единичных случаях могут появиться признаки менингизма. Большинство специфических осложнений ГЛПС развивается именно в этот период.

В гемограмме закономерно выявляются тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз (до 15-30 /л крови), в ряде случаев плазмоцитоз и даже единичные бласты (Войцеховский В.В., и соавт., 2013). Из-за сгущения крови уровень гемоглобина и эритроцитов может возрасти, но при кровотечениях эти показатели снижаются. СОЭ, как правило, не изменена. Характерно повышение уровня остаточного азота, мочевины, креатинина, гиперкалиемии, гипермагниемии, гипонатриемии и признаки метаболического ацидоза. В общем анализе мочи отмечается массивная протеинурия (до 33-66 г/л), интенсивность которой изменяется в течение суток («белковый выстрел»), гематурия, цилиндрурия, появление клеток почечного эпителия и т.н. клеток Дунаевского. Существенные изменения происходят в свертывающей системе крови, чаще всего выражающиеся в гипокоагуляции.

Полиурический период наступает с 9-13-го дня болезни. Прекращается рвота, постепенно исчезают боли в пояснице и животе, нормализуются сон и аппетит, увеличивается суточное количество мочи (до 3-10 л), характерна никтурия. Сохраняется слабость, сухость во рту, появляется жажда. Длительность полиурии и изогипостенурии в зависимости от тяжести клинического течения болезни может колебаться от нескольких дней до нескольких недель. Состояние больного прогрессивно улучшается. Однако темп улучшения состояния не всегда идет параллельно нарастанию диуреза. Иногда в первые дни полиурии еще нарастает азотемия, могут развиваться дегидратация, гипонатриемия, гипокалиемия.

Период реконвалесценции начинается с заметного улучшения общего состояния, восстановления суточного диуреза, нормализации показателей мочевины и креатинина. Его длительность определяется скоростью восстановления почечных функций и колеблется от 3 недель до 2-3 лет. У реконвалесцентов выявляется астенический синдром: общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность. Наряду с этим наблюдается и вегетососудистый синдром в виде гипотонии, приглушенности сердечных тонов, одышки при незначительной физической нагрузке, тремора пальцев рук, повышенной потливости, бессонницы. В этот период может отмечаться тяжесть в пояснице, положительный симптом Пастернацкого, никтурия, длительно (до I года и более) сохраняться изогипостенурия. Возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием пиелонефрита, наиболее часто наблюдаемым у перенесших ОПН.

Разделение ГЛПС по степени тяжести заболевания не имеет единых общепризнанных критериев. Оценка тяжести болезни соответствует степени выраженности основных клинических синдромов (в первую очередь - ОПН) и развившихся осложнений (ИТШ, ЛВС и др.). Осложнения при ГЛПС делятся на 2 группы: а) специфические - ИТШ, ДВС-синдром, азотемическая уремия, отек легких, отек головного мозга, кровоизлияния в мозг, гипофиз, надпочечники, миокард, профузные кровотечения, эклампсия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфекционный миокардит, надрыв или разрыв капсулы почек, серозный менингоэнцефалит и др.; б) неспецифические - пиелонефрит, пневмонии, гнойные отиты, абсцессы, флегмоны, паротит, сепсис и др.

Диагностика. Основанием для постановки клинического диагноза является характерное сочетание картины острого лихорадочного заболевания, протекающего с поражением почек (развитием ОПН) и геморрагическим синдромом. При этом необходимо учитывать эпидемиологические данные, сезонность и цикличность течения болезни: закономерную смену инфекционно-токсических проявлений начального периода признаками нарастающей почечной недостаточности олигоурического периода. Вероятность правильного диагноза еще более возрастает при появлении таких почти специфических симптомов ГЛПС, как: кратковременное снижение остроты зрения, выраженные проявления ОПН без признаков печеночной недостаточности, массивная протеинурия с быстрой положительной динамикой. Ценность абсолютных значе-

ний лабораторных общеклинических, биохимических, электролитных, КОС, коагулопатических, иммунологических, инструментальных и других показателей в установлении заключительного клинического диагноза относительна, так как они отражают степень выраженности неспецифических патофизиологических синдромов (инфекционно-токсического, ОПН, ДВС и др.) (Налофеев А.А., Ибрагимов С.Х., Молева Л.А., 2002). Большое значение в диагностике имеет динамика изменения этих показателей (приведенная выше). Они также служат критериями тяжести развившихся осложнений и прогноза заболевания.

Заключительный диагноз должен быть верифицирован с помощью специфических методов диагностики. Особенно это важно при определении стертых и легких форм заболевания. С этой целью используются серологические методы исследования (РНИФ, ИФА, РИА). На сегодняшний день методом выбора является реакция непрямой иммунофлуоресценции при использовании метода флуоресцирующих антител (МФА). Метод высокоинформативен с подтверждаемостью диагноза до 96-98%. Допускается выявление серонегативных (до 4-6%) форм заболевания. Исследование проводится с помощью парных сывороток. Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 и более раз. Для повышения эффективности серодиагностики ГЛПС необходим наиболее ранний забор первой сыворотки (до 4-7 дня болезни). При взятии сыворотки позже 15-го дня болезни нарастания титра антител не определяется. Антитела к вирусу ГЛПС после перенесенной инфекции сохраняются пожизненно независимо от тяжести перенесенного заболевания. В целях ранней диагностики более перспективно использование методов ИФА с обнаружением антител класса Ig M и ПНР с обнаружением фрагментов вирусной РНК.

Лечение ГЛПС (Б.З. Сиротин, Р.М. Фазлыева, 2009):

Показания к госпитализации

- Необходима ранняя госпитализация (в начале лихорадочного периода, в первые 3 дня болезни). Недопустимо амбулаторное наблюдение больного с подозрением на ГЛПС.
- Транспортировка больного максимально щадящая.
- Перевод из больницы в больницу и хирургические вмешательства недопустимы.

После госпитализации

- Постельный режим до прекращения полиурии: при лёгкой форме — 7-10 дней, среднетяжёлой — 2-3 нед, тяжёлой — не менее 3-4 нед от начала заболевания.
- Требуется строгий учёт вводимой жидкости (питьё, инфузии) и её потерь (диурез, рвотные массы, стул).
- Контроль водного баланса. Наблюдение за изменениями гемодинамики, гемограммы и гематокрита. Контроль уровня мочевины, креатинина, электролитов (калий, натрий). Оценка кислотно-щелочного состояния, коагулограммы. Исследования мочи. Рентгенография органов грудной клетки. При осложнениях необходимы инструментальные исследования — фиброэзофагогастродуоденоскопия, УЗИ, КТ.

Немедикаментозное лечение

Диета. Питание должно быть полноценным и дробным. При олигоурии исключают богатые белком (мясо, рыба и бобовые) и калием (овощи и фрукты) продукты. Напротив, при полиурии необходимы именно эти продукты. Питьевой режим должен быть дозирован с учётом выделенной жидкости. Количество выпиваемой и вводимой внутрь жидкости не должно превышать объёма выведенной (моча, рвотные массы, стул) более чем на 500-700 мл.

Медикаментозное лечение

Этиотропная терапия ГЛПС ещё недостаточно разработана.

Лечение в начальном (лихорадочном) периоде болезни

Противовирусная, дезинтоксикационная, антиоксидантная терапия, профилактика ДВС-синдрома, предупреждение и лечение инфекционно-токсического шока.

Этиотропное лечение

- Противовирусная терапия (рибавирин и индукторы интерферонов в первые 3-5 дней заболевания) обязательна.
- Рибавирин (например, виразол, ребетол) вводят инфузионно по 700-750 мг/сут в течение 3 дней, рибамидил применяют в таблетках в течение 5 дней.
- Индукторы интерферонов (например, тилорон, меглюмина акридонацетат, йодофеназон).

- Иммунобиологические средства. Гипериммунная плазма, донорский специфический иммуноглобулин против ГЛПС, комплексный иммуноглобулиновый препарат, препараты интерферонов парентерально и ректально.

Дезинтоксикационная терапия

- Внутривенные инфузии 5-10% глюкозы, физиологического раствора до 1,0-1,5 л/сут с аскорбиновой кислотой и кокарбоксилазой. Допустимо однократное введение декстрана (реополиглюкин).
- Противовоспалительные средства — метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота или парацетамол назначают при гиперпирексии (39-41 °С).
- Ангиопротекторы — глюконат кальция, рутозид, этамзилат, пирикарбат и др.
- При тяжёлых формах болезни целесообразно раннее назначение свежезамороженной плазмы и ингибитора протеаз (например, апротинин).

Профилактика ДВС-синдрома

- Дезагреганты — пентоксифиллин (например, трентал, пентилин, агапурин, флекситал®), дипиридамол (например, курантил).
- Для улучшения микроциркуляции применяют гепарин натрия до 5000 ЕД/сут внутривенно – капельно или под кожу живота по 1500 ЕД 2-3 раза в сутки. Низкомолекулярные гепарины — надропарин кальция (фраксипарин) 0,3 мл/сут, эноксапарин натрия (клексан) по 0,2 мл/сут, дальтепарин натрия (фрагмин) по 0,2 мл/сут, ревиварин натрия по 0,25 мл/сут подкожно.

Неотложные мероприятия

Своевременная (ранняя) госпитализация, строгий постельный режим и вышеприведённые мероприятия, как правило, предупреждают развитие инфекционно-токсического шока. Тем не менее, около 3-4% больных ГЛПС поступают в больницу с той или иной степенью шока, который обычно развивается на 4-6-й дни болезни.

- Декстран (реополиглюкин) по 400 мл, гидрокортизон по 10 мл (250 мг) внутривенно – капельно, свежезамороженная плазма.

- Глюкокортикостероиды в расчёте на преднизолон. Первая доза должна составлять половину от суточной, последующие дозы вводят каждые 4 часа внутривенно – струйно. Отмена после стабилизации гемодинамики.

I степень инфекционно-токсического шока: преднизолон по 3-5 мг/(кгхсут), максимально до 10 м/кг/сут).

II степень инфекционно-токсического шока: преднизолон по 5-10 мг/(кгхсут), максимально до 20мг/(кг/сут)

III степень инфекционно-токсического шока: преднизолон по 10-20 мг/(кгхсут), максимально до 50 мг/кг/сут).

- Гидрокарбонат натрия 4% по 200 мл внутривенно капельно, одновременно в другую вену или после декстрана (реополиглюкин).

- Сердечные гликозиды и кардиотоники внутривенно (например, строфантин-К, коргликон).

- При неэффективности первичных мероприятий, отсутствии мочи после 1,2-1,5 л введённой жидкости или поступлении больного с III степенью инфекционно-токсического шока назначают допамин 0,5% или 4% по 5 мл (25 или 200 мг), который разводят соответственно в 125 или 400 мл 5% глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида и затем вводят внутривенно - капельно со скоростью 15-20 капель в минуту.

- Коррекция развивающегося при инфекционно-токсическом шоке ДВС-синдрома.

- При гиперкоагуляции назначают до 15 000-20 000 ЕД/сут гепарина натрия; при гипокоагуляции до 5000 ЕД/сут гепарина натрия внутривенно.

Для активации АТ-III: свежезамороженная плазма до 600-800 мл/сут внутривенно – капельно.

- Ингибиторы протеаз — апротинин до 1000 ЕД/(кг/сут)

Ангиопротекторы — этамзилат (например, дицинон до 6-8 мл/сут).

- При желудочно-кишечных кровотечениях назначают фамотидин по 40 мг 2-3 раза в сутки внутривенно, 5% аминокaproновую кислоту охлаждённую (внутрь), антациды (например, алмагель А, маалокс).

- Мочегонные препараты назначают после нормализации гемодинамики или при центральном венозном давлении >120 мм вод.ст., например фуросемид 40-80 мг/сут. При ГЛПС противопоказано введение маннитола.

- Доксазозин по 10 мг 1-2 раза в сутки внутримышечно.

- Оксигенотерапия.

Общее количество вводимой жидкости должно составлять до 40-50 мл/кг/сут) (под контролем диуреза), из них коллоидные растворы не менее трети.

При инфекционно-токсическом шоке нельзя применять симпатомиметики (например, фенилэфрин, эпинефрин, норэпинефрин), также не показаны спазмолитики.

Лечение в олигоанурическом периоде

Дезинтоксикационная терапия, борьба с азотемией и снижение белкового катаболизма. Коррекция водно-электролитного баланса и ДВС-синдрома. Симптоматическая терапия. Предупреждение и лечение осложнений: отёк мозга, отёк лёгких, надрыв или разрыв капсулы почек, азотемическая уремия, кровоизлияния в гипофиз и другие органы.

Консервативное лечение уремической интоксикации

- Промывание желудка и кишечника 2% содовым раствором.
- Энтеросорбенты (например, лигнин гидролизный, повидон) и др.
- Внутривенные инфузии 10-20% раствора глюкозы с инсулином, физиологического раствора, аскорбиновой кислоты, кокарбоксилазы и других средств (например, аминофиллин). При тяжёлых формах — альбумин.
- Ингибиторы протеаз — апротинин (например, контрикал 10 000, гордокс), метандиенон (например, метандростенолон), парентеральное питание.

При олигурии не вводят коллоидные растворы декстрана (реополиглюкин, полиглюкин, реоглюман, гемодез), глюкокортикостероиды (кроме случаев коллапса, отёка мозга и лёгких).

