

Запорожский государственный медицинский
университет

Геморрагические заболевания и синдромы

Методические рекомендации

Запорожье 2016

УДК 616.1/4-07

Авторы: профессор д.м.н. В.В. Сыволап, доцент д.м.н. Л.В. Лукашенко,
доцент к.м.н. И.В. Лихасенко, ассистент к.м.н. Л.О. Курилец, ассистент С.П. Жеманюк

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании ЦМР ЗГМУ
Протокол № 5, от «02» июня 2016 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

НОРМАЛЬНЫЙ ГЕМОСТАЗ

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С КРОВОТОЧИВОСТЬЮ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ТЕЛЕАНГИОЭКТОЗИИ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ВАСКУЛИТЫ

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

ГЕМОФИЛИЯ

БОЛЕЗНЬ ФОН ВИЛЛЕБРАНТА

РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

ПЕЧЕНОЧНАЯ И ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ

АНТИКОАГУЛЯНТЫ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

БЕРЕМЕННОСТЬ

ЛИТЕРАТУРА

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АКК – аминокaproновая кислота
АМФ – аденозинмонофосфат
АСК – ацетилсалициловая кислота
АТФ – аденозинтрифосфат
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
в/в – внутривенно
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖКТ – желудочно – кишечный тракт
ИАП (1,2) – ингибитор активатора плазминогена 1 и 2
ИЛ – интерлейкин 1
КТ – компьютерная томография
КПК - концентрат тромбинового комплекса
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МНО – международное нормализующее отношение
МРТ - магнитно – резонансная томография
НГТ – наследственная геморрагическая телеангиоэктозия
ПВ – протромбиновое время
ПЦР – полимерная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
ТАП – тканевой активатор плазминогена
ТФ – тканевой фактор
ФФВ – фактор фон Виллебранта
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
HELLP – гемолитическая анемия в сочетании
с повышенной активностью печеночных ферментов.
HLA - антигены лейкоцитов человека
Ig – иммуноглобулины
VCAM1 - молекулы адгезии клеток сосудов 1

ВВЕДЕНИЕ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ — формы патологии, при которых отмечается повышенная склонность к кровоточивости.

Различают наследственные и приобретенные формы геморрагических заболеваний. Наследственные формы связаны с наследственно детерминированными патологическими изменениями: сосудистой стенки; аномалиями мегакариоцитов и тромбоцитов; адгезивных белков плазмы крови; плазменных факторов свертывающей системы крови. Большинство приобретенных форм кровоточивости связано с иммунными, иммунокомплексными, токсикоинфекционным и метаболическими поражениями кровеносных сосудов; различными повреждениями мегакариоцитов, тромбоцитов; приобретенными нарушениями адгезивных молекул плазмы крови и факторов свертывающей системы крови; многофакторным повреждениями в коагулярной системе крови (острые ДВС-синдромы).

Большинство геморрагических состояний относятся к экстренным ситуациям и требуют быстрых мер по остановке кровотечения. Откладывание лечения в ожидании результатов лабораторных исследований приводит к увеличению кровопотери и росту гематом. Для быстрого устранения кровотечений, каждый врач должен иметь определенное количество информации о разных геморрагических состояниях.

1. Нормальный гемостаз

В норме функция гемостаза заключается в поддержании жидкого состояния крови и ее удержании в сосудистом русле. Повреждение сосудистой стенки приводит к быстрой активации многочисленных механизмов, направленных на остановку кровотечения с помощью целого комплекса взаимосвязанных реакций, протекающих с участием эндотелия, плазменных факторов свертывания, тромбоцитов и фибринолитических ферментов. Сбалансированное действие компонентов этих реакций поддерживает текучесть крови и препятствует избыточной активации прокоагулянтов, способствующей образованию тромбов.

Весь процесс гемостаза можно разделить на три этапа.

- Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз запускается сразу после повреждения сосудистой стенки и включает в себя сужение сосудов и адгезию монослоя тромбоцитов к субэндотелиальным коллагеновым волокнам. Дальнейшая агрегация тромбоцитов приводит к формированию тромбоцитарного тромба, останавливающего кровоток.

- Вторичный (коагуляционный) гемостаз заключается в активации свертывающей системы с образованием нитей фибрина, оседающих между тромбоцитами и стабилизирующих тромбоцитарный тромб.

- Фибринолиз начинается с активации связанного с фибрином плазминогена и завершается растворением тромба. Процесс контролируется ингибиторами фибринолиза, активированными тромбином или секретированными тромбоцитами.

Деление гемостаза на эти этапы носит условный характер и между ними не существует четкой грани. Матрицей, на которой происходит активация факторов свертывания, образование и расщепление фибрина, служит мембрана активированных тромбоцитов и эндотелиальных клеток.

Эндотелиальные клетки

Эндотелиальные клетки выстилают кровеносные сосуды и участвуют в гемостазе и поддержании текучести крови, синтезируя и секретируя вещества с антитромботическим действием и препятствуя, таким образом, избыточному отложению фибрина. В специализированных органеллах эндотелиальных клеток (гранулы Вейбеля—Паладе) содержатся белки, стимулирующие гемостаз, - ФФВ и Р-селектин. Кроме того, эндотелиальные клетки синтезируют ИАП-1 и молекулы адгезии, например VCAM1, вызывающие скопление лейкоцитов.

К другим продуктам с антитромботическими свойствами, секретируемыми эндотелиальными клетками, относятся гепарансульфат (ингибирует активированные факторы свертывания), простаглицлин и монооксид азота (подавляют агрегацию тромбоцитов и вызывают расширение сосудов), а также ТАП, необходимый для расщепления фибрина, откладывающегося на сосудистой стенке, и предотвращающий его избыточное отложение и развитие тромбоза

Тромбоциты

Из каждого мегакариоцита в костном мозге образуется 1000-2000 тромбоцитов, которые продолжают циркулировать в крови около 10 дней. Эти высокоспециализированные безъядерные клетки участвуют в серии сложных реакций, направленных на ограничение кровопотери.

Повреждение сосуда приводит к рефлекторной вазоконстрикции и увеличению скорости сдвига кровотока, в результате чего тромбоциты начинают перемещаться из центральной части сосуда к сосудистой стенке и активируются Р-селек-тином, экспрессирующимся на поверхности эндотелия в зоне поражения. Находящийся на поверхности тромбоцитов комплекс Ib/IX/V связывается с высокомолекулярными олигомерами ФФВ, высвобождаемыми гранулами Вейбеля—Паладе в эндотелиальных клетках .

С помощью ФФВ тромбоциты прикрепляются к эндотелию, а тромбоцитарный гликопротеид VI обеспечивает их связывание с субэндотелиальным коллагеном.

Активированные тромбоциты экспрессируют рецепторы фибриногена — гликопротеид $\text{aIIb}\beta_3$. Кроме того, они несут рецепторы тромбина и тромбок-сана, связывание которых с их лигандами приводит к активации и агрегации тромбоцитов. α -гранулы (один из двух типов гранул тромбоцитов) содержат белки, образующие мостики между тромбоцитами и способствующие тем самым формированию тромба и остановке кровотечения.

Гранулы другого типа, плотные гранулы (названные так из-за высокого содержания в них ионов кальция) высвобождают АДФ и усиливают агрегацию тромбоцитов, связываясь с рецепторами P2Y1 и P2Y12 на их поверхности. Тромбоциты несут также рецепторы к некоторым плазменным факторам свертывания, включая протромбин, факторы V, X и XI. Таким образом, активированные тромбоциты могут быстро накапливать на своей мембране факторы свертывания, обеспечивающие образование укрепленного фибрином стабилизированного тромбоцитарного тромба.

Ингибиторы.

Вклад тромбоцитов и эндотелиальных клеток в формирование тромбоцитарного тромба зависит от ингибирующих влияний. Так, ADAMTS13 расщепляет высокомолекулярные олигомеры ФФВ, АДФ под действием АД Фазы превращается в АМФ, монооксид азота и простаглицлин подавляют агрегацию тромбоцитов, а также вызывают расширение сосудов.

Свертывающая система крови

Факторы свертывания — это группа синтезируемых в печени плазменных белков, активация которых запускает сложную последовательность реакций, ведущих к образованию тромбина и превращению фибриногена в фибрин. Изначально считалось, что каскад этих реакций носит линейный характер, однако в настоящее время процесс образования тромбина и фибрина рассматривается как разветвленная сеть взаимосвязанных реакций, протекающих в три стадии: инициации, распространения и остановки.

Стадия инициации.

При повреждении эндотелия сосуда субэндотелиальный слой соединительной ткани обнажается и становится доступным для взаимодействия с тромбоцитами, которые начинают прикрепляться к нему с помощью циркулирующего в крови ФФВ. На активированных эндотелиальных клетках экспрессируется Р-селектин. Связывание Р-селектина со своим лигандом на поверхности лейкоцитов и тромбоцитов стимулирует их движение путем перекачивания по направлению к поврежденному участку, где из их мембран образуются микрочастицы. На поверхности поврежденного эндотелия, клеток субэндотелиальной соединительной ткани и микрочастиц экспрессируется ТФ.

В зоне повреждения ТФ образует комплексы с фактором VIIa на поверхности активированных тромбоцитов. Эти комплексы, в свою очередь, активируют факторы IX и X, а активированный фактор X расщепляет протромбин с образованием небольшого количества тромбина.

Тромбин вызывает выраженную активацию тромбоцитов, мембрана которых начинает играть роль своеобразной матрицы для развития последующих каталитических реакций коагуляционного каскада. Активированные тромбоциты секретируют некоторые факторы свертывания (например, фибриноген), ФФВ и полифосфаты, усиливающие активацию фактора XI тромбином. Полифосфаты активируют также фактор V, ускоряя, таким образом, образование тромбина.

Стадия распространения.

Тромбин, в небольшом количестве образующийся во время стадии инициации, активирует факторы V, VIII и XI, стимулируя образование его дополнительного количества, достаточного для противодействия ингибиторам свертывания и превращения фибриногена в фибрин, а также фактор XIII, необходимый для полимеризации фибрина и стабилизации тромба.

Стадия остановки.

Эта стадия начинается с активации протеина С который в присутствии протеина S ингибирует активированные факторы V и VIII.

Ингибиторы коагуляции.

Плазма содержит белки, ингибирующие активированные факторы свертывания и предотвращающие избыточное внутрисосудистое свертывание. Повышение уровня этих белков обычно не приводит к кровотечениям, в то время как его снижение повышает риск тромбозов.

Ингибитор внешнего механизма свертывания связывается с фактором Ха с образованием комплекса, который быстро ингибирует комплекс ТФ с фактором VIIa.

Антитромбин — это мощный ингибитор тромбина, факторов Ха, XIa и комплекса ТФ с фактором VIIa, имеющий большое клиническое значение.

Антитромбин подавляет общую активность свертывающей системы крови, препятствуя тем самым избыточному отложению фибрина и развитию тромбозов.

Протеин С опосредует другой механизм угнетения внутрисосудистого свертывания. Этот механизм запускается связыванием тромбина с тромбомодулином на поверхности эндотелия и приводит к активации протеина С, связанного с рецепторами на поверхности клеток. Активированный протеин С в присутствии кофактора, несвязанного протеина S, вызывает протеолиз и инактивацию факторов Va и VIIIa. Протеин Z в комплексе с протеин-Z-зависимым ингибитором протеаз инактивирует фактор Ха.

Фибринолиз.

На сосудистой стенке всегда откладывается небольшое количество фибрина, который удаляется с помощью фибринолитической системы. Активацию этой системы запускает ТАП, секретлируемый эндотелиальными клетками и превращающий связанный с фибрином (в составе тромба) плазминоген в плазмин. Образовавшийся плазмин расщепляет внутрисосудистые отложения фибрина с образованием растворимых продуктов, в т. ч. D-димеров (фрагменты фибрина с поперечными сшивками).

Уровень D-димеров, для определения которого используются разные лабораторные методы, отражает степень расщепления фибрина. Небольшое количество

свободного плазмина, оставшегося после растворения тромба, нейтрализуется присутствующим в крови α_2 -антиплазмином.

Ингибиторы фибринолиза.

Процесс фибринолиза подавляется воздействием следующих веществ.

ИАП1 и α_2 -антиплазмин подавляют активность ТАП и плазмина соответственно. Повышение уровня ИАП-1 сопровождается высоким риском атеросклероза, однако пока неясно, служит повышение этого уровня причиной или следствием образования атеросклеротических бляшек.

Повышение уровня α_2 -антиплазмина не увеличивает риска тромбозов, хотя снижение этого уровня иногда приводит к кровоточивости в связи с ингибированием плазмина.

ИАП 2 синтезируется клетками плаценты и служит важнейшим ингибитором ТАП, особенно в конце беременности .

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (относится к карбоксипептидазам)отщепляет лизин от молекулы фибрина, препятствуя его связыванию с плазминогеном. Нарушение образования тромбина (например, при гемофилии) сопровождается недостаточной активацией этого ингибитора и, как следствие, избыточным фибринолизом и кровоточивостью.

Регуляция гемостаза.

Последовательная активация факторов свертывания (активированные факторы обозначаются латинской буквой а) завершается образованием тромбина и фибрина. При этом каждая стадия этого процесса, как уже упоминалось, находится под контролем ингибиторов свертывания.

- Ингибитор внешнего механизма свертывания регулирует активность комплекса ТФ с фактором VIIa.
- Протеаза нексин-2 инактивирует фактор XIa.
- Антитромбин ингибирует факторы IXa и Xa.
- Активированные протеины C и S служат ингибиторами факторов Va и VIIIa.
- Антитромбин и тромбомодулин ингибируют тромбин.
- Смещение равновесия между факторами свертывания и их ингибиторами в сторону последних ведет к кровоточивости. Например, склонность к кровоточивости при гемофилии А или В (дефицит фактора VIII или IX соответственно) обусловлена тем, что ингибитор внешнего механизма свертывания подавляет альтернативный путь образования тромбина с участием комплекса ТФ с фактором VIIa.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ - НОРМАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА.

- Остановка кровотечения сразу после повреждения тканей обусловлена вазоконстрикцией, а также адгезией и агрегацией тромбоцитов в месте поражения сосудистой стенки.
- Экспрессия ТФ на поверхности клеток приводит к активации свертывающей системы. ТФ связывает и активирует фактор VII, после чего фактор VIIa запускает серию ферментативных реакций с быстрым образованием небольшого количества тромбина.
- Следовые количества тромбина активируют факторы XI, VIII и V, приводя к образованию гораздо большего его количества по принципу положительной обратной связи.
- В дальнейшем тромбин активирует тромбоциты, фактор XIII (образует поперечные сшивки между цепями фибрина) и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, стабилизируя тромбоцитарно-фибриновый сгусток.

2. Обследование больных с кровоточивостью.

Опросы здоровых лиц показывают, что 65% женщин и 35% мужчин дают утвердительный ответ, когда их спрашивают, не страдают ли они повышенной кровоточивостью. Поэтому очень важно, чтобы врач умел определять, у кого из больных действительно имеются клинически значимые геморрагические состояния, чреватые избыточным, опасным или тяжелым кровотечением.

Отличить тяжелые состояния от легких обычно бывает несложно, поскольку тяжелые нарушения проявляются частыми спонтанными кровотечениями, тогда как при легких нарушениях кровотечения возникают изредка. Намного труднее бывает отличить легкую степень кровоточивости от нормы, даже после тщательного клинического и лабораторного обследования.

Обследование больных с подозрением на кровоточивость выполняют в два этапа: на первом этапе проводят сбор анамнеза и прицельное клиническое обследование, на втором — лабораторные исследования.

Последние включают в себя скрининговые исследования, определение концентрации отдельных факторов свертывания и оценку функций тромбоцитов.

Сбор анамнеза

Перед тем как приступить к обследованию, собирают как можно более полный анамнез. Симптомы повышенной кровоточивости отмечают в медицинской карте, учитывая при этом общее состояние и образ жизни больного.

Локализация кровотечения.

Кровоподтеки и геморрагическая сыпь, длительное кровотечение из мелких ран, носовые, желудочно-кишечные кровотечения и меноррагия часто указывают на нарушение первичного гемостаза (как при патологии тромбоцитов, так и болезни фон Виллебранда).

Гемартрозы и внутримышечные гематомы могут свидетельствовать о нарушении вторичного гемостаза, обусловленном коагулопатиями. Повторные кровотечения одной и той же локализации (например, из одной и той же ноздри), скорее всего, связаны с анатомическими дефектами или патологией сосудов, тогда как кровотечения разной локализации указывают на нарушение системы гемостаза.

Продолжительность кровотечения.

Длительно существующие симптомы повышенной кровоточивости говорят о врожденном нарушении гемостаза, в то время как недавно возникшие симптомы обычно связаны с приобретенными заболеваниями (например, печеночной недостаточностью).

Легкие врожденные нарушения гемостаза проявляются только при хирургических вмешательствах (или травмах), поэтому впервые могут быть диагностированы в зрелом возрасте, особенно если учитывать, что обрезание,

тонзиллэктомии и удаление зубов в настоящее время чаще проводят у взрослых.

Провоцирующие факторы.

По сравнению с кровотечениями, возникающими только при хирургических вмешательствах и травмах, спонтанные кровотечения обусловлены более тяжелыми нарушениями гемостаза.

Хирургические вмешательства.

Во время беседы с больным необходимо выяснить у него обо всех перенесенных им операциях, особенно обрезании, удалении зубов и тонзиллэктомии, поскольку они представляют особую угрозу кровотечений. Полезно также узнать, когда начинается кровотечение. Так, начало кровотечения во время операции указывает на патологию тромбоцитов или болезнь фон Виллебранда, в то время как кровотечения, возникающие через несколько часов после операции говорят о дефиците факторов свертывания.

При коагулопатиях формируется нормальный тромбоцитарный тромб, поэтому кровотечение вначале останавливается, однако через несколько часов тромб, не стабилизированным фибрином (конечный продукт активации свертывающей системы), растворяется.

Семейный анамнез.

Указания на нарушение гемостаза в семейном анамнезе могут подсказать направление обследования (например, гемофилия). Однако их отсутствие не исключает наследственный характер этих нарушений.

Так, примерно у трети больных гемофилией семейный анамнез не содержит сведений о наличии заболевания у родственников.

Кроме того, если больной страдает легким нарушением гемостаза, у его родственников оно может оставаться незамеченным. Наконец, в связи с возможностью существования нескольких генетических дефектов, отвечающих за развитие данного заболевания, у разных родственников больного с легким нарушением гемостаза симптомы кровоточивости могут иметь разную выраженность.

Системные заболевания.

Необходимо учитывать, что некоторые системные заболевания, например почечная и печеночная недостаточность, пара-протеинемии и коллагенозы, предрасполагают к кровоточивости.

Некоторые заболевания (например, мерцательная аритмия) требуют постоянного применения антикоагулянтов. Многие острые состояния в силу разных причин, например сепсиса, уремии или побочного действия лекарственных средств, могут сопровождаться кровоточивостью.

Лекарственные препараты.

Аспирин часто используется как антиагрегант и в большинстве случаев вызывает предрасположенность к кровотечениям, поэтому легкие наследственные нарушения гемостаза могут впервые проявиться при приеме аспирина.

При сборе анамнеза необходимо выяснить, не применяет ли больной непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К, например варфарин, а также ингибиторы

фактора Ха и тромбина). У стационарных больных причиной кровоточивости может быть лечение НГ или НМГ для профилактики тромбоза вен.

Индекс кровоточивости — ценный количественный показатель, отражающий частоту и тяжесть кровотечений. Оценивается при кровотечениях из носа, мелких повреждениях кожи, слизистой ЖКТ, а также при меноррагии межмышечных и внутрисуставных кровотечениях и во время хирургических вмешательств.

Обследование.

Осмотр.