Основная задача терапии в олигоанурический период — борьба с гипергидратацией, ацидозом и электролитными нарушениями, лечение олигоанурии (мочи менее 500-600 мл/сут).

Необходимые мероприятия

- Необходимо контролировать объём вводимой и потерянной жидкости (моча, рвота, стул).
- Стимуляция диуреза — фуросемид (например, лазикс) в режиме ударных доз 200-300 мг одномоментно внутривенно – струйно, после ощелачивания (4% гидрокарбонат натрия по 100-200 мл) и введения белковых препаратов (альбумин, свежемороженая плазма). Если при введении первой дозы получено не менее 100-200 мл мочи, через 6-12 ч возможно повторное введение фуросемида в той же дозе. Общая доза препарата не должна превышать 800-1000 мг. При анурии (мочи менее 50 мл/сутки) использование фуросемида нежелательно.
- Коррекцию ацидоза проводят 4% гидрокарбонатом натрия. Коррекция гиперкалиемии (чаще наблюдается у больных без рвоты и поноса) включает глюкозо-инсулиновую терапию, введение 10% глюконата кальция до 30-40 мл/сут и бескальиевую диету. Необходимо избегать введения препаратов, содержащих ионы калия и магния.

В этот период продолжают и нередко манифестируют геморрагические проявления. Продолжают начатую в лихорадочный период коррекцию ДВС-синдрома, которую проводят по тем же принципам.

Важный компонент терапии больных ГЛПС — *устранение неблагоприятных симптомов болезни.*

- Болевой синдром. Анальгетики (например, анальгин, баралгин, дикловерин, спазмалгон, спазган и др.) в сочетании с десенсибилизирующими средствами: хлоропирамин, прометазин, дифенгидрамин (например, димедрол) и др. При их неэффективности показаны другие средства — дроперидол, фентанил, тримеперидин (например, промедол). Для нейролептоаналгезии вводят дроперидол 0,25% по 1-2 мл, фентанил 0,005% по 1-2 мл.

- При упорной рвоте и икоте — промывание желудка, метоклопрамид [например, церукал, реглан®], метоклопрамид, прокаин (внутрь), прометазин (например, пипольфен), атропин.

- При артериальной гипертензии — аминофиллин (например, эуфиллин), бендазол (например, дибазол), папаверин, верапамил, нифедипин (например, коринфар, кордафен®).

- При судорожном синдроме — диазепам (например, реланиум, седуксен, сибазон), хлорпромазин (например, аминазин), дроперидол, натрия оксибат (натрия оксибутират). После восстановления диуреза пирацетам (например, ноотропил).

- При выраженной гипокалиемии необходимо дополнительное введение препаратов калия — КСL 4% по 20-60 мл/сут (например, панангин, аспаркам), калия оротат.

Устранение симптомов, нередко сопровождающих полиурический период (артериальная гипертензия, головная боль, боли в пояснице, тошнота, рвота и др.), проводится по тем же принципам, что и в олигоанурический период.

Показания к гемодиализу

Определяющими показателями для проведения ГД считают клинические признаки уремии.

- Анурия.
- Интенсивная головная боль, заторможенность, сонливость, явления менингизма, тошнота, непрекращающаяся рвота, мучительная икота, боли в области поясницы на фоне выраженной олигурии (менее 300 мл мочи в сутки).

- Азотемия: мочевины более 26-30 ммоль/л, креатинин более 700-800 мкмоль/л; гиперкалиемия 6,0 ммоль/л и выше. При выраженной азотемии, но умеренной интоксикации и олигоанурии лечение больных возможно без ГД.

Противопоказания к гемодиализу — инфекционно-токсический шок, геморрагический инсульт, геморрагический инфаркт аденогипофиза, массивное кровотечение, спонтанный разрыв почки.

Больных ГЛПС выписывают при нормализации диуреза, показателей азотемии (мочевина, креатинин), гемограммы, отсутствии пиурии и микрогематурии. Гипоизостенурия не считается противопоказанием для выписки.

Сроки выписки реконвалесцентов:

- при лёгкой форме — не ранее 17 – 19 дня болезни;
- при среднетяжёлой — не ранее 21 – 23 дня болезни;
- при тяжёлой форме — не ранее 25 – 28 дня болезни.

Учитывая возможность развития осложнений, уменьшать сроки госпитализации не рекомендуют. Больных выписывают с открытым больничным листом, который должен быть продолжен не менее чем на 2 нед.

В диспансеризации нуждаются пациенты, перенёвшие тяжёлую и среднетяжёлую формы болезни и подвергшиеся ГД. Именно среди этих групп наблюдают медленное восстановление функций почек, а формирование хронической почечной патологии после ГЛПС происходит как бы исподволь.

Самое пристальное внимание надо уделять пациентам, у которых после ГЛПС наблюдают недомогание, астенизацию, снижение работоспособности, боли в пояснице, немотивированное повышение температуры, учащённое мочеиспускание, лейкоцитурию, повышение АД. Длительность диспансерного наблюдения должна быть не менее трёх лет. К этому сроку удаётся определить группы реконвалесцентов с полностью восстановленной функцией почек, а также выделить пациентов с уже сформировавшейся стойкой патологией почек, нуждающихся в лечении.

Реконвалесценты ГЛПС во время диспансерного наблюдения выполняют необходимый режим и соблюдают диету. Не рекомендуют заниматься тяжёлым физическим трудом и физической культурой. Освобождают от командировок, ночных дежурств. Необходимо избегать переохлаждений.

Резидуальные проявления при ГЛПС в виде постинфекционной астении наблюдают в 20 – 22%, почечных проявлений в 25 – 26%, поражений нервно-эндокринной системы в 22 – 23%, постинфекционной миокардиодистрофии в 6 – 7% случаев (Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А., 2002; Б.З. Сиротин, Р.М. Фазлыева, 2009).

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Она сводится к уничтожению грызунов в очагах ГЛПС и к защите людей от соприкосновения с грызунами или предметами, загрязненными их выделениями. В населенных пунктах, располагающихся около леса, необходимо хранить продукты на складах, защищенных от грызунов. Территорию около жилья следует освобождать от кустарника, бурьяна. При размещении в летних лагерях, туристических базах и т.п. выбирать места, не заселенные грызунами, свободные от зарослей бурьяна. Мусорные ямы в этих случаях располагают не менее чем в 100 метрах от палаток.

ГЛАВА IX.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

ВРОЖДЕННАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ (БОЛЕЗНЬ РЕНДЮ-ОСЛЕРА)

Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (Болезнь Рендю – Ослера) это аутосомно–доминантное заболевание, характеризующееся множественными телеангиэктазиями кожи и слизистых оболочек, а также геморрагическим синдромом разной локализации. Механизм реализации различных генетических дефектов при болезни Рендю – Ослера окончательно не выяснен. Преобладает представление о врожденной недостаточности мезенхимы, обуславливающей возникновение телеангиэктазий. Сосудистая стенка лишена мышечных и эластических волокон, состоит почти из одного эндотелия и окружена рыхлой соединительной тканью. Вены и капилляры, которые образуют телеангиэктазии, резко истончены, посткапиллярные вены расширены и анастомозируют с артериолами через капиллярные сегменты. Артериально – венозные анастомозы – характерный признак заболевания. Отмечаются также дегенеративные изменения мезенхимы (разрыхление соединительной ткани), скопление лейкоцитов и гистиоцитов вокруг сосудов, недоразвитие сосочков кожи и слабое развитие потовых желез, уменьшение количества волосяных луковиц.

Кровотечения при болезни Рендю – Ослера обусловлены хрупкостью мелких кровеносных сосудов. У некоторых больных определяется нарушение функции тромбоцитов и активация фибринолиза. Клинические проявления заболевания в виде кровотечений различной локализации могут определяться уже в раннем детстве и сохраняются на протяжении всей жизни. Однако кожные проявления болезни становятся видны значительно позже, обычно в возрасте 30 – 40 лет.

В классическом описании W. Osler (1907) разграничил три вида телеангиэктазий, выявляемых на коже и слизистых оболочках:

- 1) ранний, в виде небольших неправильной формы мелких сосудистых образований – пятнышек,
- 2) промежуточный, в виде небольших сосудистых «паучков»,
- 3) поздний или узловатый тип, имеющий вид ярко – красных круглых или овальных возвышающихся узелков диаметром 3 – 7 мм.

Вокруг этих образований часто выявляется сеть расширенных мелких сосудов, особенно в области крыльев носа, губ, щек и век, также вокруг сосков на груди, придающих коже багрово-синюшный оттенок с резко выраженным сосудистым рисунком. У больных старше 25 лет могут отмечаться телеангиэктазии всех трех вышеперечисленных типов. Все они характеризуются тем, что

бледнеют при надавливании и наполняются кровью после прекращения давления.

У большинства больных телеангиэктазии раньше появляются на губах и их внутренней поверхности (рис. 44, см. цветную вкладку). Затем они могут обнаруживаться на любых участках кожи – крыльях носа и его слизистой оболочке, щеках, над бровями, на внутренней поверхности щек, языка, деснах, волосистой части головы, кончиках пальцев (рис. 45, см. цветную вкладку). Телеангиэктазии могут образовываться и кровить из всех слизистых оболочек – из зева, гортани, бронхов, на всем протяжении желудочно – кишечного тракта, в мочевых путях и во влагалище.

У большинства больных наблюдаются тяжелые, рецидивирующие носовые кровотечения. Носовые кровотечения могут быть чрезвычайно упорными, продолжаться в течение нескольких дней и недель, приводить к тяжелой анемизации больных. Тяжелые профузные носовые кровотечения при болезни Рендю – Ослера являются опасными для жизни этих пациентов.

Упорные профузные кровотечения могут отмечаться из телеангиэктазий любой другой локализации: бронхолегочной, желудочно-кишечной, из мочевых путей и т. д. Такие кровотечения могут привести к смерти больных. Редко наблюдаются кровоизлияния в головной и спинной мозг, его оболочки и во внутренние органы. Может отмечаться увеличение печени, нарушение её функциональной способности. Развитие артерио – венозных шунтов в печени приводит к развитию цирроза печени.

Диагностика болезни Рендю – Ослера осуществляется на основании следующих главных признаков:

- обнаружение телеангиэктазий на коже и слизистых оболочках;
- семейный характер заболевания;
- отсутствие патологии системы гемостаза.

В случае генерализованного характера телеангиэктазий и расположения их на доступных осмотру участках постановка диагноза не требует длительного времени. Гораздо сложнее для диагностики локальные формы этого заболевания с изолированным поражением бронхов, матки, желудка, кишечника, почек. Для диагностики телеангиэктазий этих локализаций приходится выполнять соответствующие инструментальные и ангиографические исследования. Наиболее затруднительна диагностика телеангиэктазий в тонком кишечнике, самым информативным методом в данном случае является капсульная эндоскопия (Войцеховский В.В., Хаустов А.Ф., Пивник А.В., 2011).

Профилактика и лечение

Необходимо проводить профилактику возникновения ринитов и других воспалительных заболеваний слизистых оболочек, которые могут провоцировать кровотечение. Противопоказан прием аспирина и других противовоспалительных нестероидных препаратов, нарушающих функцию тромбоцитов и усиливающих кровотечение при болезни Рендю – Ослера. Противопоказан прием алкоголя. Опасны тяжелые физические нагрузки.

Для остановки носовых кровотечений используют орошение полости носа 5 – 8% аминокaproновой кислотой (лучше в смеси с тромбином). Можно использовать аппликации смесей фибрина с коллагеном. Тугая тампонада носа используется только в тяжелых ситуациях. Временный эффект дает отслойка слизистой оболочки носа и перевязка приводящих артерий – наружной сонной, верхнечелюстной, решетчатой. Временный положительный эффект оказывает локальное замораживание слизистой оболочки путём подводки к кровоточащему участку криоаппликатора с парожидкостной аппликацией жидкого азота (-196°С) на 30 – 90с, либо с губкой пропитанной персиковым маслом и смоченной в жидком азоте. В последующем проводят 4 – 8 сеансов (с интервалами 1 – 2 дня) с однократными распылениями жидкого азота в полости носа. Применяют локальные воздействия на кровоточащие участки лазером. При частых и очень обильных желудочно – кишечных, носовых, бронхолегочных и локальных кровотечениях проводят хирургическое лечение – иссечение участков слизистых оболочек с расположенными в них телеангиэктазами. Однако вскоре вблизи рубцов появляются новые телеангиэктазы. Традиционные общие гемостатические воздействия – введение препаратов витамина К, хлорида кальция, дицинона, аминокaproновой кислоты и т. д., при болезни Рендю – Ослера не эффективны (Баркаган З.С., 2005).

СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛО

Синдром Элерса-Данло – гетерогенная группа редких соединительнотканых заболеваний, обусловленная нарушением синтеза или метаболизма коллагена. В основе болезни лежит генетически обусловленное нарушение синтеза волокон соединительной ткани и дисплазия сосудистой стенки. Характерными особенностями заболевания являются истончение и чрезмерная растяжимость кожи, разболтанность суставов, легкость разрывов соединительной ткани, геморрагический диатез, плохое заживление ран.