Тщательный осмотр кожи позволяет обнаружить кровоподтеки и геморрагическую сыпь. При выраженной тромбоцитопении на слизистой рта могут появляться пузыри. Однако этот симптом может быть и не связан с тромбоцитопенией. Так, появление одного крупного пузыря на слизистой рта характерно для буллезно-геморрагической ангины — заболевания неясной этиологии, не связанного с нарушением гемостаза.

Наиболее вероятной причиной кровоподтеков в области головы и шеи служат травмы. Их обнаружение у детей может свидетельствовать о жестоком обращении. Телеанги-эктазии на губах, языке или кончиках пальцев характерны для НГТ. Острые гемартрозы и симптомы предшествующего поражения суставов вследствие повторных гемартрозов говорят о гемофилии.

Рубцы над локтевыми и коленными суставами характерны для дефицита фактора XIII. Синеватолиловые пятна на боковых поверхностях живота, обусловленные затеками крови из брюшной полости или забрюшинного пространства в подкожную клетчатку (симптом Грея Тернера), — частый признак передозировки антикоагулянтов. Экхимозы в околопупочной области вследствие затека крови вдоль серповидной связки (симптом Каллена) наблюдаются при геморрагическом панкреатите, опухолях печени, разрывах селезенки, прерывании внематочной беременности, разрыве аневризмы аорты и кровоизлиянии в забрюшинное пространство.

Лабораторные исследования.

Объем лабораторных исследований зависит от риска повышенной кровоточивости, оценить который позволяют анамнез и физикальное исследование. Наличие подробного анамнеза и результатов физикального исследования дает возможность выявить или исключить повышенную кровоточивость, оценить ее выраженность (легкая, тяжелая) и уровень (первичный гемостаз, как при болезни фон Виллебранда или патологии тромбоцитов, или вторичный, как при гемофилии и других коагулопатиях).

Лабораторные исследования обычно начинают с общего анализа крови, микроскопии мазка крови и обследования на нарушения свертывания.

Если в анамнезе нет четких указаний на повышенную кровоточивость, можно ограничиться этими исследованиями (и исключить наиболее тяжелые нарушения). Однако если анамнез говорит о высокой вероятности кровоточивости, которая не обнаруживается при проведенном обследовании, определяют концентрацию отдельных факторов свертывания, начиная обычно с фактора VIII и ФФВ, поскольку самыми частыми наследственными нарушениями гемостаза являются гемофилия А и болезнь фон Виллебранда.

Общий анализ крови.

При проведении общего анализа крови и микроскопии мазка могут обнаруживаться признаки непредвиденных заболеваний, например лейкозов или печеночной недостаточности. При подозрении на нарушение гемостаза большое значение имеет подсчет числа тромбоцитов и оценка их морфологии.

Так, при аномалии Мая-Хегглина число тромбоцитов снижено, их размеры значительно увеличены, а в цитоплазме гранулоцитов присутствуют тельца Деле. Эти признаки позволяют отличить данное заболевание от более распространенных иммунных тромбоцитопений. Если оценка числа и морфологии тромбоцитов не выявила нарушений, но имеются подозрения на их дисфункцию, проводят дальнейшие исследования.

Время кровотечения.

При нарушении первичного гемостаза время свертывания в некоторых (но не во всех) случаях увеличивается. Данный метод имеет ряд недостатков, включая инвазивность и сложность стандартизации, поэтому в настоящее время он редко используется для определения функции тромбоцитов и ФФВ.

Оценка функции тромбоцитов с помощью агрегометра PFA-100.

Данный прибор позволяет оценить способность тромбоцитов к адгезии и агрегации при высокой скорости сдвига в присутствии коллагена и адреналина или коллагена и АДФ.

С помощью агрегометра можно также определить концентрацию АДФ и оценить его высвобождение из плотных гранул тромбоцитов. Исследование с помощью агрегометра PFA-100 требует небольшого объема цитратной крови. Однако длительное хранение крови перед проведением анализа, нарушения при заборе крови и анемия могут исказить его результаты.

Хотя PFA-100 надежно фиксирует влияние аспирина на функцию тромбоцитов, при незначительных нарушениях гемостаза результаты анализа могут оказаться нормальными. Поэтому если в анамнезе имеются указания на нарушения гемостаза, нормальный результат исследования не исключает дисфункцию тромбоцитов.

Лабораторные исследования на нарушения свертывания включают определение АЧТВ, ПВ и концентрации фибриногена.

Поскольку свертывание крови при оценке АЧТВ начинается с активации фактора XII, при дефиците факторов XII, XI, IX, VIII, X и V значение этого показателя увеличивается.

Следует отметить, что дефицит фактора XII не сопровождается склонностью к

кровооточивости. Для определения ПВ к плазме добавляют ТФ, поэтому при дефиците факторов II, V, VII и X наблюдается увеличение данного показателя. Удлинение АЧТВ и ПВ выявляется при снижении уровня факторов свертывания не менее чем на 25% относительно нормы, поэтому при подозрении на легкое нарушение гемостаза необходимо определить концентрацию отдельных факторов свертывания.

3. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия

НГТ - аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией генов эндоглина (НГТ типа 1), рецептора активина (НГТ типа 2) и др.

Эти мутации отвечают за изменение структуры белков, входящих в состав рецепторных комплексов на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, и приводят к угнетению их пролиферативной активности, миграции и роста.

Известно, что в развитии этих нарушений участвует трансформирующий фактор роста β . Однако пока не установлен патогенез появления артериовенозных мальформаций.

Клиническая картина.

У большинства больных с НГТ обнаруживаются артериовенозные мальформации кожи и внутренних органов.

Для НГТ типа 1 характерны возникающие в раннем детском возрасте носовые кровотечения и артериовенозные мальформации легких, а для НГТ типа 2 — поражение печени. Телеангиэктазии на коже обычно состоят из мелких сосудов, при надавливании бледнеют и обильно кровоточат при травмировании. Они обнаруживаются также на слизистой носа и конъюнктиве.

Телеангиэктазии на сетчатке могут кровоточить и приводить к ее отслойке. Телеангиэктазии образуются во всех отделах ЖКТ и приводят к длительным кровотечениям с развитием железодефицитной анемии.

В легких телеангиэктазии нередко бывают множественными, локализуются в нижних долях и могут расти и разрываться с развитием легочного кровотечения. Наибольшую опасность представляет внутрилегочный сброс крови через артериовенозные свищи, проявляющийся цианозом и сопровождающийся парадоксальной эмболией.

Примерно у трети больных артериовенозные мальформации возникают в печени, приводя к увеличению сердечного выброса и к сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Известны случаи портальной гипертензии и поражения желчных путей.

Когда оттекающая от кишечника кровь с находящимися в ней лекарственными средствами и токсическими продуктами в обход печени попадает напрямую в системный кровоток, развивается печеночная энцефалопатия, а также возникает угроза абсцесса головного мозга.

Диагностика.

Повторные носовые кровотечения заставляют заподозрить НГТ и требуют тщательного осмотра слизистой носа.

4. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ВАСКУЛИТЫ

Геморрагический иммунный васкулит.

Геморрагический иммунный васкулит, или болезнь Шенлейна-Геноха, относится к иммунным васкулитам и протекает с поражением венул кожи, суставов, слизистой тонкой кишки и почек. В крови и на стенках пораженных сосудов обнаруживаются иммунные комплексы, содержащие IgA.

Причины заболевания неизвестны, однако зафиксированы случаи его развития после применения аспирина, эналаприла, карбидопы и леводопы.

Чаще всего заболевание возникает у детей в возрасте 4-6 лет, хотя может поражать и взрослых. Заболеваемость составляет 20,4 на 100 000 населения в год.

Клиническая картина включает характерную для васкулита сыпь и кожные язвы, боль в животе, артропатии (преимущественно крупных суставов) и нефрит. Поражение почек проявляется экстракапиллярным гломерулонефритом.

Наблюдение за 20 больными геморрагическим иммунным васкулитом показало, что у 7 (35%) из них, перенесших тяжелую форму заболевания в детстве, в зрелом возрасте развилась ХПН.

У женщин даже с легким геморрагическим васкулитом в анамнезе повышен риск артериальной гипертензии и протеинурии во время беременности.

Хотя некоторые относят геморрагический иммунный васкулит к васкулитам кожи (проявляются пальпируемой пурпурой), заболевание имеет достаточно много специфических признаков (отложения IgA, поражение суставов, а также слизистой тонкого кишечника и почек с высоким риском ХПН в будущем), чтобы его можно было рассматривать как самостоятельную нозологическую единицу.

Сразу после постановки диагноза (обычно с помощью биопсии кожи или почек) начинают лечение глюкокортикоидами. Однако несмотря на это заболевание может прогрессировать, приводя к ХПН. В таких случаях часто назначают плазмаферез, циклофосфамид и мофетила микофенолат.

Смешанная криоглобулинемия.

Криоглобулины - это иммуноглобулины сыворотки, преципитирующие при низкой температуре.

Смешанная криоглобулинемия отмечается у некоторых больных гепатитом С и лимфомами. Смешанные криоглобулины представляют собой комплексы из моноклональных IgM и поликлональных IgG.

Отложение этих комплексов на эндотелии мелких сосудов приводит к их обструкции и кровоточивости. Примерно у 75% больных развивается полиартропатия, у 50% — поражение почек, обычно гломерулонефрит. Отложение иммунных комплексов на стенках венул кожи приводит к пальпируемой пурпуре, которая обычно локализуется на голеньях.

Геморрагическая сыпь при амилоидозе.

Описаны три формы генерализованного амилоидоза. Одна из них, наследственный амилоидоз, обусловлена мутациями генов транстиретина и некоторых других белков, которые откладываются в тканях в виде амилоида. АА-амилоидоз (вторичный амилоидоз) обычно развивается на фоне хронических инфекций и характеризуется повышением уровня сывороточного амилоида А.

Самая распространенная форма амилоидоза — AL-амилоидоз, проявляется накоплением в сыворотке легких цепей моноклональных иммуноглобулинов, превращающихся в AL-амилоид. Отложение AL-амилоида на стенках сосудов значительно увеличивает их ломкость, поэтому даже незначительное напряжение, например при чихании или наклоне головы, приводит к разрывам мелких сосудов и кровоизлияниям в кожу.

Однако причиной первого обращения больных с AL-амилоидозом к врачу могут быть не кожные проявления, а протеинурия. Если врач при этом не заподозрит амилоидоза и назначит биопсию почек, она может привести к массивному ретроперитонеальному кровотечению.

Материал для исследования можно получить путем аспирационной биопсии жировой ткани брюшной стенки. Диагноз ставят при выявлении в препарате, окрашенном конгокрасным, характерного для амилоида желто-зеленого свечения. Недавно разработан новый метод выявления амилоида в тканях, основанный на использовании мышинных антител к нему, меченных ¹²⁵I.

Причиной повышенной кровоточивости при амилоидозе наряду с ломкостью сосудов может быть коагулопатия. Отмечающийся при амилоидозе дефицит фактора Ха может быть обусловлен нарушением активации фактора X из-за связывания ТФ с амилоидом.

Описан случай восстановления гемостаза с помощью рекомбинантного фактора VIIa перед проведением большой операции у больного амилоидозом.

Амилоидоз может сопровождаться и другими нарушениями свертывания, включая дефицит фактора V и ФФВ и повышение концентрации комплексов плазмина с α 2-антиплазмином.

Эти данные говорят о том, что фибринолитическая система при амилоидозе может активироваться, способствуя повышению кровоточивости. Наконец, амилоидоз, развивающийся при миеломной болезни, часто сопровождается тромбоцитопенией и другими нарушениями гемостаза. Таким образом, лечить амилоидоз может быть довольно непросто.



Симптом очков у больной амилоидозом.

5. Нарушение функции тромбоцитов

Врожденные нарушения.

Наследственная патология тромбоцитов встречается довольно редко и включает дефекты мембранных гликопротеидов и патологию цитоплазматических гранул. Некоторые заболевания сопровождаются относительно слабой кровоточивостью, зачастую с сохранением нормального числа тромбоцитов, и впервые могут проявляться во взрослом возрасте, обычно длительным кровотечением после операций (например, после удаления зубов) и травм.

Некоторые наследственные нарушения функции тромбоцитов проявляются также изменением их морфологии и тромбоцитопенией.

Наследственные нарушения функций тромбоцитов

Заболевание	Генетический дефект	Функциональный дефект
Тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье	<i>GP1B, GpWB, GP9</i>	Тромбоцитопения
Псевдобольза фон Виллебранда	<i>GPIBA</i>	Снижение адгезии тромбоцитов к эндотелию
Больза фон Виллебранда типа 2В	<i>VWF</i> экзон 28	Избыточное связывание измененного ФФВ с рецептором на поверхности тромбоцитов
Тромбастения Гланцмана	<i>ITGA2B, ITGB3</i>	Отсутствие агрегации
Синдром серых тромбоцитов	Отсутствие α- гранул	Нарушение агрегации
Квебекская аномалия тромбоцитов	<i>PLAU</i>	Повышение фибринолитической активности
Синдром Хержманского—Лудлака Синдром Чедиака—Хигаси Синдром Грисцелли	Плотные гранулы(<i>HPS-1-8, LYST, MYO5A, RAB27A, MLPH</i>)	Нарушение агрегации, наличие включений в лейкоцитах
Аномалия Мая—Хегглина	<i>MYH9</i>	Тромбоцитопения, тельца Деле в лейкоцитах
Синдром Вискотта—	<i>WAS (WASp)</i>	Уменьшение размера
Недостаточность цитозольных ферментов	Циклооксигеназа и тромбоксансинтетаза	Снижение агрегации тромбоцитов под действием арахидоновой кислоты
Синдром Скотт	<i>TMEM16F (AN06)</i>	Снижение прокоагулянтной активности тромбоцитов

ПАТОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Мутации генов мембранных гликопротеидов.

Тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье обусловлена мутациями генов гликопротеида Ib и факторов IX и V. Заболевание проявляется тромбоцитопенией, гигантскими размерами тромбоцитов и нарушением их способности связываться с ФФВ. Обследование выявляет удлинение времени кровотечения и нарушение адгезии тромбоцитов в присутствии ристоцетина.

Предположительный диагноз ставят при кровотечениях в анамнезе и снижении числа тромбоцитов подтверждением диагноза служит выявление морфологических изменений тромбоцитов и снижения их агрегации с ристоцетином в отсутствие нарушения функции ФФВ.

Тромбастения Гланцмана обусловлена дефицитом и функциональной недостаточностью интегрина $\alpha\text{IIb}\beta_3$, кодируемого генами *ITGA2B* и *ITGB3* и представляющего собой тромбоцитарный рецептор фибриногена. Заболевание проявляется меноррагией, кровоточивостью слизистых и тяжелыми кровотечениями после травм и хирургических вмешательств.

Число тромбоцитов у больных нормальное, однако ретракция кровяного сгустка и агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляторы, такие, как АДФ, адреналин и коллаген, нарушена.

Аномалии гранул тромбоцитов.

Одна из этих аномалий представлена дефицитом плотных гранул, содержащих АДФ, АТФ, кальций и серотонин. Дефицит этих гранул приводит к отсутствию второй фазы агрегации в ответ на разные стимулы и проявляется склонностью к кровоподтекам и кровотечениями после операций и травм. Выявить дефицит плотных гранул можно с помощью электронной микроскопии или оценки уровня АДФ и АТФ в тромбоцитах.

В тех случаях, когда это заболевание сочетается с тирозиназопозитивным полным альбинизмом и накоплением цероида в разных органах (включая почки), оно называется синдромом Хержманского-Пудлака.

К развитию синдрома приводят мутации генов *HPS1-8*, отвечающие за нарушение белкового транспорта. Еще одна патология тромбоцитов, связанная с аномалиями гранул, синдром серых тромбоцитов, характеризуется дефицитом агранул и отсутствием в тромбоцитах фибриногена, фибронектина и тромбоспондина.

Нарушение функций цитозольных ферментов и других белков тромбоцитов.

Недостаточность циклооксигеназы приводит к нарушению агрегации тромбоцитов и высвобождения плотными гранулами АДФ в ответ на стимуляцию АДФ и коллагеном и проявляется небольшой склонностью к кровотечениям. Поскольку аспирин, являясь ингибитором этого фермента, вызывает сходные клинические и лабораторные изменения, недостаточность циклооксигеназы иногда называют «аспириноподобным дефектом».

Описано множество других врожденных нарушений функций тромбоцитов, например псевдоблезнь фон Виллебранда, дефицит рецепторов коллагена и синдромы Чедиака-Хигаси и Вискотта-Олдрича.

Диагностика.

Число тромбоцитов в мазке крови может быть нормальным (при легких функциональных нарушениях) или сниженным. Возможны изменения морфологии тромбоцитов и лейкоцитов, например характерных для аномалии Мая-Хегглина гигантских тромбоцитов и телец Деле в цитоплазме лейкоцитов.

Ниже приведены признаки, по которым можно отличить врожденную тромбоцитопению от приобретенной.

Особенности наследственных тромбоцитопений

Анамнез и физикальное исследование:

- Появление кровоточивости в детском возрасте или в период полового созревания
- Наличие тромбоцитопений у родственников
- Наличие других врожденных нарушений

Лабораторные данные:

- Число тромбоцитов всегда снижено
- Средний объем и диаметр тромбоцитов обычно больше, чем при иммунных тромбоцитопениях.

Приобретенные нарушения.

К нарушению функций тромбоцитов приводят злоупотребление алкоголем, наркотиками, уремия и миелопролиферативные заболевания.

Хотя злоупотребление алкоголем само по себе не нарушает функцию тромбоцитов, оно приводит к снижению их числа и усиливает ингибирующее действие аспирина на циклооксигеназу.

Антибиотики, угнетающие синтез клеточной стенки бактерий, например пенициллины и цефалоспорины, вызывая изменения в мембране тромбоцитов, увеличивают время кровотечения.

Миноксидил подавляет синтез простагландинов тромбоцитами. Вальпроевая кислота снижает число тромбоцитов, нарушает их агрегацию и удлиняет время свертывания. Черный древесный гриб, используемый в Сычуаньской кухне, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Тромбоцитемия (эссенциальная тромбоцитемия) — миелопролиферативное заболевание, обусловленное пролиферацией клона стволовых клеток.

У 50-60% больных выявляется мутация гена *JAK2*. Избыточная пролиферация мегакариоцитов приводит к увеличению числа тромбоцитов в крови, функции которых могут быть нарушены. Заболевание поражает в основном пожилых (чаще женщин), однако в 20% случаев оно возникает до 40 лет.

Тромбоцитемия чаще проявляется тромбозами, чем кровотечениями, которые отмечаются лишь у 4% больных.

Характерны склонность к кровоподтекам, кровоточивость десен и массивные желудочно-кишечные кровотечения. Возможно увеличение селезенки. В мазках крови могут обнаруживаться гигантские тромбоциты с низким содержанием или вовсе лишенные гранул. Описаны разные нарушения функций тромбоцитов, связанные с дефектами мембраны, гранул и цитоплазматических ферментов. При наличии симптомов назначают лечение, направленное на снижение числа тромбоцитов, например с использованием гидроксимочевины, а интерферона или анагрелида.

Тромбоцитопения.

Нормальное число тромбоцитов составляет $150-350 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Тромбоцитопения, при которой это число составляет менее $150 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, может быть легкой, умеренной и тяжелой. При числе тромбоцитов выше $50 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ кровотечения редки и носят легкий характер, пока оно превышает $10 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$.

Спонтанные кровотечения и кровотечения, требующие медицинской помощи, обычно говорят о снижении числа тромбоцитов менее чем до $10 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Однако четкая связь между риском кровотечений и числом тромбоцитов часто отсутствует, поскольку гемостаз зависит и от других факторов, включая целостность эндотелия и сохранность функций тромбоцитов.