Заболевание может быть легко диагностировано уже при рождении или вскоре после родов. Как правило, дети рождаются недоношенными. Кожа у детей очень тонкая и легко растяжима, часто сквозь кожу просвечивают телеангиэктазии. В последующем, по мере взросления ребенка, постепенно образуются кожные складки, напоминающие мешки. Особенно это заметно в области локтевых, коленных суставов. Характерна чрезмерная ранимость кожи, даже при небольшом физическом воздействии, травме кожа легко разрывается, образовавшиеся разрывы плохо заживают, на месте разрыва кожи формируются атрофические рубцы. Они могут образовываться вокруг рта, и тогда он приобретает форму «рыбьего». В области рубцов откладывается кальций. Наиболее часто кальцификаты обнаруживаются и прощупываются в области локтевых и коленных суставов.

Наблюдается чрезмерная подвижность («разболтанность») суставов, нарушается походка, легко развивается кифоз, у отдельных больных формиру-

ются артриты, значительно снижая мышечный тонус. Довольно часто у больных склеры имеют голубоватый оттенок, может быть «третье» веко – эпикантус (складка кожи полулунной формы в области внутреннего угла глазной щели). У многих больных диагностируются врожденные пороки сердца (чаще всего дефекты межжелудочковой, межпредсердной перегородок, тетрада Фалло, сужение легочной артерии), дефекты развития почек, пупочные, паховые грыжи.

У большинства больных с синдромом Элерса-Данло имеется геморрагический диатез, который проявляется выраженными «синяками» на коже, иногда петехиальной сыпью, подкожными гематомами в виде узлов, кровоточивостью слизистых оболочек, десневыми, носовыми кровотечениями, возможны кровохарканья и желудочно-кишечные кровотечения. Геморрагический синдром обусловлен истончением сосудистой стенки в связи с нарушением синтеза в ней коллагена. Однако у отдельных больных может наблюдаться нарушение агрегации тромбоцитов (Nuss, Manco-Jonson, 1995)

В зависимости от клинических особенностей заболевания, а также ультраструктурных и биохимических дефектов коллагена различают следующие типы синдрома Элерса-Данло:

- Тип I (тяжелый). Этот тип характеризуется выраженными клиническими кровоизлияниями, в том числе геморрагическим синдромом, тяжелым течением заболевания, наследованием по аутосомно-доминантному типу. При электронно-микроскопическом исследовании сосудистой стенки определяется увеличение диаметра коллагеновых волокон. Точный биохимический дефект I типа синдрома Элерса-Данло не выявлен.

- Тип II (среднетяжелый). Клиническая симптоматика при II типе заболевания аналогична таковой при типе I, однако, проявляется не так значительно, как при типе I. Менее выражены также геморрагический синдром и гипермобильность суставов. Тип наследования аутосомно-доминантный. Ультраструктурные изменения коллагеновых волокон сосудистой стенки такие же, как при I типе. Точный биохимический дефект не выявлен.

- Тип III (доброкачественный). Наследуется аутосомно-доминантно. Кожные изменения минимальные, геморрагический диатез практически отсутствует. Характерной особенностью клинической картины является разболтанность суставов, у некоторых больных развивается артрит.

- Тип IV (эксхимозный). Этот клинический тип заболевания развивается вследствие точечной мутации и делеции COL 3A1 гена, расположенного на дистальном плече 2-й хромосомы. Вследствие этой генетической аномалии наблюдается продукция патологического III типа коллагена, который в избытке накапливается в сосудистой стенке, в частности, в артериях. Сосудистая стенка расслаивается, развиваются артериальные аневризмы, которые легко разрываются, что сопровождается кровотечениями, часто возникающими спонтанно. Кожа у больных чрезвычайно тонкая, образует «папирусные» рубцы, сквозь нее просвечивает сосудистая сеточка. Характерной клинической особенностью IV типа являются легко возникающие эксхимозы, возможны носовые кровотечения, описаны случаи перфорации кишок. Изменения в суставах минимальные, ги-

перподвижность наблюдается преимущественно в суставах верхних конечностей.

- Тип V. Наследование этого заболевания сцеплено с X хромосомой. Различают две клинические разновидности этого типа. Первый вариант характеризуется низкорослостью, развитием паховой, бедренной или пупочной грыж, пролапсом митрального или трикуспидального клапанов различной степени выраженности; чрезмерной «разболтанностью» суставов. Биохимической особенностью этого варианта является дефицит фермента лизилоксидазы. Вторая разновидность V типа характеризуется выраженной растяжимостью и истончением кожи, достаточно часто – геморрагическим диатезом, в то же время патологическая подвижность суставов выражена слабо. Биохимический дефект этой разновидности пока не установлен. При электронной микроскопии выявляется увеличение диаметра фибрилл коллагена.

- Тип VI (глазной). Этот тип заболевания наследуется аутосомно-рецессивно. В 1994 г. Heikkinen, Hautata, Kivirikko установили генные мутации в области 1-й хромосомы и снижение активности фермента лизилгидроксилазы. Характерными клиническими особенностями VI типа являются кифосколиоз (развивается уже в раннем детстве, иногда вскоре после рождения), чрезмерная тонкость и растяжимость кожи; геморрагический диатез; поражение органа зрения (внутриглазные кровоизлияния, отслойка сетчатки, глаукома). При электронномикроскопическом исследовании пораженной кожи выявляется уменьшение диаметра фибрилл коллагена.

- Тип VII наследуется аутосомно-рецессивно. Установлен биохимический дефект, наблюдающийся при этом типе: дефицит проколлагеновой аминопро-теазы и нарушение превращения проколлагена в коллаген. Наиболее характерными клиническими признаками являются низкорослость, врожденная разболтанность суставов со смещением суставных костей, сравнительно слабо выраженные кожные изменения и геморрагический синдром.

- Тип VIII (периодонтный) – наследуется аутосомно-доминантно, ультраструктурный и биохимический дефекты неизвестны. Наиболее ярким клиническим признаком заболевания является тяжелый периодонтит и обусловленное этим раннее выпадение зубов. Кроме того, отмечается значительное истончение и растяжимость кожи, легкая ранимость ее, достаточно часто наблюдаются кожные геморрагии. Гиперподвижность суставов выражена умеренно.

- Тип IX – наследуется аутосомно-рецессивно, ультраструктурный и биохимический дефекты не установлены. Наиболее характерными признаками заболевания являются умственная отсталость, выраженное истончение, растяжимость, ранимость кожи с кожными кровоизлияниями; гипермобильность суставов; паховые грыжи. У большинства больных с типом IX имеются нарушения обмена меди (низкий уровень меди и церулоплазмينا в крови, повышенное содержание меди в клетках).

В настоящее время описан синдром Менкеса, который характеризуется тонкостью кожи, гипопигментацией, сосудистыми аневризмами (они могут разрываться и вызывать кожные, подкожные кровоизлияния и кровотечения

различной локализации), дегенеративными изменениями нервной системы, необычной формой волос (они приобретают петлеобразную форму), недоразвитием подбородка. Причиной этого синдрома является мутация в области гена, кодирующего синтез медь-транспортующей АТФ-азы.

В последние годы описан X-тип синдрома Элерса-Данло, который обусловлен дефектом синтеза фибронектина, но специфические для этого типа мутации не обнаружены.

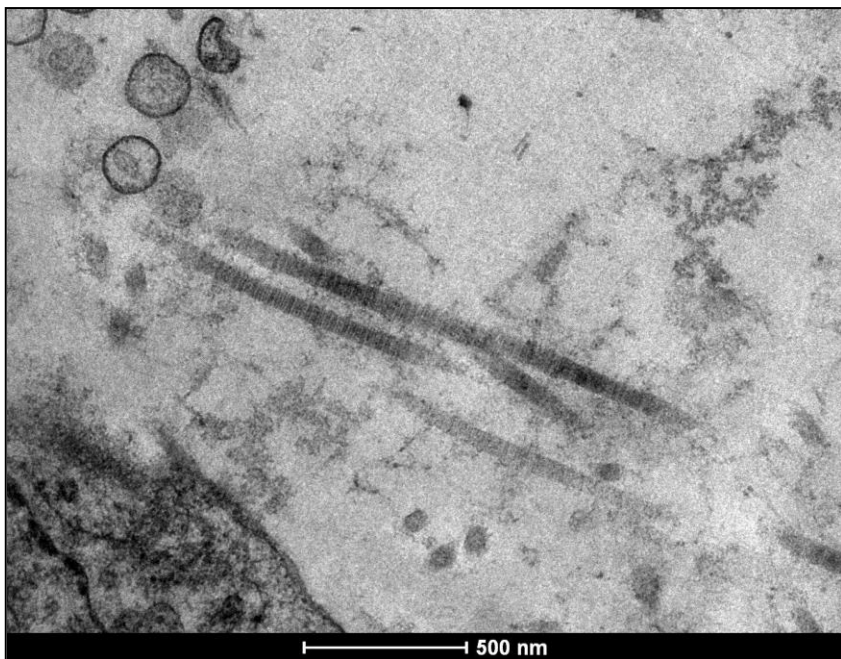


Рис. 46 а.

**Нормальное строение
коллагеновых волокон.**

*Электроннограмма.
Окраска: уранилацетат,
цитрат свинца. Увеличение
52000.*



Рис. 46 б.

**Увеличение диаметра
коллагеновых волокон
у больных синдромом
Элерса-Данло**

*Электроннограмма.
Окраска: уранилацетат,
цитрат свинца.
Увеличение 12000.*

При всех типах заболевания легко возникают кожные гемorragии, даже при небольших травмах, ушибах, интенсивных занятиях спортом, особенно при изометрических упражнениях. У беременных женщин, страдающих синдромом

Элерса-Данло, могут быть тяжелые маточные кровотечения в родах и послеродовом периоде.

Патогенетическое лечение этого заболевания не разработано. Лечение геморрагического синдрома проводится соответственно лечению тромбоцитопатий.

СИНДРОМ КАЗАБАХА-МЕРРИТА

Болезнь проявляется общей микроциркуляторной кровоточивостью у детей с одной, реже – несколькими большими ангиомами на коже, а иногда и во внутренних органах. Кровоточивость (кровоизлияния в кожу, кровотечения из слизистых оболочек, мелена, иногда кровоизлияния в головной мозг) связана в основном с выраженной тромбоцитопенией. Но бывают и серьезные коагуляционные нарушения – гипофибриногемия, повышенное содержание продуктов деградации фибриногена в плазме, вторичная активация фибринолиза. Тромбоцитопения связана с укорочением продолжительности жизни кровяных пластинок в кровотоке из-за их задержки, агрегации и размокания в ангиоме, а возможно, и иммунного повреждения. В удаленных гемангиомах обнаруживаются белые (тромбоцитарные) и коагуляционные тромбы, что сближает синдром Казабаха – Мерритта с интенсивным локальным ДВС-синдромом. Вместе с тем тромбирование сосудов в ангиоме не ведет к их полной закупорке (иначе это привело бы к самоликвидации процесса). Это связано с чрезвычайно интенсивным локальным фибринолизом, в силу чего тромбообразование сопровождается и уравновешивается постоянным распадом тромбов. Ангиомы склонны к более или менее интенсивному росту, нередко вызывают деструкцию окружающих тканей (особенно в костях), служат источником сильных и упорных болей.

Диагностика не представляет особых сложностей при видимых ангиомах, но очень сложна при локализации опухоли во внутренних органах (чаще в печени) или костях. В подобных случаях обычно ставится ошибочный диагноз идиопатической тромбоцитопении. Сочетание местного деструктивного процесса (зачастую в болевой форме) с выраженной тромбоцитопенией, нарушениями свертываемости крови и системной кровоточивостью помогают поставить правильный диагноз. Нередко возникают множественные ангиомы на коже, во внутренних органах и костях.

Лечение. Гемангиомы следует удалять, если это возможно. При невыполнимости такой операции и множественном ангиоматозе прибегают к рентгено- или γ -терапии. Иногда кровоточивость уменьшается после удаления селезенки и лечения глюкокортикоидами, к которым прибегают при ошибочной диагностике болезни Верльгофа (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012). Получаемый при этом эффект связывается, с одной стороны, с гемостатическим действием глюкокортикоидов, а с другой – с тем, что после удаления селезенки количество тромбоцитов в циркуляции увеличивается на 20–30%. Лучевое лечение намного уменьшает опухоль и улучшает гемостаз, но не при всех видах

ангиом бывает эффективным. Известны случаи, когда из-за тяжелого течения болезни и неэффективности лучевой терапии приходилось ампутировать конечность, на которой располагалась ангиома. Лучевую терапию часто сочетают с назначением глюкокортикоидов в средних дозах. Откладывать операцию или лучевую терапию в связи с временным эффектом гормональной терапии не следует, поскольку заболевание, в том числе и геморрагический синдром, течет волнообразно и в любой момент может дать тяжелые осложнения (обильные кровотечения, кровоизлияния в головной мозг). Последнее время проводят лечение интерфероном альфа (в дозе 10^6 ЕД/м² три раза в день, подкожно), который ингибирует пролиферацию эндотелиоцитов, клеток гладкой мускулатуры и ангиогенез (Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г., 2012).

ГЛАВА X.