Оценка степени тяжести тромбоцитопении

Степень	Число тромбоцитов ($\times 10^9 \text{ л}^{-1}$)
Легкая	50-150
Умеренная	20-50
Тяжелая	≤ 20

Диагностика.

Важнейшую роль в диагностике тромбоцитопении играет микроскопия свежего мазка крови. При исследовании мазка вначале подтверждают снижение числа тромбоцитов, а затем проверяют, нет ли других нарушений.

Кажущееся снижение числа тромбоцитов (псевдотромбоцитопения) может быть обусловлено их агглютинацией под действием холода, образованием розеток из лейкоцитов, окруженных тромбоцитами, и слипанием друг с другом в присутствии таких антикоагулянтов, как ЭДТА или гепарин.

Поскольку при автоматическом подсчете клеток конгломераты тромбоцитов не распознаются, число тромбоцитов оказывается заниженным. Однако выявление в тонкой части мазка скоплений тромбоцитов говорит о том, что их число больше, чем показывает автоматический счетчик.

Для более точного определения числа тромбоцитов проводят их повторный подсчет в свежей пробе крови или в крови с добавлением цитрата.

Дифференциальная диагностика тромбоцитопений.

Причины тромбоцитопений	Клиническая ситуация и индивидуальные особенности	Выявляемые изменения
Иммунные нарушения (аутоантитела)	Молодые женщины	Видимых изменений нет
Лекарственные средства	Наличие других заболеваний	Применение препаратов (например, хинидина или препаратов золота)
Респираторный дистресс-синдром взрослых	Лечение в отделении реанимации	Нормальные ПВ, АЧТВ и уровень фибриногена
ДВС	Сепсис, злокачественные новообразования	Изменение ПВ, АЧТВ и уровня фибриногена
Тромботические микроангиопатии.	Судороги, почечная недостаточность	Фрагментарные эритроциты
HELLP-синдром	Беременность	Повышение активности печеночных ферментов
Гепариновая троптромбоцитопения	Тромбозы	Лечение гепарином
Апластическая анемия, миелодиспластические синдромы	Кровоточивость, инфекции	Анемия, нейтропения
Печеночная недостаточность. миелопролиферативные заболевания	Хронические болезни	Спленомегалия

Первичная иммунная тромбоцитопения

Раньше встречалась преимущественно у молодых женщин, однако по мере старения населения она все чаще обнаруживается у пожилых, причем с одинаковой частотой у женщин и мужчин.

Распространенность первичной иммунной тромбоцитопений среди всего населения составляет 2,5:100 000, тогда как у лиц старше 60 заболевание встречается с частотой 4,5:100 000.

Диагностика.

У многих больных тромбоцитопения обнаруживается при проведении общего анализа крови в рамках очередного профилактического осмотра, однако в остальных случаях больные сами обращаются к врачу по поводу возникшей у них петехиальной сыпи или кровоточивости слизистой рта.

Обследование начинают со сбора анамнеза, обращая особое внимание на такие симптомы, как лихорадка, боль и похудание, недавно перенесенные инфекции дыхательных путей, факторы риска ВИЧ-инфекции, употребление алкоголя или применение хинина в качестве препарата для лечения мышечных спазмов или в составе напитков.

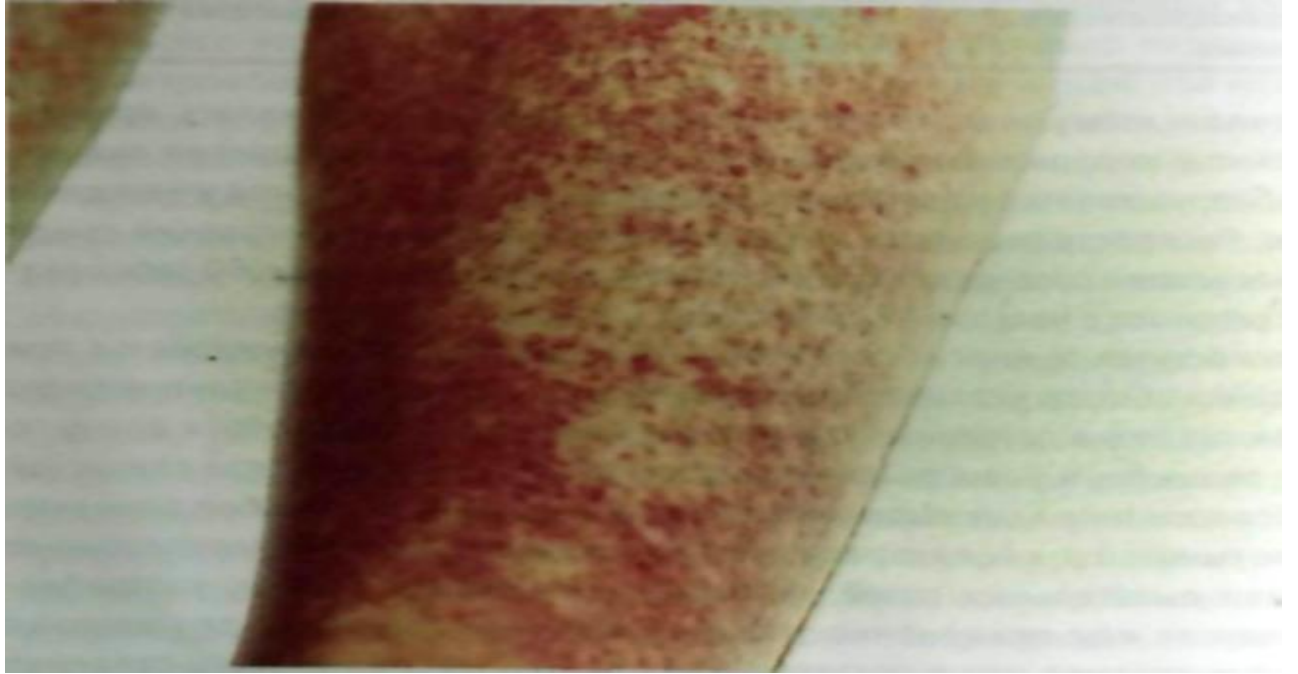
Необходимо собрать сведения обо всех недавно применявшихся больным лекарственных средствах и фитопрепаратах. Во время физикального исследования больного осматривают на предмет признаков нарушений гемостаза, например петехий, субконъюнктивальных кровоизлияний, экхимозов и пузырей с геморрагическим содержимым на слизистой рта.

Отмечают также признаки системных заболеваний, включая похудание, гипотиреоз, увеличение лимфоузлов и спленомегалию. При проведении общего анализа крови оценивают тяжесть тромбоцитопении. При хроническом кровотечении общий анализ крови выявляет гипохромную микроцитарную анемию, однако число лейкоцитов обычно бывает нормальным.

Как уже упоминалось, для подтверждения тромбоцитопении и исключения других гематологических заболеваний проводят микроскопию мазка крови.

Согласно опубликованному в 2011 г. руководству Американского гематологического общества, больным с впервые выявленной первичной иммунной тромбоцитопенией проводить исследование костного мозга не рекомендуется, если анамнез и физикальное исследование у них неинформативны, а общий анализ крови выявляет только тромбоцитопению и железодефицитную анемию.

Однако все больные должны быть обследованы на гепатит С и ВИЧ-инфекцию.



Петехий у больного с первичной иммунной тромбоцитопенией



Субконъюнктивальное кровоизлияние у больного с первичной иммунной тромбоцитопенией.

Тромботические микроангиопатии.

Включают тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром, гемолитическую анемию с повышением активности печеночных ферментов и тромбоцитопенией (HELLP-синдром) у беременных и гепариновую тромбоцитопению.

К нарушению гемостаза эти заболевания не приводят, но все они сопровождаются тромбоцитопенией.

Клинические проявления включают ишемическое поражение органов и тканей: головного мозга, сердца и почек при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, почек при гемолитико-уремическом синдроме, печени при HELLP-синдроме, гангрене конечностей или стенки толстой кишки при гепариновой тро

Лабораторные исследования выявляют признаки микроангиопатической гемолитической анемии с сегментированными эритроцитами и ретикулоцитозом, тромбоцитопению и повышение активности ЛДГ

Тромбоцитопения беременных.

У 6-10% беременных развивается легкая тромбоцитопения ($100-150 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$). Обычно она носит доброкачественный характер и выявляется случайно. В ряде случаев она сопутствует артериальной гипертензии беременных и первичной иммунной тромбоцитопении.

Иногда диагноз тромбоцитопении ставят по ошибке из-за неправильного подсчета тромбоцитов в связи с их слипанием *in vitro*. Во избежание этой ошибки рекомендуется проводить микроскопию мазка крови для выявления агрегатов тромбоцитов. Кроме того, для правильного определения числа тромбоцитов рекомендуется проводить его сразу после забора крови, поскольку ее хранение при комнатной температуре может приводить к их агглютинации.

Иногда подсчет тромбоцитов бывает более точным, если в кровь добавляют не ЭДТА, а цитрат натрия.

После проверки правильности результатов подсчета тромбоцитов проводят дифференциальный диагноз между тромбоцитопенией беременных, составляющей 75% всех случаев тромбоцитопении, выявляемой во время беременности, и первичной иммунной тромбоцитопенией, составляющей всего 4% этих случаев.

Дифференциальный диагноз тромбоцитопении во время беременности

Исследования	Тромбоцитопения беременных	Первичная иммунная тромбоцитопения
Указания на тромбоцитопению в анамнезе	Только во время беременности	Во время и вне беременности
Число тромбоцитов	Обычно $> 70 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$; стабильное во время беременности	Обычно $< 70 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$; прогрессивно снижается во время беременности
Результаты исследований на аутоантитела (например, АН, АК)	Отрицательные	Часто положительные
Тромбоцитопения у новорожденных	Нет	Выявляется у 10% плодов (число тромбоцитов $< 50 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$)

АКА – антитела к кардиотропину, АНА – антинуклеарные антитела.

Тромбоцитопения при гепатите С и ВИЧ-инфекции.

Тромбоцитопения служит частым осложнением гепатита С и ВИЧ-инфекции, однако она редко приводит к спонтанным кровотечениям, даже при крайне выраженном снижении тромбоцитов.

Описано несколько механизмов, отвечающих за ее развитие, включая захват тромбоцитов селезенкой, образование иммунных комплексов и заражение мегакариоцитов вирусами.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции возможна атрофия костного мозга с развитием панцитопении. Успешная антиретровирусная терапия часто приводит к небольшому повышению числа тромбоцитов.

Лекарственные тромбоцитопении

Встречаются относительно редко, их частота оценивается в 1-2 случая на 100 000 человек в год.

Лекарственные средства, вызывающие тромбоцитопению, угнетают образование тромбоцитов или индуцируют выработку направленных против тромбоцитов антител. Пожалуй, самой частой причиной лекарственной иммунной тромбоцитопении служит гепарин, однако в данном случае он вызывает не кровотечения, а тромбозы.

Наконец, к развитию острой тромбоцитопении могут приводить такие средства, как алемтузумаб, молотое кунжутное семя и китайские фитопрепараты.

В развитии лекарственной тромбоцитопении участвуют разные механизмы. Один из них включает связывание препарата с гликопротеидами мембраны тромбоцитов с последующей стимуляцией синтеза антител к данному препарату и их взаимодействие с комплексами препарата с гликопротеидами тромбоцитов.

Гепарин вызывает конформационные изменения тромбоцитарного фактора 4, превращая его в чужеродный для данного организма антиген, стимулирующий выработку направленных против него антител.

Другие препараты, например хинидин и сульфаниламиды, индуцируют синтез антител, распознающих мембранные гликопротеиды тромбоцитов в присутствии самих препаратов или их метаболитов. Эти антитела могут связываться с мегакариоцитами, подавляя образование тромбоцитов.

Ключевые моменты - патология тромбоцитов

- Тромбоцитопения может сопутствовать некоторым наследственным заболеваниям, связанным с нарушением функций тромбоцитов, включая тромбоцитодистрофию Бернара-Сулье, синдром серых тромбоцитов и синдром Вискотта—Олдрича.
- Больные с нарушением функций тромбоцитов и больные с тромбоцитопенией должны избегать применения ингибиторов функций тромбоцитов, например аспирин.

- При иммунных тромбоцитопениях кровотечения отмечаются редко, если число тромбоцитов превышает $10 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, поэтому активное лечение, например высокими дозами глюкокортикоидов или путем спленэктомии, обычно не показано.
- Тромбоцитопения беременных встречается часто и не требует лечения, однако ее всегда следует дифференцировать с первичной иммунной тромбоцитопенией.
- Переливание тромбоцитарной массы имеет свои противопоказания и требует осторожности, поскольку может привести к передаче инфекции или аллоиммунизации реципиента тромбоцитарными антигенами.

6. Гемофилия.

Гемофилия А и В характеризуется дефицитом факторов VIII и IX соответственно и относится к наиболее распространенным наследственным геморагическим заболеваниям с тяжелым течением.

Обе формы гемофилии обусловлены мутациями генов на X-хромосоме и проявляются практически только у мальчиков.

Однако дефицит факторов VIII или IX и связанное с этим легкое нарушение гемостаза отмечается и у некоторых носительниц мутантных генов.

Гемофилия А встречается гораздо чаще (примерно в 5 раз), чем гемофилия В. Клиническая картина обеих форм гемофилии одинакова и отличить их друг от друга позволяет только оценка уровня факторов VIII и IX в плазме.

Риск кровоточивости у больных гемофилией зависит от степени снижения уровня этих факторов. Чаще всего кровотечения отмечаются у больных тяжелой формой гемофилии, при которой уровень факторов составляет менее 1 МЕ/дл (менее 1% от нормы).

Степени тяжести гемофилии А и В

Степень	Уровень факторов VIII и IX (% от нормы)	Клинические проявления
Легкая	>5	Кровотечение после операций
Среднетяжелая	2-5	Кровотечение после легких травм
Тяжелая	<1	Спонтанные

Молекулярная генетика гемофилии А и В

Причиной гемофилии А и В служат мутации генов факторов VIII и IX соответственно. Ген фактора VIII очень крупный и состоит из 186 000 нуклеотидов, что отчасти объясняет более высокую частоту его мутаций по сравнению с геном фактора IX, длина которого составляет всего 34 000 нуклеотидов, и более высокую распространенность гемофилии А.

Описано множество разных мутаций этих генов, вызывающих разную степень снижения активности факторов VIII и IX. Крупные дефекты генов приводят к тяжелой гемофилии, тогда как более мелкие дефекты, например замена одного нуклеотида, - к легким формам заболевания с частичным сохранением активности соответствующего фактора свертывания.

Около 50% случаев тяжелой формы гемофилии А обусловлены крупной инверсией в интроне 22 гена фактора VIII в результате рекомбинации гомологичных участков, лежащим на расстоянии 400 нуклеотидов от этого гена. Если в семейном анамнезе больного нет указаний на гемофилию, значит, инверсия могла произойти во время мейоза в процессе сперматогенеза у дедушки больного по материнской линии.

Клиническая картина

У мальчиков, рожденных матерями с установленным носительством гемофилии, или с гемофилией в семейном анамнезе, диагноз можно поставить при рождении, оценив уровень факторов VIII или IX в плазме пуповинной крови.

Если при рождении диагностика не проводилась, обратиться к врачу заставит появление симптомов кровоточивости, которые обычно возникают тем раньше, чем тяжелее гемофилия

Первыми симптомами тяжелой формы гемофилии обычно бывают гемартрозы, возникающие в большинстве случаев в возрасте 6-9 мес, когда ребенок становится более подвижным. Симптомы могут появляться и раньше, особенно если ребенку проводят внутримышечные инъекции, приводящие к мышечным гематомам, или он перенес травму (например, уздечки языка) или хирургическое вмешательство. При тяжелой форме гемофилии кровотечения часто носят спонтанный характер и возникают 1-2 раза в неделю в отсутствие травмы.

При среднетяжелой (активность факторов составляет 1-5% от нормы) и легкой (активность факторов > 5%) формах гемофилии симптомы кровоточивости обычно возникают позднее, причем время их появления зависит от уровня факторов VIII или IX. Иногда легкую гемофилию диагностируют лишь в молодом возрасте, когда повышается риск более серьезных травм. В прошлом, когда в детском возрасте были распространены обрезание, тон-зиллэктомия и удаление зубов, приводившие к послеоперационному кровотечению, легкую и среднетяжелую формы гемофилию диагностировали рано. В отличие от легкой гемофилии, при которой кровотечение возникает только после хирургических вмешательств и тяжелых травм, при среднетяжелой форме гемофилии оно появляется даже после незначительной травмы.

Локализация кровотечений

Суставы.

Самая частая локализация кровоизлияний — крупные суставы: коленные, локтевые, голеностопные, тазобедренные и плечевые.

Источником кровоизлияния в суставную полость обычно служат сосуды синовиальной оболочки, хотя он может локализоваться и вне сустава, особенно при травматическом повреждении капсулы. Больные обычно чувствуют, что кровоизлияние началось, еще до того, как появятся отек и ограничение подвижности. В отсутствие лечения кровоизлияние продолжается до тех пор, пока не появятся отек, напряжение и выраженная боль в суставе. Попавшие в суставную полость лейкоциты высвобождают ферменты, разрушающие суставной хрящ.

Гипертрофия синовиальной оболочки делает ее более рыхлой, предрасполагая к дальнейшим кровоизлияниям.

Атрофия мышц, окружающих сустав, нарушает его стабильность, что также способствует кровоизлияниям.

Если своевременно не начать правильное лечение, повторные кровоизлияния в один и тот же сустав (так называемый сустав-мишень) приведут к его значительному повреждению, а с годами - к полной деструкции суставного хряща и развитию деформирующего остеоартроза с выраженным ограничением подвижности.

В отсутствие лечения у больных тяжелой формой гемофилии развивается прогрессирующее дегенеративное поражение коленных, локтевых, голеностопных и тазобедренных суставов, приводящее в конечном итоге к тяжелой инвалидизации. Однако, как показывают исследования, профилактическая заместительная терапия (например, с введением соответствующих факторов свертывания через день при гемофилии А или 2 раза в неделю при гемофилии В),

начатая в детстве, предотвращает повторные кровоизлияния с хроническим

поражением суставов и сохраняет практически нормальное строение и функцию суставов и мышц по мере физического развития ребенка.

Мышцы.

Еще одно характерное проявление гемофилии - мышечные гематомы. Чаще всего поражаются крупные мышцы, на которые приходится наибольшая нагрузка, включая подвздошно-поясничные и ягодичные мышцы, мышцы голени и предплечий. Кровоизлияние часто начинается незаметно и некоторое время продолжается, не вызывая у больных дискомфорта, в результате чего они обращаются к врачу, когда гематома достигает крупных размеров.

Если мышцы окружены неэластичной фасцией, длительное кровоизлияние приводит к их сдавлению с нарушением кровоснабжения и развитием синдромов фасциальных лож.

В результате развивается ишемия и некроз мышечной ткани с ее последующим фиброзом и укорочением мышцы. Укорочение мышц голени приводит к подтягиванию пятки кверху, вследствие чего нога больного утрачивает опору на пятку и опирается только на плюсневое возвышение (конская стопа), что, в свою очередь, вызывает деформацию переднего отдела стопы.

Кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу обычно проявляется болью в паховой области или подвздошной ямке, сгибанием ноги в тазобедренном суставе и парестезией по передней поверхности бедра в зоне иннервации бедренного нерва. Данная триада симптомов обусловлена сдавлением бедренного нерва отечной мышцей в том месте, где он проходит под паховой связкой.

Сгибание бедра уменьшает давление связки на мышцу и нерв и облегчает боль.

Головной мозг.

Внутричерепные кровоизлияния — редкие, но тяжелые осложнения гемофилии. Их причиной может стать даже легкая травма, а иногда они возникают спонтанно.