АТРОФИЧЕСКИЕ И ИММИТАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Недостаточность витамина С (скорбут). Выраженные формы в наши дни крайне редки и чаще всего связаны с попаданием людей в экстремальные условия, где нет возможности обеспечить нормальное питание, в том числе пищевыми продуктами, содержащими витамин С. Тем не менее с гиповитаминозом С приходится иногда сталкиваться при неправильном вскармливании грудных детей (особенно в странах, где не изжито голодание, распространены кишечные заболевания и алиментарная дистрофия), а также при истощающих онкологических и сердечно-сосудистых заболеваниях, старческом слабоумии с анорексией и т.д. Следует учитывать, что, помимо микрососудов, при гиповитаминозе С существенно нарушается и агрегационная функция тромбоцитов.

Клиническая картина. Привязанные к волосяным луковицам петехиальные гемомрагии в области голеней и нижней половины туловища, синячковые высыпания, рыхлость и кровоточивость десен, в редких случаях – желудочно-кишечные и почечные гемомрагии.

Лечение. Введение парентерально и внутрь аскорбиновой кислоты в достаточно больших дозах (до 1 г в день и более), полноценное питание.

Старческая пурпура развивается у людей старше 70-75 лет и значительно учащается после 80 лет вследствие истончения кожи, прогрессирующего уменьшения в ней и в стенках микрососудов коллагена, что делает кровеносные сосуды ломкими. Время кровотечения из проколов не увеличивается, функция тромбоцитов остается нормальной. Венепункция ведет к появлению синяков. Пурпура проявляется четко очерченными обширными с неровными краями синяками и темными пигментными пятнами на открытых частях тела – тыле кистей и предплечий, менее крупными – в области лица, шеи, затылка. Нередко наблюдается появление темных пятен на губах и слизистой оболочке ротовой полости. Кожа истончена, просвечиваются вены и сухожилия. Ломкость сосудов связана также с избыточным отложением в их стенках кальция, перемещением последнего из костей вследствие старческого остеопороза. По нашим наблюдениям, между степенью выраженности старческого остеопороза и пурпуры имеется тесная прямая связь.

Стероидная пурпура. При длительном лечении глюкокортикоидами возникают сходные со старческой пурпурой изменения в коже и стенках кровеносных сосудов. Обусловлено это тем, что гормоны коры надпочечников подавляют пролиферацию фибробластов и снижают синтез коллагена и мукополисахаридов. При синдроме Иценко-Кушинга, а нередко и без него в результате длительной гормональной терапии отмечается развитие ангиэктазов в виде стрий, легкое появление петехий и синяков, особенно в местах трения одежды, подкожных инъекций и т.д. При далеко зашедших формах заболевания эти яв-

ления становятся необратимыми и не проходят после прекращения лечения глюкокортикоидами.

Синдром Мюнхгаузена – симулятивное расстройство, при котором человек симулирует, преувеличивает или искусственно вызывает у себя симптомы болезни, чтобы подвергнуться медицинскому обследованию, лечению, госпитализации, хирургическому вмешательству и т. п. Причины такого симулятивного поведения полностью не изучены. Общепринятое объяснение причин синдрома Мюнхгаузена гласит, что симуляция болезни позволяет людям с этим синдромом получить внимание, заботу, симпатию и психологическую поддержку, потребность в которых у них фрустрирована.

Пациенты с синдромом Мюнхгаузена, как правило, отрицают искусственную природу своих симптомов, даже если им предъявляют доказательства симуляции. Обычно они имеют длительную историю госпитализаций из-за симулированных симптомов. Не получая ожидаемого внимания к своим симптомам, больные с синдромом Мюнхгаузена часто становятся вздорными и агрессивными. В случае отказа в лечении одним специалистом больной обращается к другому. Чаще всего больные с синдромом Мюнхгаузена симулируют следующие симптомы: конвульсии, кровотечения, вызванные приёмом антикоагулянтов, рвота и диарея.

Название восходит к имени русского кавалерийского офицера XVIII века немецкого происхождения барона фон Мюнхгаузена, который прославился фантастическими рассказами о своих приключениях. Термин «Синдром Мюнхгаузена» (англ. *Munchausen syndrome*) предложен Ричардом Ашером, впервые описавшим в 1951 году поведение пациентов, склонных выдумывать или вызывать у себя болезненные симптомы. Первоначально это название использовалось для обозначения всех подобных расстройств. Сегодня этот термин применяют в случаях крайней и длительной формы симулятивного расстройства, при которой симуляция болезни занимает центральное место в жизни человека.

В большинстве случаев больные с синдромом Мюнхгаузена с целью имитации геморрагий наносят себе разнообразные физические воздействия (Zahner J., Schneider W., 1994). Но описаны случаи приема такими пациентами, как оральных антагонистов витамина К (Petersen D., Barthels M., 1995), так и крысиных ядов содержащих антагонисты витамина К (Stanziale S.F., Christopher J.C., Fisher R.B., 1997; Moery S., Pontious J.M., 2009) с целью симуляции геморрагического синдрома.

Под **делегированным синдромом Мюнхгаузена** (англ. *Fabricated and Induced Illness* или *Munchausen Syndrome by Proxy*, MSBP) понимают такой вид симулятивного расстройства, при котором родители или лица, замещающие их намеренно вызывают у ребёнка или уязвимого взрослого человека (инвалида, например) болезненные состояния или выдумывают их, чтобы обратиться за медицинской помощью. Такие действия совершают почти исключительно женщины, в подавляющем большинстве случаев – родные матери или супруги. При этом лица, симулирующие болезни ребёнка, сами могут проявлять поведение типичное для синдрома Мюнхгаузена. Лица, страдающие делегированным

синдромом Мюнхгаузена, могут использовать самые различные методы, чтобы спровоцировать появление у ребёнка или уязвимого взрослого болезни. Воображаемая или вызываемая болезнь может принимать практически любую форму, но наиболее распространенными симптомами являются: кровотечения, припадки, диарея, рвота, отравления, инфекции, удушье, лихорадка, аллергии и синдром внезапной детской смерти.

Искусственно вызываемые у детей болезни очень плохо поддаются лечению, поэтому дети, страдающие от таких расстройств, подвергаются большому числу ненужных медицинских процедур, некоторые из которых могут быть вредны. Искусственные заболевания и многократное лечение негативно сказывается на психическом развитии и здоровье детей. Кроме того, действия, при помощи которых создаются симптомы болезни, могут наносить непоправимый вред здоровью ребёнка и представлять опасность для его жизни. Описаны случаи К-зависимых коагулопатий у детей вызванные индуцированные их психически не здоровыми родственниками (Babcock J., et al., 1993)

ГЛАВА XI. РЕКОМБИНАНТНЫЙ АКТИВИРОВАННЫЙ ФАКТОР VII – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Последнее десятилетие рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) нашел широкое применение во многих отраслях медицины с целью остановки кровотечений различной этиологии. Фактор rFVIIa был разработан для лечения больных гемофилией, у которых возникали ингибиторы факторов VIII или IX. Впервые этот препарат был синтезирован фирмой Ново Нордиск (Дания) и получил название эптаког альфа (НовоСевен). Однако впоследствии его стали широко использовать для лечения других кровотечений, не связанных с гемофилией. Эффективность гемостатического действия rFVIIa при кровотечениях различного генеза позволила использовать его как универсальный гемостатический препарат.

Значительная эффективность данного препарата обусловлена важной ролью фактора VII в системе гемостаза. В физиологических условиях фактор VIIa одним из первых запускает механизм гемостаза (Roberts H.R., et al., 1998; Hoffman M., Monroe D.M., 2001). Повреждение стенки сосуда способствует секреции в кровь тканевого фактора (ТФ), который связывается с фактором VIIa с образованием активного комплекса ТФ:VIIa, который в свою очередь трансформирует фактор X в активную форму Xa. Комплекс ТФ:VIIa всегда связан с поверхностью клеток, т.к. ТФ является интегральным мембранным белком. Фактор Xa, оставаясь на поверхности субэндотелиальных клеток, вместе со своим кофактором – фактором Va образует протромбиназу. Протромбиназа расщепляет протромбин, в результате чего образуется тромбин. В физиологических условиях под воздействием комплекса ТФ:VIIa образуется очень небольшое количество тромбина, которое не способно трансформировать фибриноген в достаточное для остановки кровотечения количество фибрина. Однако это малое количество тромбина существенно для последующей активации факторов свертывания V, VIII, IX, XI и тромбоцитов. На поверхности активированных тромбоцитов развивается мощная активация фактора X, которая и приводит к образованию больших количеств тромбина, способствующих превращению фибриногена в фибрин в зоне повреждения. В отличие от условий активации фактора X на клетках, несущих ТФ, на тромбоцитах этот процесс вызывает теназный комплекс, который состоит из активных форм факторов VIII и IX. Одновременно активируется ингибитор фибринолиза – тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (tissue factor pathway inhibitor, TAFI), защищающий фибриновый сгусток от лизиса плазмином.

Экспериментальным путем было установлено, что добавление rFVIIa в дозе от 50 до 150 нМ к активированным тромбоцитам в присутствии фактора X

способствовало усилению образования фактора Ха и образованию достаточного количества тромбина вне зависимости от наличия ТФ и факторов VIII и IX (Hoffman M., Monroe D.M., 2001; Frank W., 2003). Доказано, что количество фактора Ха напрямую зависит от количества добавленного rFVIIa. При введении избыточного количества rFVIIa больному, он продолжает активировать фактор X в течение всего времени существования в организме, и весь образующийся при этом фактор Ха включается в протромбиновый комплекс. Сделано заключение о том, что высокие уровни rFVIIa могут вернуть генерацию тромбина практически к норме при условии сохранности фактора X на поверхности тромбоцитов, даже в отсутствие факторов VIII и IX (Hedner U., Erhardtsen E., 2002).

Фактор rFVIIa действует только в месте повреждения сосудистой стенки и не вызывает системной активации процессов коагуляции.

При гемофилии А и В в плазме содержится нормальное количество фактора VII и образование малого базисного количества тромбина на поверхности клеток несущих ТФ, не нарушено. Но у этих больных вследствие снижения содержания в крови фактора VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В), необходимых для активации фактора X на поверхности активированных тромбоцитов, образование гемостатически значимого количества тромбина значительно замедлено, а, следовательно, замедлен процесс превращения фибриногена в фибрин и снижена устойчивость фибринового сгустка к фибринолитическому воздействию. Все это способствует развитию кровотечений у данной категории больных. При ингибиторной форме гемофилии ингибиторы нейтрализуют активность факторов VIII или IX, соответственно снижается образование достаточного количества тромбина, способствующего превращению фибриногена в фибрин, и устойчивость фибринового сгустка к лизису плазмином. Фактор rFVIIa увеличивает генерацию тромбина на тромбоцитах вне зависимости от наличия факторов VIII или IX, чем обусловлена его высокая эффективность при гемофилии, в том числе и ее ингибиторной форме, когда лечение обычными дозами дефицитного фактора невозможно (Папаян Л.П., 2005; Butenas S., et al., 2002; Hedner U., Erhardtsen E., 2002). Эффективно используется rFVIIa с целью гемостаза у пациентов с ингибиторной формой гемофилии при проведении оперативных вмешательств, в том числе ортопедических реконструктивно-восстановительных операций (Плющ О.П., и соавт., 2004).

При всех видах патологии тромбоцитов введение rFVIIa способствует купированию и предотвращению тяжелых кровотечений (Gertziapas G.T., et al., 2002; Monroe D.M., et al., 2000; Sacioglu Z., et al., 2005). Введенный пациенту с тромбоцитопенией или тромбоцитопатией фактор rVIIa обеспечивает дополнительный синтез тромбина на клетках, несущих ТФ, за счет увеличения количества активных комплексов ТФ:VIIa (Папаян Л.П., 2005). Тромбин усиливает активацию тромбоцитов, компенсируя их недостаточное участие в активации гемостатических реакций. В присутствии высоких доз rFVIIa, кроме того, усиливается генерация тромбина на тромбоцитах за счет связывания большого числа молекул фактора X (Папаян Л.П., 2004). Однако при аутоиммунной тромбоци-

топенической пурпуре данный препарат используется только как средство «экстренной помощи», поскольку он не оказывает непосредственного влияния на количество тромбоцитов (Баркаган З.С., 2005).

Результаты применения rFVIIa позволили сделать заключение о том, что данный препарат, обладая выраженным гемостатическим эффектом, является важным фактором при купировании массивного акушерского кровотечения. При возникновении акушерского кровотечения, угрожающего жизни пациентки, необходимо на этапе его консервативного лечения наряду с интенсивной и инфузионно-трансфузионной терапией начать введение rFVIIa в дозе 90 – 120 мг/кг массы тела (Moscardo F., et al., 2001; Sacioglu Z., et al., 2005). Использование указанных доз препарата, его своевременное введение значительно снижают частоту и тяжесть акушерских кровотечений, позволяя реализовать органосохраняющую тактику и сохранять репродуктивную функцию женщины (Moscardo F., et al., 2001; Sacioglu Z., et al., 2005). Однократное применение rFVIIa в указанных дозировках не всегда приводит к окончательной остановке кровотечения, что требует повторных его введений через определенные интервалы времени [Тарасова В.С., 2010]. Для предотвращения развития полиорганной недостаточности и летальных исходов на фоне массивных акушерских кровотечений необходимо более раннее применение rFVIIa, что позволяет использовать меньшие дозы препарата (Frank W., 2003). Применение rFVIIa для лечения маточного кровотечения у девочек в пубертатном периоде позволило повысить эффективность применения консервативной комплексной терапии и избежать выскабливания слизистой полости матки (Блинова Е.А., и соавт., 2010). Особенно важно применение rFVIIa при маточных кровотечениях у пациенток с различными врожденными и приобретенными геморрагическими заболеваниями (Чернуха Е.А., и соавт., 2007; Jimfinez-Yuste V., et al., 2000; Hunault M., Bauer K.A., 2000).