Кровоизлияния обычно локализуются в веществе мозжечка, проявляясь головокружением, рвотой, головной болью, потерей сознания и повышением внутричерепного давления.

При субдуральных кровоизлияниях симптоматика может развиваться более медленно.

Хирургические вмешательства.

У больных с легкой (и по этой причине не диагностированной) формой гемофилии во время операций не всегда возникает выраженная кровопотеря. Однако из-за непрерывного подсачивания крови у них через несколько дней может образоваться серьезная гематома.

После удаления зуба кровотечение может быть небольшим или вовсе отсутствовать, однако через 4-6 ч в ранке может появиться кровь и сочиться в течение нескольких суток или даже недель.

Носительство гемофилии.

Для выявления носительства гемофилии А и В иногда бывает достаточно данных семейного анамнеза.

Например, дочь больного гемофилией или мать сына, страдающего гемофилией, без сомнения являются носительницами гена этого заболевания, тогда как наличие у женщины других кровных родственников, больных гемофилией, говорит лишь о вероятности носительства. Выявление у женщины тех же мутаций, которые обнаруживаются у ее больных родственников, подтверждает носительство ею гена гемофилии. Выявить у членов семьи мутации, приводящие к гемофилии, можно также с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов генов факторов VIII и IX. При беременности плодом мужского пола на 11-й неделе гестационного возраста проводят исследование ворсин хориона с использованием анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов или анализа мутаций. Перед генетическим исследованием проводят медико-генетическое консультирование. Если исследование подтверждает наличие мутантного гена у плода мужского пола, предлагают прерывание беременности. В случае отказа повторно проводят пренатальную диагностику на более поздних сроках с помощью амниоцентеза. При подтверждении гемофилии у плода рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения, поскольку считается, что оно более безопасно, чем роды через естественные родовые пути, особенно при тяжелой форме гемофилии.

Передача инфекции с препаратами факторов свертывания

В настоящее время препараты факторов свертывания получают из крови доноров, проверенных на ВИЧ и вирусы гепатитов В и С, и подвергают тепловой или сольвентдетергентной обработке для инактивации вирусов. Поэтому сейчас случаи передачи ВИЧ или вирусов гепатитов В и С при введении этих препаратов не отмечаются. Однако другие микроорганизмы, например парвовирусы, могут быть устойчивы к такой обработке и поэтому могут передаваться больным при введении полученных из плазмы препаратов факторов свертывания.

Для профилактики гепатитов А и В у больных гемофилией можно провести вакцинацию против этих вирусов.

В прошлом эта ситуация была совершенно иной. В 1970-х гг. выяснилось, что введение больным факторов свертывания, изготовленных из плазмы тысяч доноров, приводило к их заражению вирусами гепатита. Вначале появились сообщения о заражении больных вирусом гепатита В, затем стало ясно, что многие больные заражены вирусом гепатита ни А ни В, который в 1989 г. был назван вирусом гепатита С.

С конца 1970-х гг. по 1986 г. в результате использования содержащих ВИЧ препаратов факторов свертывания этим вирусом были заражены многие больные гемофилией. Причем особенно часто заражались больные тяжелой формой гемофилии, которым требовалось наиболее частое введение этих препаратов. Так, в Великобритании около 60%, а в США около 95% больных гемофилией, получавших в тот период факторы свертывания, были заражены ВИЧ и почти все - вирусом гепатита С. К настоящему моменту около двух третей этих больных, зараженных ВИЧ, умерли, а остальные до сих пор живы и получают высокоактивную антиретро-вирусную терапию. Примерно у 20% зараженных вирусом гепатита С вирус самостоятельно исчезал, однако у некоторых больных активный гепатит перешел в хроническую форму с последующим развитием цирроза печени, а порой с развитием печеночной недостаточности и рака печени.

Благодаря применению ПЭГ-интерферона и рибавирина около 50% больных излечиваются. Возможно, новые препараты, находящиеся пока в стадии разработки, позволят вылечить от гепатита С всех больных. В терминальной стадии цирроза печени или при развитии рака печени может помочь ее трансплантация.

Комбинированный дефицит факторов V и VIII

Комбинированный дефицит факторов V и VIII — редкое нарушение гемостаза с аутомно-рецессивным типом наследования (гл. 8). Оно проявляется умеренным повышением кровоточивости и иногда по ошибке принимается за среднетяжелую форму гемофилии.

Приобретенная гемофилия

Приобретенная гемофилия - редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием аутоантител к фактору VIII с выраженным снижением его уровня, обычно до 0-10% от нормы. Чаще всего оно поражает лиц старше 70 лет, хотя эти аутоантитела могут обнаруживаться во время беременности и в послеродовом периоде. Характерные проявления приобретенной формы заболевания, в отличие от врожденной, включают обширные подкожные кровоизлияния, синдромы специальных лож, а также кровотечение из половых путей и ЖКТ (гемартрозы очень редки). Лечение зависит от уровня аутоантител и тяжести кровотечения. Препараты фактора VIII и протромбинового комплекса обычно более эффективны по сравнению с препаратами фактора VIII и десмопрессинном. Сразу после постановки диагноза начинают лечение преднизолоном и циклофосфамидом, которое приводит к устранению аутоантител к фактору VIII. При непереносимости или неэффективности этих препаратов иногда помогает ритуксимаб.

Повторные гемартрозы приводят к разрушению сустава, поэтому очень важно, чтобы лечение каждого нового кровоизлияния было

своевременным.

Детям с тяжелой формой гемофилии для профилактики кровотечений и сохранения функции суставов регулярно вводят препараты факторов VIII или IX.

- Все официально разрешенные препараты факторов VIII и IX, по полученным из донорской плазмы, проходят обработку для инактивации вирусов, не содержат ВИЧ и вирусов гепатита С и представляют собой безопасные и эффективные средства. Используемые все чаще рекомбинантные факторы свертывания не содержат вирусов и не уступают по эффективности природным факторам. Больных регулярно обследуют на наличие ингибиторов факторов свертывания, а при снижении эффективности лечения это обследование проводят немедленно.

- Лечение легкой формы гемофилии А зачастую не требует введения препаратов факторов свертывания и для поддержания гемостаза бывает достаточно десмопрессина.

- Женщин с высоким риском носительства гемофилии А или В обязательно направляют на медико-генетическое консультирование и при необходимости проводят генодиагностику.

7. Болезнь фон Виллебранда

Болезнь фон Виллебранда - достаточно распространенное и чаще всего легкое заболевание, сопровождающееся повышенной кровоточивостью вследствие снижения уровня ФФВ без изменения его структуры или выработкой структурно измененного ФФВ с низкой активностью. ФФВ выполняет две функции: обеспечивает адгезию тромбоцитов к поврежденному субэндотелиальному слою и их агрегацию и служит переносчиком фактора VIII. Синтез ФФВ осуществляется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Вначале он представляет собой полипептид из 2813 аминокислот, из которого после ряда внутри- и внеклеточных превращений, включая первичную димеризацию и полимеризацию, образуется крупный белок с молекулярной массой до 20 000 кДа. Чем выше молекулярная масса олигомеров ФФВ, тем эффективнее они обеспечивают адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Часть ФФВ, синтезированного эндотелиальными клетками, высвобождается в кровь, а оставшаяся часть хранится в гранулах Вейбеля—Паладе, из которых он высвобождается под действием разных стимулов, например интенсивной физической нагрузки, десмопрессина или адренергических средств. ФФВ, синтезируемый в мегакариоцитах костного мозга, хранится в α-гранулах тромбоцитов. Активация тромбоцитов в месте повреждения сосуда приводит к высвобождению ФФВ, обеспечивающего их адгезию к эндотелию и

агрегацию через гликопротеиды Ib и IIb/IIIa соответственно. Зрелый ФФВ содержит участки специфического связывания с разными лигандами и стабилизирует циркулирующий фактор VIII. При болезни фон Виллебранда период полувыведения фактора VIII укорочен, и уровень его в плазме снижен.

Клиническая картина

ФФВ играет важнейшую роль в процессе первичного гемостаза, поэтому снижение его уровня при болезни фон Виллебранда проявляется склонностью к образованию синяков, носовыми кровотечениями, меноррагией и кровотечениями сразу после родов, травмы или хирургического вмешательства. Обычно заболевание проявляется в молодом возрасте меноррагией, длительным или избыточным кровотечением после стоматологических вмешательств. В большинстве случаев болезнь фон Виллебранда наследуется аутосомно-доминантно с разной экспрессивностью и пенетрантностью. Исключение составляет болезнь III типа, которая имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и характеризуется крайне низким уровнем фактора VIII, проявляясь, подобно гемофилии, гемартрозами, мышечными гематомами и кровоизлияниями в слизистые.

Диагностика

Болезнь фон Виллебранда проявляется снижением уровня ФФВ без изменения его структуры или снижением его функции в результате структурных нарушений. Для оценки уровня и функций ФФВ используется много разных методов. Лучшим параметром первичного гемостаза для оценки функции ФФВ служит ристоцетинкофакторная активность, отражающая его способность обеспечивать агрегацию тромбоцитов *in vitro*. Вначале ристоцетин использовался только как антибиотик, однако впоследствии оказалось, что он вызывает тромбоцитопению. В основе этого действия лежит способность препарата стимулировать агрегацию тромбоцитов через образование мостиков между гликопротеидом Ib и высокомолекулярными олигомерами ФФВ.

Лабораторная диагностика болезни фон Виллебранда требует проведения многих исследований. Поскольку показатели активности фактора VIII и ФФВ могут иметь близкие к норме или даже нормальные значения, поставить диагноз бывает непросто. Уровень этих факторов может значительно меняться в зависимости от состояния больного (например, во время беременности, приеме пероральных контрацептивов, развитии сопутствующих заболеваний), поэтому исследования часто приходится проводить повторно не менее 3 раз. При этом у 35% больных с подтвержденной болезнью фон Виллебранда выявить снижение уровня ФФВ не удается даже при повторных исследованиях.