Кровотечение является одним из наиболее частых и опасных осложнений при различных хирургических вмешательствах. Риск возникновения массивной геморрагии при сложных операциях зависит от ее вида и длительности, степени гипотермии и гемодилюции, которая способствует разведению плазменных факторов свертывания, а также от нарушения тромбоцитарного звена гемостаза и активации фибринолиза. В то время как хирургическое кровотечение в большинстве случаев может быть контролируемо хирургом, лечение коагулопатического кровотечения весьма затруднено, а иногда и невозможно. Введение эффективного гемостатического агента, который действует только в месте повреждения сосудистой стенки и не вызывает системной активации процессов коагуляции, позволяет улучшить контроль гемостаза и уменьшить смертность от рефрактерных к терапии кровотечений (Баркаган З.С., и соавт., 2005; Friederich P.W., et al., 2003; Kenet G., et al., 1999). Применение препарата фактора rVIIa позволило значительно снизить риск развития тяжелых кровотечений при проведении больших операций, в том числе и у онкологических и кардиохирургических больных (Баркаган З.С., и соавт., 2005; Плющ О.П., и соавт., 2003; Citak F.E., et al., 2005). В научной литературе появляется все больше со-

общений об успешном использовании препарата как эффективного и безопасного универсального гемостатического средства в клинических ситуациях, когда применение традиционных гемостатиков не дает желаемого результата (Плющ О.П., и соавт., 2003; Румянцев А.Г., и соавт., 2002; Gilmaz S., et al., 2005). Так, описаны случаи успешного использования rFVIIa для остановки профузных внутренних кровотечений после хирургических вмешательств – резекции кишечника при болезни Крона и лимфоме кишечника – у пациентов, у которых ранее не отмечалось нарушений системы свертывания крови (White V., et al., 1999).

Препарат rFVIIa в качестве заместительной терапии с успехом применяется при лечении кровотечений у пациентов с врожденными и приобретенными коагулопатиями. Из наследственных коагулопатий следует отметить врожденный дефицит фактора VII и болезнь Виллебранда (Sarper N., et al., 2005; White V., et al., 2000). В группе приобретенных коагулопатий rFVIIa наиболее эффективен при лечении кровотечений на фоне тяжелых заболеваний печени и при передозировке непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К), поскольку в данных ситуациях имеет место выраженный дефицит фактора VII (Баркаган З.С., 2005; Папаян Л.П., 2005). При этих нозологиях на стадии инициации свертывания крови образуется недостаточное количество тромбина, и не обеспечиваются условия для последующего распространения реакций активации тромбоцитов и свертывания крови. Последнее время появились рекомендации по применению данного препарата при отравлениях родентицидами, содержащими непрямые антикоагулянты (т.н. суперварфарины), при наличии у таких пациентов тяжелых кровотечений (Bruno G.R., et al., 2000; Zupancic-Salek S., et al., 2005). Свою эффективность rFVIIa доказал при купировании тяжелых кровотечений при гемобластозах (Citak F., et al., 2005; Simsir I.Y., et al., 2005; Войцеховский В.В., 2013).

В то же время на поздних стадиях ДВС-синдрома введение rFVIIa часто оказывается малоэффективным из-за развившейся почечной или легочно-сердечной недостаточности. В таких случаях кровотечение удается остановить, однако больной может погибнуть от уже развившейся полиорганной недостаточности (Bianchi A., et al., 2005; Chuansumrit A., et al., 2000). Поэтому применение этого препарата при ДВС-синдроме ни в коем случае не исключает необходимости других воздействий, используемых в терапии данной патологии – от введений свежезамороженной плазмы и гепарина до использования управляемого дыхания и гемодиализа (Баркаган З.С., и соавт., 2005).

При определении программы лечения препаратом rFVIIa необходимо помнить, что он имеет достаточно короткий период полужизни – около 2,9 часа, что требует его частых введений, через 2 – 3 часа после предыдущей инъекции. В большинстве случаев стандартной рекомендуемой дозой является – 60 – 120 мкг/кг массы тела; в среднем - 4,5 КЕД (90 мкг)/кг; внутривенно в виде болюсной инъекции (2 – 5 мин). В ряде ситуаций используются большие и меньшие дозы препарата. С целью лабораторного мониторинга терапии rFVIIa в большинстве случаев используют определение протромбинового времени и ак-

тивности фактора VII. Для оценки гемостатического действия препарата рекомендуется использовать тромбоэластографическое исследование. Главным преимуществом rFVIIa является возможность его введения в экстренных ситуациях без установленного гемостазиологического диагноза. Это возможно, поскольку данный препарат усиливает образование тромбина исключительно на клетках, несущих TF, и активированных тромбоцитах, что ограничивает его действие в пределах зоны повреждения. Побочные действия препарата крайне редки, это - жар, головная боль, рвота, изменение артериального давления, зуд, покраснение кожи, очень редко – уменьшение числа тромбоцитов и уровня фибриногена, появление продуктов деградации фибрина и Д-димера, тромботические осложнения. Беспокойство по поводу увеличения частоты тромбозов и ДВС-синдрома, которое существовало около 10 лет тому назад, не оправдалось (Дементьева И.И., и соавт., 2005).

Таким образом, первый препарат фактора rVIIa – НовоСевен на протяжении последнего десятилетия широко использовался с гемостатической целью у пациентов с патологией системы гемостаза (гемофилия и другие врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии), с профузными кровотечениями из желудочно-кишечного тракта или других органов в результате дисфункции печени, а также в тех случаях, когда массивные кровотечения после травм и хирургических вмешательств не прекратились после использования механических методов гемостаза.

В настоящее время в Российской Федерации синтезирован первый отечественный фактор свертывания крови (ФСК) – препарат Коагил-VII, полученный с помощью современной рекомбинантной ДНК-технологии и предназначенный для лечения больных с ингибиторной формой гемофилии. В Гематологическом научном центре (ГНЦ) Минздрава России (г. Москва) было проведено клиническое исследование терапевтической эффективности и безопасности данного препарата (Румянцев А.Г., и соавт., 2002). Проведено сравнение гемостатического действия отечественного rFVIIa с его зарубежным аналогом при их использовании у пациентов с ингибиторной формой гемофилии. Применение обоих препаратов приводило к сопоставимому повышению в плазме активности FVII, которое достигала пика через 15 минут и сохранялось в течение 1 суток; под действием обоих препаратов происходило сопоставимое уменьшение протромбинового времени, сохранявшееся в течение 2 часов. По данным тромбоэластограммы (ТЭГ), оба препарата также оказали сопоставимое гемостатическое действие. Измерения эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП), по данным ТГТ, показали, что введение обоих препаратов приводит к увеличению количества образовавшегося тромбина, статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением были выявлены на 15 и 60-й минутах после введения отечественного ФСК, а после введения его зарубежного аналога – во всех временных точках, вплоть до 12 часов введения. В результате сравнительного исследования гемостатического действия обоих препаратов у больных ингибиторной формой гемофилии были сделаны следующие выводы: они в равной степени повышают активность FVII в плазме кро-

ви и, по данным ТЭГ и ТГТ, оказывают сходное гемостатическое действие. Наблюдение за пациентами с ингибиторной формой гемофилии показало идентичность клинического эффекта при введении зарубежного и отечественного препаратов фактора rVIIa. (Тарасова И.С., 2010). При хирургических вмешательствах у больных гемофилией А с высокими титрами ингибитора (эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, реампутация правого бедра) во всех случаях использования препарата Коагил-VII был достигнут эффективный гемостаз (Зоренко В.Ю., и соавт., 2010).

Отечественный rFVIIa оказался эффективен у детей с тромбастенией Глянцмана для остановки кровотечения из лунки удаленного зуба и купирования рецидивирующего носового кровотечения (Вдовин В.В., и соавт., 2010).

Наблюдение за пациентами с наследственным дефицитом фактора VII показало идентичность клинического эффекта при введении зарубежного и отечественного rVIIa: в результате проведенного лечения купированы профузные кровотечения, нежелательных явлений на введение обоих препаратов не наблюдалось, была показана возможность проведения лечения в домашних условиях (Тарасова И.С., 2010). Исходя из проведенных фармакокинетических исследований и достигнутого клинического эффекта, был выбран оптимальный режим введения препарата при наследственном дефиците FVII: при меноррагиях – во 2, 3, и 4-й дни менструации в дозе 20 мкг/кг массы тела каждые 6 часов, при носовых кровотечениях – в дозе 30 мкг/кг массы тела каждые 2 часа до остановки кровотечения (в среднем 2-3 введения) (Тарасова И.С., 2010).

Таким образом, вышеизложенное позволяет заключить, что рекомбинантный активированный фактор VII – эптаког альфа (зарегистрированные в России препараты - НовоСэвен и Коагил- VII) в клинических ситуациях, когда применение традиционных гемостатиков не дает желаемого результата, является эффективным и безопасным универсальным гемостатическим средством. К его преимуществу относится действие только в месте повреждения сосудистой стенки и отсутствие системной активации процессов свертывания крови. Однако на поздних стадиях ДВС-синдрома введение rFVIIa оказывается недостаточным из-за уже развившихся полиорганных поражений и не исключает других воздействий, необходимых при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Иммунологические и реологические параллели при лечении антилимфоцитарным глобулином больных аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой // Клини. мед. 1990 № 6. С. 49 – 53.
2. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. – М.: Наука, – СПб.: KN. – 1995. – 232с.
3. Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С., Рукавицин О. А., Шилова Е. Р., Удальева В. Ю. Гематологические синдромы в общей клинической практике. – СПб., – 1999. – 128 с.
4. Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии. – СПб.: Гиппократ. – 2005. – 608 с.
5. Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. архив. – 1998 . – № 11. – С. 39 – 42.
6. Андреев Ю.Н. Актуальные проблемы хирургического лечения опорно-двигательной системы больных гемофилией // Гематол. и трансфузиол. 2001. № 3, с. 65 – 74.
7. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. – М.: Ньюдиамед, – 2006. – 215 с.
8. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск, 1980. – 313 с.
9. Балуда В.П., Баркаган З.С., Деянов И.И., Тлепушков И.К. Физиология системы гемостаза. – М., 1995. – 251 с.
10. Баркаган З.С., Суховеева Е.Я., Хмара Е.Ю. Первичный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом фактора Стюарта-Прауэра. Клини. мед. 1965; 5: 120 – 125.
11. Баркаган З.С., Идельсон Л.И., Цывкина Л.П. Новый вариант врожденной гипопротромбинемии со своеобразной аномалией фактора II. В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. IV Всесоюзн. конф., часть I, Саратов, – 1975. – 486 – 488.
12. Баркаган Л.З., Архипов Б.Ф. Клинико-лабораторная характеристика тяжелой формы наследственного дефицита фактора XIII. Пробл. гематол. 1980; 8: 54 – 57.
13. Баркаган Л.З., Архипов Б.Ф., Анмут С.Я. О критериях диагностики наследственной гипопроконвертинемии // Пробл. гематол. 1981; 7: 60 – 63.
14. Баркаган Л.З., Архипов Б.Ф. Тамарин И.В., и др. Сочетание второго типа ТАР-синдрома с дефицитом фактора X, иммунной недостаточностью и пролабированием митрального клапана // Тер. архив. – 1986; 9: 137 – 141.

15. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М. 1988. – 528 с.
16. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2001. – 296 с.
17. Баркаган З.С. Общие сведения о механизмах гемостаза // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. – Т. 3., М.: Ньюдиамед, – 2005. – С. 9 – 28.
18. Баркаган З.С. Патология тромбоцитарного гемостаза // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. – Т. 3. М.: Ньюдиамед, – 2005. – С. 29 – 45.
19. Баркаган З.С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. –Т. 3., М. : Ньюдиамед, – 2005. С. 45 – 73.
20. Баркаган З.С. Редкие наследственные коагулопатии // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. –Т. 3., М. : Ньюдиамед, – 2005. С. 73 – 82.
21. Баркаган З.С. Приобретенные геморрагические коагулопатии // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. –Т. 3., М. : Ньюдиамед, – 2005. С. 82 – 90.
22. Баркаган З.С. Синдромы внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. – Т. 3., М.: Ньюдиамед, – 2005. С. 90 – 107.
23. Баркаган З.С. Геморрагический васкулит (геморрагический микротромбоваскулит, болезнь Шенлейна – Геноха) // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. – Т. 3., М.: Ньюдиамед, – 2005. С.111 – 117.
24. Баркаган З.С. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (Болезнь Рендю – Ослера) // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. – М.: Ньюдиамед, – 2005. С.114 – 117.
25. Баркаган З.С., Елыкомов В.А., Каминская М.В. и др. Опыт успешного применения криосупернатантной фракции плазмы в терапии крайне тяжелой формы тромботической тромбоцитопенической пурпуры // Гематология и трансфузиология. – 1999. – №5, – С. 22 – 24.
26. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий. М.:Ньюдиамед. – 2003. – 40 с.
27. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.Н., Мамаева И.В. Опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии острого ДВС синдрома // Омский научный вестник. – 2005. – № 30 (№ 1). – С. 85–86.
28. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.Н., и др. Опыт успешного применения рекомбинантного фактора VIIa (НовоСевен) в терапии терминальных акушерских кровотечений // Новые медицинские техноло-

- гии в акушерстве, гинекологии и неонатологии / Клинические лекции, тезисы докладов. М., – 2005. – С. 21–23.
29. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Ходоренко С.А. и др. Опыт применения препарата НовоСевен в терапии терминальных кровотечений // Омский научный вестник. – 2005. – № 30 (№ 1). – С. 86–87.
 30. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Цывкина Л.П. и др. Опыт использования рекомбинантного фактора VIIa в терапии кровотечений после хирургического лечения онкологических заболеваний // Современные технологии в онкологии. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. – 2005. – Т. 2. – с. 263.
 31. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.:Ньюдиамед, – 2008. – 289 с.
 32. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.:ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 965 с.
 33. Бессмельцев С.С., Федорова З.С., Абдулкадыров К.М. Реологические и гемокоагуляционные нарушения у больных аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, получавших антилимфоцитарный глобулин и их коррекция гепарином // Гематол. и трансфузиол. – 1991, – № 9, – С. 26 – 30 .
 34. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Клиническая гематология. – СПб. : Фолиант, 2008. – 484 с.
 35. Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Сашкина А.Е. Лечение профузных маточных кровотечений пубертатного периода // Медицина критических состояний, – 2010. -№ 1. – С.51 – 53.
 36. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапии в клинической практике. М.: МИА. – 2009. – 511 с.
 37. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г. Проблема геморрагического синдрома при лечении антагонистами витамина К // Терапевтический архив. – 2012. – №7. – С. 89 – 93.
 38. Вдовин В.В., Наместников Ю.А., Свиринов П.В. и др. Тест генерации тромбина в лабораторном контроле эффективности терапии тромбастении Гланцманна препаратом Коагил-VII // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2010. – №3. – С. 41 – 44 .
 39. Виноградова МА, Клясова ГА, Михайлова ЕА и др. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии // Гематология и трансфузиология. – 2007, – №4, – С. 16 – 21.
 40. Войцеховский В.В., Хаустов А.Ф., Пивник А.В. Опухоли тонкой кишки как причина хронической железодефицитной анемии // Терапевтический архив. – 2011. – № 10. – С. 11 – 18 .
 41. Войцеховский, В.В., Ландышев Ю.С., Гоборов Н.Д. Случай диагностики варфаринового некроза кожи // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2012. – № 2. – С. 86 – 91.

42. Войцеховский, В.В., Пивник А.В., Битюцкая Л.Г., Процко Т.Т. Приобретенная геморрагическая коагулопатия вследствие контакта с родентицидом бродифакум «Щелкунчик» // Терапевтический архив. 2012. – № 7. – С. 66 – 71.
43. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенина Т.В. Лечение кровотечений различной этиологии препаратами рекомбинантного активированного фактора VII // Дальневосточный медицинский журнал, – 2012. – №4. – С.138 – 142.
44. Войцеховский В.В. Рекомбинантный активированный фактор VII – универсальный препарат для лечения кровотечений различной этиологии // Амурский медицинский журнал. – 2013. – №1. – с. 94 – 98.
45. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. – Благовещенск.: ПКИ «Зея». – 2013. – 231 с.
46. Воробьев А.И. Практическая коагулология. – М.: Практическая медицина. – 2010. – 192 с.
47. Воробьев П.А. Плазмаферез как метод коррекции ДВС-синдрома. В кн: Пробл. физиол. и патол. системы гемостаза. – Барнаул; 2000: 148 – 155.
48. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. – М. – 2004. – 140 с.
49. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению // Гематология и трансфузиология. – 2012. – №2. – С. 7 – 21
50. Гемостаз: Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний: Уч. Пособие. / Под. ред. Н. Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб, 1999.
51. Гемофилия. Протокол ведения больных. – М. 2006. – 120 с.
52. Городецкий В. М. Трансфузиология критических состояний // Пробл. Гематол. и перелив. крови. – 1998, – № 4, – С. 8 – 9.
53. Гриншпун Л.Д., Пивник А.В. Гериатрическая гематология. – Т. 1, 2. – М.: Медиум, 2011 – 2012.
54. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. К вопросу о безопасности и эффективности использования рекомбинантного активированного фактора VIIa при лечении массивных неконтролируемых кровотечений // Вестник интенсивной терапии, 2005. – № 4. – С. 84 – 86.
55. Денисенко В.И. Гигиеническое обоснование безопасного производства и применения современных родентицидных средств – антикоагулянтов на основе бромдиолона и бродифакума. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва. – 2008. – 25 с.
56. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии. – Дисс. д-ра мед. наук. – Москва. – 2010. – 260 с.
57. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М., и др. Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с инги-

- биторной гемофилией А // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2010. – №3. – С. 35 – 40.
58. Клясова ГА, Паровичникова ЕН, Галстян ГМ и др. Алгоритмы лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения // Гематология и трансфузиология. – 2007, – №4 – С. 3 – 7.
59. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск.: Наука. – 2012 – 455 с.
60. Лычев В. Г. Диагностические критерии ДВС – синдрома и их обоснование с помощью современных математических методов // Тер. архив. – 1985. – №9. – С. 124 – 129.
61. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – М., 2001. – 182 с.
62. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бокарев И.Н. Лечение тромбозов и геморагий в клинике внутренних болезней. М.: Медицина, 1976. – 192 с.
63. Мамаев Н.Н., Рябов С.И. Гематология. – СПб. : СпецЛит, – 2008. – 543 с.
64. Мамаев А.Н. Коагулопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 260 с.
65. Масчан АА, Богачева НЮ, Шнейдер ММ и др. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии в лечении приобретенной апластической анемии у детей // Гематология и трансфузиология. – 1998, – №5 – С. 37 – 40.
66. Медведев П.В., Пивник А.В., Гласко Е.Н., Прасолов Н.В. Описание случая тромботической тромбоцитопенической пурпуры // Проблемы гематол. и переливания крови, – 1998, – № 3, – С. 46 – 49.
67. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камиллов Ф.Х., Хунафина Д.Х. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Уфа, 2000. – 236 с.
68. Михайлова Е.А. Протокол комбинированной терапии взрослых больных апластической анемией // Программное лечение лейкозов. – М., 2002. – С. 180 – 189.
69. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н. и др. Результаты программной терапии взрослых больных апластической анемией // Проблемы гематологии – 2003, – №3, - С. 14-22.
70. Михайлова Е.А. Апластическая анемия // Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева, издание третье в 3-х т. – Т.3., М.: Ньюдиамед, – 2005. – С. 302 – 310.
71. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Спленэктомия – этап программной терапии больных апластической анемией // Терапевтический архив. –2006, – №8, – С. 52 – 57.
72. Михайлова ВА, Устинова ЕН, Клясова ГА. Программное лечение больных апластической анемией // Программное лечение лейкозов / Под ред. Савченко ВГ. – М.: ГНЦ РАМН, – 2008, – С. 328 – 342.

73. Михайлова Е.А., В.Г. Савченко Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия // Программное лечение заболеваний системы крови. Под. ред. В.Г. Савченко. М.: Издательский дом практика. – 2012. – С. 135 – 150.
74. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – Спб.: ФормаТ. – 2006. – 207 с.
75. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромбоцитической готовности. Барнаул. Издательство Алтайского государственного университета. – 2011. – 138 с.
76. Налюфеев А.А., Ибрагимова С.Х., Молева Л.А. Специфическая лабораторная диагностика ГЛПС // Эпидем. и инфекц. бол. – 2002. - № 2. – С. 48.
77. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. – М.: Медицина. – 1997. – 520 с.
78. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 714 с.
79. Новикова Э.З. Изменения в скелете при заболеваниях системы крови. М., – 1967. – 280 с.
80. Новикова Э.З. Рентгенологические изменения при заболеваниях системы крови. М., – 1982. – 216 с.
81. Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А. Современное состояние проблемы ГЛПС в Российской Федерации. Всероссийская научно-практическая конференция. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. – М.; Уфа, 2006. – 24 с.
82. Папаян Л. П. Современная модель гемостаза и механизм действия препарата Ново Севен // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2004. № 1. – С. 11 – 17.
83. Папаян Л.П. Универсальный гемостатический препарат – рекомбинантный фактор VIIa // Terra Medika. – Педиатрия. – №3. – 2005.
84. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Туаева О.А. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // Терапевтический архив. – 2008. – №7. – стр. 75 – 80.
85. Плющ О.П., Копылов К.Г., Городецкий В.М. и др. Новая технология остановки и профилактики кровотечений в клинической практике // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 83 – 87.
86. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей-гематологов. М.: МаксПресс, – 2004. – 12 с.
87. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2004. – № 1. – С. 5 – 10.

88. Правила по охране труда работников дезинфекционного дела и по содержанию дезинфекционных станций, дезинфекционных отделов, отделений профилактической дезинфекции санитарно-эпидемиологических станций, отдельных дезинфекционных установок (утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 9 февраля 1979 г. N 1963-79). М., 1979 г.
89. Проведение экстренных мероприятий по дезинсекции и дератизации в природных очагах чумы на территории Российской Федерации. Методические указания. Москва. – 2009. – 85 с.
90. Протокол лечения болезни Виллебранда. ГОСТ 52600.1-2008 (с изменениями внесенными приказом Ростехрегулирования от 31.12.2008 №4196)).
91. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Самара, – 1995. – 48 с.
92. Румянцев А.Г., Бабкова Н.В., Чернов В.М. Применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII в клинической практике. Обзор литературы // Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 5. – С. 36 – 41.
93. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 132 с.
94. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. М. – 2010. – 216 с.
95. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. – М. Практика, - 2012. – 1052 с.
96. Сиротин Б.З., Клебанов Ю.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Л.: Медицина. – 110 с.
97. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Хабаровск, 1994. – 300 с.
98. Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших). — Хабаровск, – 2002. – 128 с.
99. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. – Хабаровск, 2005. – 194 с.
100. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Нефрология. Национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – с. 548 – 561.
101. Семенкова Е. Н. Системные васкулиты. – М.: Медицина. – 1988. – 239 с.
102. Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском // Хирургия. – Приложение к журналу Consilium medicum. – 2007. – №2. – С. 40 – 43.
103. Тарасова И.С. Медицинская помощь больным с ингибиторной формой гемофилии // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2010. – №1. – С. 3 – 9.

104. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан. – Уфа, – 1995. – 245 с.
105. Федосеев Г.Б., Игнатов Ю.Д. Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов. – Т. 1. – СПб.: Нордмедиздат. – 2004. – 640 с.
106. Федорова З.С. Гемофилия и ее лечение. – М. 1977. – 183 с.
107. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Рогачевский О.В. Анализ многоцентрового применения рекомбинантного коагуляционного фактора VIIA (Новосэвен) в лечении массивных акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология, – 2008. – № 4. – С.48 – 52.
108. Филатов Л.Б., Спиринов А.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (описание двух случаев) // Терапевтический архив. – 2005. – №7. – стр 81 – 83.
109. Филатов Л.Б. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица). Методическое пособие. Екатеринбург. 2006. – 43 с.
110. Филатов Л.Б., Томилов А.Ф., Алексеева Т.А. Гемолитическая анемия, вызванная фрагментацией эритроцитов // Клиническая онкогематология – 2011. – №4. – 346 – 355.
111. Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии // Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А Волковой. – М.: Практическая медицина. – 2011 – С. 30 – 31.
112. Филатов Л.Б. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) // Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А Волковой. – М.: Практическая медицина. – 2011. – С. 32 – 51.
113. Филатов Л.Б., Щинов А.И., Трофимов А.А., и др. Гемолитико-уремический синдром // Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А Волковой. – М.: Практическая медицина. – 2011. – С. 52 – 58.
114. Хенри Д.А., Уайзман Х.М. Профилактика и лечение отравлений. Перевод с английского. М.: «Медицина». – 1998. – 339 с.
115. Чарная М.А., Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009 – 214 с.
116. Чернуха Е.А., Пучко Т.К., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Опыт применения рекомбинантного фактора коагуляции VIIa (Новосэвен) в комплексной терапии массивного кровотечения у роженицы с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Акушерство и гинекология. – 2007. – №1. – С. 65 – 67.
117. Черенцов А.В., Распопова Е.А. Ортопедо-хирургическая и функциональная реабилитация больных гемофилией. Барнаул. – 2006. – 170 с.
118. Шифман Е.М. Преэклампсия. Эклампсия. HELLP-синдром. Петрозаводск, ИнтелТек 2002: 432 с.

119. Abell T.L., Merigian K.S., Lee J.M., et al. Cutaneous exposure to-like anti-coagulant warfarin causing an intracerebral hemorrhage: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol.*1994;32: 69-73.
120. Acute Myelogenous Leukemia in Childhood. Eds Creutzig U, Ritte J, Shel-long G. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1990; p.24.
121. Ageno W., Crowther M., Steidl L et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Tromb. Haemost.* 2002; 88: 48-51 .
122. Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A. et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy// *Postgrad. Med. J.* 2002; 78(923): 520 – 525.
123. Anderson P., Huizing M., M.Lynch Hermansky – Pudlak syndrome Type 4 (HPS-4) / Clinical and molecular characteristics // *Am. J. Hum. Genet* – 2002. –Vol. 71. – P. 423.
124. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. Eds. Schrezenmeier H, Bacigalupo A. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
125. Bacigalupo A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trpianti di Midolio Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95: 1931 – 1934.
126. Bentley, R, Meganathan, R., Biosynthesis of Vitamin K (menaquinone) in Bacteria, *Bacteriological Reviews*, 1982, 46(3): 241 – 280.
127. Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004, 2(12): 2118 – 32.
128. Bianchi A. Jackson D., Maitz P., Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with factor VIIa in patients with extensive burns. *Thromb. Haemost.*, – 2004, – 91: 203 – 204.
129. Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) // *Blood Rev.* – 2002. – Vol. 16. – P. 23.
130. Borensztajn K, Sobrier M.L., Fischer A.M. Factor VII gene intronic mutation in a lethal factor VII deficiency: effects on splict-site selection / K.Borensztajn, // *Blood.*—2003.—Vol. 102.—P. 561.
131. Bossone A. Factor V Arg2074Cys: a novel missence mutation in the C2 domain of factor V // *Thromb. Haemost.*- 2002. – Vol. 87. – P. 923.
132. Brain BJ. Acute promyelocytic leukemia // In: Brain BJ. *Leukemia Diagnosis.* – Maldan, MA: Blackwell Science, 1999; p. 14 – 19.
133. Brennan S, Fellowes A., Brennan S., Faed J. Hypofibrinogenemia in an individual with 2 coding (y82A->G and B(3235P->L) and 2 noncoding mutations // *Blood.* – 2000. – Vol. 95. – P. 1709.

134. Brenner B., Hoffman R., Bhimenfeld Z. Gestational outcome in thrombophilia women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 693.
135. Brunning RD, McKenna RW. Acute promyelocytic leukemia // In: Brunning RD, McKenna RW. *Tumors of Bone Marrow*. 1 ed. – Bethesda, Maryland: American Registry of Pathology, 1994; p. 43 – 50.
136. Bruno G.R., Howland M.A., McMeeking A., Hoffman RS. Long-acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med.* 2000; 36: 262 – 267.
137. Bye, A., King, H. K. The biosynthesis of 4-hydroxycoumarin and dicoumarol by *Aspergillus fumigatus* Fresenius. *Biochemical Journal* 1970. 117, 237—245.
138. Bull Br.S., Breton-Gorius J. Morphology of the erythron/Williams *Hematology*, 1995: 349 – 363.
139. Butenas S., Brummel K.E., Brand D.F. et al. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood // *Blood*. 2002. Vol. 99. P. 923 – 930.
140. Camous L., Veyradier A., Darmon M., et al. Macrovascular thrombosis in critically ill patients with thrombotic micro-angiopathies // *Intern Emerg Med.* 2012 Oct 7. [Epub ahead of print] PMID: 23054401.
141. Casonato A., Pontra E., Sarto-relo F. Reduced von Willebrand factor survival in type Vicenza von Willebrand disease // *Blood*. – 2002. – Vol. 99. – P. 180.
142. Castle S., Board P.G., Anderson R.A.M. Genetic heterogeneity of factor XIII-deficiency: First description of unstable A subunits. *Brit. J. Haematol.* 1981; 48(2): 337 – 342.
143. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G (2000). Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 87 (3): 266 – 72.
144. Chua J.D., FriedenberG W.R. Superwarfarin poisoning. *Archives of internal medicine.* 1998 Sep 28; 158(17): 1929 – 32.
145. Chuansumrit A., Chantrarojanasiri T., Isarangkura P. et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2000, 11, suppl.1: 101 – 103.
146. Chung K.S., Beseaud A., Goldsmith J.C. et al. Congenital deficiency of blood clotting factors II, VII, IX and X. *Blood* 1979; 53: 776.
147. Citak F.E., Akkaya E., Ezer D. et al. Recombinant activated factor VII for severe gastrointestinal bleeding after chemotherapy in children with leukemia /*Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 338. P. – 155.
148. Citak F.S., Uysal Z., Estem N. et al. Successful use of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the management of cardiac surgery under cardiopulmonary bypass in a patient with congenital FVIIa deficiency / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 346. P. – 157.

149. Clemetnson K.J., McGregor J.L., James E. et al. Characterization of platelet membrane glycoprotein abnormalities in Bernard-Soulier syndroms. *J. Clin. Invest.* 1982; 70: 304 – 311.
150. Cooper N., Feuerstein M., McFarland J. et al. Investigating the mechanism of action of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody in adults with immune thrombocytopenic purpura // *Blood*, 2002a; 100: 479a.
151. Cooper N., Stafi R., Feuerstein M., et al. Transient B cell depletion with rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, resulted in lasting complete responses in 16 of 57 adults with refractory immune thrombocytopenic purpura // *Blood*, 2002b; 100: 52a.
152. Corke PJ. Superwarfarin (brodifacoum) poisoning. *Anaesth Intensive Care.* 1997;25: 707 – 709.
153. Dam H. Cholesterinstoffwechsel in Huhnereiern und Huhnchen. *Biochem. Z.* 1929; 215: 475 – 481.
154. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. Occurrence and chemical nature, *Nature*, 1935; 135: 652.
155. Demeyere R., Gillardin S., Arnout J., Stengers P.F. Comparison of fresh frozen plasma and protrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery : a randomized study. *Vox Sang.* 2010; 99 : 251 – 260.
156. Douer D. Preston-Martin S. Chang E et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 308 – 313.
157. Drouin J., McGregor J.L., Parmentier S. et al. Residual ammounts of glycoprotein Ib concomitant with near-absence of glycoprotein IX in platelets from Bernard-Soulier patients. *Blood* 1988; 72: 1086 – 1088.
158. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765 – 75.
159. Ezenkovitz M.D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am. Heart J.* 2009. 157: 805 – 810.
160. Fair D., Revak D., Edginton T., Girolami A. Structural studies on the factor X Freuli variant. *Thromb. Haemost.* 1983; 50(1) Abstr. 0855: 272.
161. Fear J.D., Miloszewsky K.J.A., Losowsky M.S. The half of factor XIII in the management of inherited deficiency. *Thromb. Haemost.* 1983; 49(2): 102 – 105.
162. Federici A.B., Mannucci P.N. Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemofilia* 1999; 5, Suppl. 1: 615.
163. Feldman P.A. Development and characterization of the high-purity factor IX, replenine. *Hemophilia* 1995; 1, Suppl. 3: 12 – 15.
164. Frank W. Bouwraeester. Successful Treatment of Life-Threatening Postpartum Hemorrhage With Recombinant Activated Factor VII Departments of Obstetrics and Gynecology and Hematology, Vrije Universiteit Medical

Center, Amsterdam, The Netherlands 1174. Vol. 101. № 6. JUNE 2003 0029 – 7844/03/.

165. Fraser T.A., Corke C.F., Mohagery M et al. A retrospective audit of the use of Prothrombinex- HT refractory bleeding following adult cardiac surgery. *Crit. Care Resusc.* 2006: 141 – 145.
166. Frickhofen N. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000; 37: 56 – 68.
167. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101: 1236 – 1242.
168. Friederich P.W., Henny C.P., Messeline E.J. et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361:201 – 205.
169. Fujikawa K. et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family // *Blood*, 2000, Vol.98 (6): 1662 – 1666.
170. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood*, 1999, 93(6): 1798 – 808.
171. Furlan M., Robles R., Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis // *Blood* 1996; 87(10): 4223 – 4234;
172. George J. N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96 (4): 1223 – 1229.
173. George J. Clinical practice: thrombotic thrombocytopenic purpura//N. *Engl. J. Med.* -2006; 354: 1927 – 1935.
174. George J.N., Chen Q., Deford C.C., Al-Nouri Z. Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency // *J Clin Apher* 2012 Aug 28. PMID: 22927184.
175. Gertziapas G.T., Zervas K., Arzoglou P. et al. On the mechanism of action of recombinant activated factor VII administered to patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage: focus on prothrombin activation // *Br. J. Haematology.* 2002. Vol. 117. P. 707 – 708.
176. Gill F.M., Shapiro S.S., Schwartz E. Severe congenital hypoprothrombinemia. *J. Pediatr.* 1978; 93: 264.
177. Gillard EF, Solomon E. Acute promyelocytic leukemia and the t(15;17) translocation. *Semin Cacer Biol* 1993; 4:359 – 367.
178. Gilmaz S., Irken G., Türker M. et al. Use of recombinant activated factor VII in postoperative life threatening intraabdominal bleeding in a case with amiloidosis / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 361. P. 162 – 163.

179. Golomb H.M., Rowley J.D., Vardiman J.W. et al. "Microgranular" acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastructural, and cytogenetic entity. *Blood* 1980; 55: 253 – 259.
180. Grimwade D., Enver T. Acute promyelocytic leukemia: where does it stem from? *Leukemia* 2004; 18: 375 – 384.
181. Gunja N., Coggins A., Bidny S., Management of international superwarfarin poisoning With long term vitamin K and brodifacoum levels. *Clin. Toxicol.* 2011; 49: 385 – 390.
182. Hambleton J., Wages D., Radu- Radulescu L. et al Pharmacokinetic study of FFP Photochemically treated with amotosalen and UV light compared to FFPin healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion* 2002; 42:1302 – 1307.
183. Hedner U., Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine // *Transfusion.* 2002. – Vol. 42. – P. 114 – 124.
184. Hellestern P . Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb. Res.* 1999 : 95
185. Hellstern P., Beeck H., Fellhauer A., et al Prothrombin complex concentrates. *Vox Sang.* 1997; 73 : 155 – 161.
186. Herhmansky F., Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in bone marrow. *Blood* 1959; 14: 162 – 167.
187. Holland L.L., Brooks J.P Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation tests results. *Am J.Clin. Pathol .* 2006: 126: 133 – 139.
188. Holland L, Warkentin T.E, Refaai M. et al Suboptimal effect tree-factor prothrombin complex concentrate in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion* 2009; 49: 1171 – 1177.
189. Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of hemostasis // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 85. – P. 958 – 965.
190. Hoffman M., Monroe D.M. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis // *Semin. Hematol.* 2001. Vol. 38. N 4 (Suppl 12). – P. 6–9.
191. Hunault M., Bauer K.A. Recombinant F VIIa for the treatment of congenital factor VII deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26 (4): 401-405.
192. Huic M., Francetic I., Bakran I. et al. Acquired coagulopathy due to anticoagulant rodenticide poisoning. *Croat Med J.* 2002 Oct;43(5):615-7.
193. Imberti D., Barillari G., Biasioli C., et al Emergency of anticoagulation with a tree-factor prothrombin complex concentrates in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus.*2011; 9:148-155.
194. Ichinose A. Physiopathology and regulation of factor XIII. *Thromb. Hemost.* 2001; 86: 57-66.

195. Jimftnez-Yuste V., Villar A., Morado M. et al. Continuous infusion of recombinant activated factor VII during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency // *Haemophilia*. 2000. Vol. 6. P. 588–590.
196. Josik D., Hoffer Buchacher A., et al Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low trombogenicity. *Thromb. Res.* 2000.
197. Kalina U., Bichard H., Shulte S. Biochemical comparison of 7 commercially available protrombin complex concentrates. *Int J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1614 – 1622.
198. Karges H., Metzner H. Therapeutic factor XIII preparations and perspectives for recombinant factor XIII. *Semin. Thromb. Hemost.* 1996; 22(5): 427-436.
199. Kasper C.K Tromboembolic complications. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* 1975; 33: 640 – 644.
200. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998; 339: 746 – 54.
201. Kenet G., Walden R., Eldad A., Martinovitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa // *Lancet*, Nov. 1999. – Vol. 354. – P. 1879.
202. Kobayashi T., Terao T. Kojima T. et al. Congenital factor XIII deficiency with treatment of factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. *Gynecol. Obstetr. Invest.* 1990; 29: 235 – 238.
203. Kohler M. Trombogenicity of protrombin complex concentrates. *Thromb. Res.* 1999
204. Kruse J.A., Carlson R.W. Fatal poisoning with rodenticide brodifacoum. *Annals of emergency medicine.* 1992 Mar; 21 (3): 331 – 6.
205. Kuter D.J., Begley C.G. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies *Blood*, November 15, 2002; 100(10): 3457 - 3469.
206. Lee S.B, Manno E.M., Layton K.F., Wijdicks E.F. Progression of warfarin –associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006; 67: 1272 – 1274.
207. Leiba H., Ramot B., Many A. Heredity and coagulation studies ten familias with factor XI (Plasma thromboplastin antecedent) deficiency. *Brit. J. Haemat.* 1965; 11: 654.
208. Leseseve J.F., Salignac S., Lecompte T., Bordigoni P. Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34(4): 357 – 62.
209. Link K.P. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation.* 1959. 19 (1): 97 – 107.
210. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Jr., et al. 2001 annual report of the American Association of Poison Control Centers, Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2002; 20: 391 – 452.
211. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, et al. 2000 annual report of the American Association of Poison Control Centers, Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2001; 19: 337 – 395.

212. Lo-Coco F., Ammatuna E. The biology of acute promyelocytic leukemia and its impact on diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 156 – 161.
213. Logan A.C., Yank V., Stafford R.S. Off- label use of recombinant factor VII a in US hospitals: Analisis of hospital records. *Ann. Intern.Med.* 2011; 154: 516 – 522.
214. Lotta L.A., Wu H.M., Musallam K.M., Peyvandi F. The emerging concept of residual ADAMTS13 activity in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood Rev.* 2013 Feb 13; PMID: 23415418.
215. Lubetsky A., Yonath H., Olchovsky D. et al Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K) in patients with excessive anticoagulation : a prospective randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2469 – 2473.
216. Mack RB. Not all rats have four legs. Superwarfarin poisoning. *N C Med J.*1994; 55: 554 – 556.
217. MacCorquodale, DW, Binkley, SB, Thayer, SA, Doisy, EA, On the constitution of Vitamin K1, *Journal of the American Chemical Society*, 1939, 61: 1928 – 192.
218. Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic anemia: management of adult patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 110-117.
219. Maciejewski JP, O’Keefe C, Gondek L, Tiu R. Immune-mediated bone marrow failure syndromes of progenitor and stem cells: molecular analysis of cytotoxic T cells clons. *Folia histochemica et cytobiologica* 2007; 45: 5 – 14.
220. Madder V.J., Shulman N.K. Clinical aspect of congenital factor VII deficiency. *Amer. J. Med.* 1964; 37(2): 182.
221. Mannucci P.M. Treatment of von Willebrand disease. *Thromb. Haemost.* 2001; 86(1): 149 – 153.
222. Mannucci P.M., Chediak J., Hanna W. et al. Treatment of von Willebrand disease with high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood* 2002; 99(2) 450 – 456.
223. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 1999, 82(2):165-74. Review. PMID: 10605701.
224. Marsh JC. Results of immunosuppression in aplastic anemia. *Acta Haematol* 2000; 103: 26 – 32.
225. Mazzone D., Fichera A., Pratico G., Sciacca F. Combined congenital deficiency of factor V and factor VIII. *Acta Haematol. (Basel)* 1982; 68(4): 337 – 338.
226. Mariani G., Mazzuconi M.G., Hermans G., Ciavarella N. Factor VII deficiency: immunological characterization of genetic variants and defection of carriers. *Brit. J. Haematol.* 1981; 48(1): 7 – 14.
227. Marietta M., Pedrazzi P., Luppi M., Tree of four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal: what are we really looking for. *Blood Transfus.* 2011; 9:469.

228. Markis M., Watson H.G. The management of coumarin- induced over-anticoagulation *Br .J Haematol.* 2001; 114; 271 – 280.
229. McMinn J.L., George J.N. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J. Clin. Apheresis.* 2001. 16(1): 202 – 9.
230. Menache D., Aronson D.L., Darr F., Montgomery R.R. et al. Pharmacokinetics of von Willebrandfactor and factor VIII: C in patients with severe von Willebrand disease (type 3) estimation of the rate of factor VIII: C synthesis. *Brit. J. Haematol.* 1996; 94: 740 – 745.
231. Moake J.L. Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura/ in: *Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura// Hematology* 2004: 407 – 423.
232. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009; 113: 775 – 783.
233. Monroe D.M., Hoffman M., Allen G.A., Roberts H.R. The factor VII – platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopathia // *Semin. thrombosis and hemostasis.* 2000. Vol. 26. P. 373 – 377.
234. Moscardo F., Perez F., De La Rubia J. et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII // *British Journal of Haematology.* 2001. – Vol. 113. – P. 174 – 176.
235. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease // *Proc. N. Y. Pathol. Soc.* – 1924. – 24: 21 – 24.
236. Muis W.A., Ratnoff O.D. The prevalence of plasma thromboplastin antecedent (PTA, Factor XI) deficiency. *Blood.* 1974; 44(4): 569 – 570.
237. Nee R., Doppenschmidt D., Donovan D.J., Andrews T.C. Intravenous versus subcutaneous vitamin K in reversing excessive oral anticoagulation. *Am. J Cardiol.*1999; 83: 286 – 288.
238. Nichols W.C., Ginsburg D. Von Willebrand disease. *Medicine* 1997; 76: 1 – 20.
239. Nilsson I.M. Von Willebrand disease from 1926-1983. *Scand. J. Haematol.* 1984; 33, Suppl. 40: 21 – 43.
240. Nelson A.T., Hartzell J.D., More K., Durning S.J. Ingestion of superwarfarin leading to coagulopathy: a case report and review of the literature. *MedGenMed.* 2006; 8(4): 41.
241. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P. et al.; British Committee for Standards in Haematology, Blood transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br .J Haematol.* 2004; 126(1): 11 – 28.

242. Osterman H., Haertal S., Knaub S., et al Pharmacokinetics of Beriplex P\N protrombin complex concentrates in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 790 – 797.
243. Owen C. Congenital deficiency of factor VII (hypoproconvertinemia). *Amer. J. Med.* 1964; 37(2): 71.
244. Pabinger I, Tiede A., Kalina U. et al impact of infusion speed on the safety and effectiveness of protrombin complex concentrate. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 309 – 316.
245. Park BK, Choonara IA, Haynes BP, et al. Abnormal vitamin K metabolism in the presence of normal clotting factor activity in factory workers exposed to 4-hydroxycoumarins. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 21: 289 – 293.
246. Perez-Sanchez I., Anguita J., Pintado T. Use of cyclophosphamide in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases// *Ann. Hematol.* 1999; 78(6): 285 – 287.
247. Petersen D., Barthels M. Factitious disease caused by secret administration of the oral anticoagulant phenprocoumon: study of 16 personal cases. *Med Klin (Munich).* – 1995. – May. – 15 ; 90 (5) : 277 – 83.
248. Price PA. Role of vitamin-K-dependent proteins in bone metabolism, *Annual Review of Nutrition*, 1988, 8:565-83. Review. PMID: 3060178.
249. Quick AJ. The coagulation defect in sweet clover disease and in the haemorrhagic chick disease of dietary origin. *Am J Physiol* 1937; 112: 260 – 271.
250. Ragni M.V., Sinha D., Seaman F. et al. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindred. *Blood* 1985; 65(3): 719 – 724.
251. Raj G., Kumar R., McKinney W.P. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by Intravenous and subcutaneous phytonadione *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2721 – 2724.
252. Rapaport S.J., Proctor R.R., e.a. The mode of inheritance of PTA deficiency: evidence for the existence of major PTA deficiency and minor PTA deficiency. *Blood* 1961; 18(2): 149 - 165.
253. Remuzzi G., Galbusera M., Mannucci P.M. ADAMTS-13 in thrombotic microangiopathies. *Blood* 2002; 100(10): 3840 – 1.
254. Rimón A., Schiffman S., e.a. Factor XI activity and factor XI antigen in homozygous and heterozygous factor XI deficiency. *Blood* 1976; 48(2): 165 – 174.
255. Robeghiero F., Castman G., Mannucci P.M. Prospective multicenter study on subcutaneous concentrated desmopressin for home treatment of patients with von Willebrand disease and mild or moderate hemophilia A. *Thromb. Haemost.* 1996; 76(5): 692 – 696.
256. Roberts H.R., Monroe D.M., Oliver J.A. et al. Newer concepts of blood coagulation // *Haemophilia.* 1998. – Vol. 4. – P. 331 – 334.
257. Roderick L.M. A problem in the coagulation of the blood; "sweet clover disease of the cattle". *Am J Physiol* 1931 96: 413 – 6.

258. Salzman S.W. Measurement of platelet adhesiveness, a simple in vitro technique demonstrating an abnormality in von Willebrand disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1963; 62: 724 – 728.
259. Sacioglu Z., Aydogan G., Acici F. et al. rVIIA in our cases of congenital factor VII deficiency / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 343. P. 25.
260. Salzman S.W. Measurement of platelet adhesiveness, a simple in vitro technique demonstrating an abnormality in von Willebrand disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1963; 62: 724 – 728.
261. Sane D.S., Streer N.R., Owen J. Myocardial necrosis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and rationale for specific therapy. *Eur. J. Hematol.* 2008; 82(2): 83 – 93.
262. Sarper N., Zengin E., Corapcioglu F. Successful tooth extraction with two doses of RFVIIA in a patient with Bernard-Soulier syndrome / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 364. P. 363.
263. Savic I., Drosovic I., Popovic S. Use of recombinant factor VIIA (NovoSeven) in the treatment of patient with type I von Willebrand's disease with refractory gastrointestinal bleeding / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 362. P. 163.
264. Schofield F.W. Damaged sweet clover; the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am Vet Med Ass* 1924 64: 553 – 6.
265. Seligsohn U., Peyser M.R., Toaff R. et al. Severe hereditary deficiency of factor VII during pregnancy evidence for the absence of transplacental diffusion of factor VII. *Thromb. Diathes. Haemorrhag.* 1970; 24(1-2): 146 – 151.
266. Shua J.D., Friedenber W.R Superwarfarin poisoning. *Arch. Intern. Med.* 1998:1929 – 1932.
267. Simsir I.Y., Sohin F., Sinetir A. et al. Effective use of high dose recombinant factor VIIA in the treatment of hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide in a patient with CLL / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 738. P. 303 – 304.
268. Smith L.G., Coone L.A.H., Kitchens C.S. Factor II (prothrombin) deficiency in identical twins. *Clin. Res.* 1979; 27 Abstr.: 745A.
269. Soria J., Soria C., Caen J.P. A new type of congenital dysfibrinogenemia with defective fibrin lysis-Dusard syndrome: possible relation to thrombosis. *Brit. J. Haematol.* 1983; 53(4): 575 – 586.
270. Spahr J.E., Maul J.S., Rodgers J.M Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of literature. *Am. J Haematol.* 2007;82: 656-660.
271. Stasi R., Pagano A., Stipa E. Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // *Blood*, 2001; 98: 952 – 7.
272. Takeyama M., Sakurai Y., Shima M., et al. Heparin –included inhibitori effects of a prothrombin complex concentrate on global tests of haemostasis. *Blood Coagul.* 2007; 18: 1 – 7.

273. Tapon-Bretandiere J., Dumont M.D., Fischer A.-M. et al. Prothrombin Poissy: A new variant of human prothrombin. *Thromb. Haemost.* 1983; 50(1) Abstr. 0786: 250
274. Terrell D.R, Williams L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, end patients with severe ADAMTS-13 deficiency // *J. Thromb. Haemost.* 2005. 3(7): 1432 – 6.
275. Thompson C.E. et al. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic // *Blood* 1992; 80(8): 1890 – 1895.
276. Tsai H.-M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion// *Blood* 1996; 87(10): 4235 – 4244.
277. Watson H.G., Baglin T., Laidlaw S.L et al. A comparison of the efficacy and rate response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over- anticoagulation with warfarin. *Br .J Haematol.* 2001; 115; 145 – 149.
278. Watson W.A., Litovitz T.L., Rodgers G.C., et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers, Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2003; 21: 353 – 421.
279. White B., McHale G., Ravi N. et al. Successful use of recombinant factor VIIa in the management of post-surgical intra-abdominal haemorrhage. *Br.J.Haematol.* 1999, 107 (3): 677 – 678.
280. White B., O'Connor H., Smith O. P. Successful use of recombinant Vila (Novoseven) and endometrial ablation in a patient with intractable menorrhagia secondary to FVII deficiency // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2000. Vol. 11 (2). P. 155 – 157.
281. West B.C. Chediak – Higashi syndrome neutrophils are characterized by the absence of both normal azurophilic granules. *Amer. J. Pathol.* 1986; 122(1): 177 – 189.
282. Wyrick-Glatzel J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS-13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy // *Lab. Med.* 2004; 35(12): 733 – 740.
283. Yiu K.H, Siu C.W., Jim M.H., et al Compration of the efficacy and safety profiles of intravenous vitamin K and fresh frozen plasma as treatment of warfarin –related over anticoagulation in patients with mechanical heart valves . *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 : 409 – 411.
284. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1365-1372.
285. Young NS. Immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia and immune-mediated bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2002; 75: 129 – 140.
286. Young NS, Scheinberg P, Calado T. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 162 – 168.

287. Yuan S., Ferrell C., Chandler W.L. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Tromb. Res.* 2007; 120: 29 – 37.
288. Zahner J., Schneider W. Munchausen syndrome in hematology: case reports of three variants and review of the literature. *Ann Hematol.* – 1994. Jun; 68 (6) : 303 – 6.
289. Zafer S., Gönoül A., Akici F. et al. r VIIA use in our patients with glanzman thrombastenia / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 353. P. 159–160. Zhao S.L., Li P., Ji M., Zong Y., Zhang S.T. Upper gastrointestinal hemorrhage caused by superwarfarin poisoning. *World J Gastroenterol* 2010; 16(13): 1680 – 2.
290. Zupancic-Salek S., Kovacevic-Metelko J., Radman I. Successful reversal of effect of anticoagulant superwarfarin poisoning with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; 16: 239 – 44.