При получении результатов, близких к нижней границе нормы, необходимо учитывать, что уровень фактора VIII и ФФВ зависит от группы крови. Например, у лиц с группой крови 0 этот уровень на 15-20% ниже чем у лиц с группой крови А. Чтобы уточнить диагноз, больных часто приходится направлять в специализированные центры для проведения дополнительных исследований, включая оценку коллагенсвязывающей активности ФФВ.

БОЛЕЗНЬ ФОН ВИЛЛЕБРАНДА

Исследования, используемые для диагностики болезни фон Виллебранда

- Оценка ристоцетин- кофакторной активности
- Оценка уровня антигена ФФВ
- Определение отношения ристоцетин-кофакторной активности к уровню антигена ФФВ
 - Оценка агрегации тромбоцитов с ристоцетином
 - Оценка распределения олигомеров ФФВ по молекулярной массе
 - Оценка уровня фактора VIII
 - Определение числа тромбоцитов содержания и активности ФФВ, выделенного из тромбоцитов, и определение нуклеотидной последовательности гена ФФВ.

В некоторых случаях при нормальном или близком к нормальному уровню ФФВ требуется исключить патологию тромбоцитов, поскольку ее клиническая картина может имитировать болезнь фон Виллебранда. В этих случаях для уточнения диагноза проводят оценку функцию тромбоцитов.

Классификация болезни фон Виллебранда

	Характер нарушений	Отношение ФФВ:Рко к ФФВ.ЛГ*
Тип I	Количественное нарушение: снижение уровня ФФВ	> 0.5-0,7 (норма)
Тип II	Качественные нарушения: изменение структуры и функции ФФВ	
Подтип IIA	Отсутствие высокомолекулярных олигомеров ФФВ	< 0.5-0.7
Подтип IIB	Повышение сродства ФФВ к гликопротеиду Ib на тромбоцитах	Обычно < 0.5-0.7

Подтип IIM	Снижение агрегации тромбоцитов с ристоцетином. нормальное содержание высокомолекулярных олигомеров ФФВ	< 0.5-0.7
Подтип IIN	Выраженное снижение сродства к фактору VIII	> 0.5-0.7
Тип III	Практически полное отсутствие ФФВ	Неприменимо

Нормальное отношение составляет > 0.5-0.7. ФФВАг— антиген ФФВ; ФФВгко — ристоцетин-кофакторная активность.

Тип I составляет 80% всех случаев болезни фон Виллебранда. Структура ФФВ не изменена, однако его уровень в плазме снижен, поэтому отношение ристоцетин-кофакторной активности к уровню антигена ФФВ остается нормальным ($\sim 0.5-0.7$).

Тип II характеризуется изменением структуры ФФВ. поэтому при всех подтипах болезни (за исключением IIN) отношение ристоцетин-кофакторной активности к уровню антигена ФФВ составляет менее 0,5.

Подтип IIA: отсутствие высокомолекулярных олигомеров ФФВ.

Подтип IIB: структурно измененный ФФВ обладает повышенным сродством к гликопротеиду Ib на тромбоцитах и вызывает образование из них агрегатов, быстрое выведение которых из крови приводит к тромбоцитопении. Добавление ристоцетина к обогащенной тромбоцитами плазме усиливает их агрегацию.

Подтип IIM: агрегация тромбоцитов с ристоцетином снижена, однако содержание высокомолекулярных олигомеров ФФВ в норме.

Подтип IIN: (нормандский): структурные изменения в участке связывания ФФВ с фактором VIII. Уровень ФФВ нормальный, поэтому клиническая картина напоминает легкую гемофилию А. Поставить диагноз позволяет только оценка связывания фактора VIII с ФФВ больного *in vitro*. Отличить этот тип болезни от гемофилии иногда помогает тип наследования, которое в первом случае носит аутосомно-рецессивный, а во втором — X-сцепленный характер.

Тип III. Низкий уровень и активность ФФВ, составляющие менее 10% от нормы, и сопоставимое снижение концентрации фактора VIII в большинстве случаев позволяет без труда поставить диагноз.

Приобретенная болезнь фон Виллебранда.

В подавляющем большинстве случаев болезнь фон Виллебранда носит наследственный характер и проявляется повышенной

кровоточивостью уже в детском или подростковом возрасте. Однако изредка первые признаки повышенной кровоточивости вследствие снижения уровня ФФВ появляются в более старшем возрасте. Причиной снижения уровня ФФВ в этих случаях могут быть лимфопролиферативные заболевания (включая моноклональные гаммапатии), гипотиреоз или аортальный стеноз. Лечение должно быть направлено на основное заболевание. Например, при макроглобулинемии Вальденстрема и миеломной болезни в плазме появляется парапротеин, представленный IgM, который может подавлять функцию ФФВ. Поэтому для уменьшения кровоточивости в этих случаях проводят плазмаферез, позволяющий удалить парапротеин из плазмы и быстро восстановить нормальный гемостаз, например перед операцией.

8. РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ.

Помимо самых распространенных из тяжелых коагулопатий — гемофилии А и В — описаны наследственные и приобретенные заболевания, связанные с дефицитом всех остальных факторов свертывания. Эти заболевания сопровождаются разнообразными геморрагическими состояниями, что может затруднять их диагностику и лечение. К редким наследственным коагулопатиям относятся дефицит факторов II, V, VII, X, XI и XIII, а также комбинированный дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания. Большинство из них наследуется аутосомно-рецессивно и у гетерозиготных носителей мутаций протекает бессимптомно, несмотря на снижение уровня факторов свертывания до 50%. Однако у гомозигот и смешанных гетерозигот уровень факторов свертывания может быть крайне низким. Нарушения гемостаза могут проявляться послеоперационными кровотечениями, кровотечением из культи пуповины, гемоперитонеумом во время овуляции, внутричерепными кровоизлияниями, гематомами и гемартрозами.

Тяжелый дефицит факторов свертывания (за исключением фактора XIII) можно выявить с помощью скрининговых исследований свертывающей системы (АЧТВ, ПТ и уровень фибриногена). Внедрение методов анализа мутации значительно упростило выявление гетерозиготных носителей дефектных генов, отслеживание мутаций в семьях и проведение пренатальной диагностики тяжелых нарушений гемостаза. Как врожденные, так и приобретенные дефициты факторов свертывания могут быть обусловлены их избыточным потреблением (например, при массивных кровотечениях или во время больших операций) или выработкой специфичных к ним аутоантител. Причины

приобретенных дефицитов могут быть самыми разными, однако самые частые из них - применение непрямых антикоагулянтов, печеночная недостаточность и ДВС.

Дефицит фибриногена

Дефицит фибриногена — широкое понятие, объединяющее такие состояния, как афибриногенемия ($<0,1$ г/л), гипофибриногенемия (0,1-1,5 г/л) и дисфибриногенемия, проявляющаяся снижением уровня и активности фибриногена. В большинстве случаев эти нарушения наследуются аутосомно-доминантно. Дефицит фибриногена может проявляться как повышением кровоточивости, так и венозными тромбозами.

Клинические проявления.

Риск кровотечений зависит от уровня фибриногена, способного к свертыванию. После травм, операций, отслойки плаценты и в послеродовой период могут возникать длительные кровотечения. Примерно у половины больных отмечаются тромбозы вен (во время беременности, после операций или инфузии препаратов факторов свертывания, содержащих фибриноген).

Для остановки и профилактики кровотечений используют обработанные для инактивации вирусов препараты фибриногена, дозу которых (в мг/кг) рассчитывают по формуле: [желаемый уровень (мг%) - измеренный уровень (мг%)] % 1,7 мг%. Период полувыведения фибриногена составляет около 5 сут, поэтому инфузию его препаратов достаточно проводить каждые 2-3 дня. Во время лечения фибриногеном следят, чтобы его минимальная концентрация в плазме превышала 1,0 г/л, а перед операциями, по мнению многих врачей, этот порог следует повышать до 1,5 г/л. Если в анамнезе нет указаний на тромбозы, при проведении стоматологических вмешательств можно использовать антифибринолитические средства.

Дефицит протромбина

Наследственный дефицит протромбина (фактора II) наследуется аутосомно-рецессивно и поэтому проявляется у гомозигот или смешанных гетерозигот. По клиническим проявлениям заболевание сходно с дефицитом факторов VII и X. У новорожденных дефицит протромбина может проявляться гематомами, кровотечением из культи пуповины и кровотечением после обрезания. Для лечения используют свежезамороженную плазму,

15-20 мл/кг или препараты протромбинового комплекса, 20-30 МЕ/кг. Переливание свежезамороженной плазмы и препаратов протромбинового комплекса может приводить соответственно к гиперволемии и тромбозам.

Дефицит фактора V

Врожденный дефицит фактора V — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Фактор V содержится не только в плазме, но и в α-гранулах тромбоцитов, откуда высвобождается во время образования тромба. Предполагается, что содержание этого фактора в тромбоцитах позволяет лучше оценить риск кровотечений, чем его уровень в плазме. Заболевание проявляется кровотечениями из слизистых и кровоизлияниями в мышцы и ЦНС. Поскольку препараты фактора V пока не выпускаются, для лечения используют свежезамороженную плазму или тромбоцитарную массу. В настоящее время препараты фактора V находятся на стадии разработки.

Комбинированный дефицит факторов V и VIII

Комбинированный дефицит факторов V и VIII — еще одна редкая аутосомно-доминантная коагулопатия. Заболевание проявляется умеренной склонностью к кровотечениям и может быть принято за среднетяжелую гемофилию. Однако имеется целый ряд признаков, позволяющих дифференцировать эти заболевания.

Недавно был раскрыт генетический механизм данного дефицита. Оказалось, что в его основе лежат мутации генов двух белков (LMAN1 и MCFD2) переходной зоны между эндоплазматическим ретикулумом и аппаратом Гольджи, участвующих во внутриклеточном транспорте факторов V и VIII. Для восполнения дефицита фактора V переливают свежезамороженную плазму, а дефицит фактора VIII лечат десмопрессином или препаратами фактора VIII.

Дефицит фактора VII

Врожденный дефицит фактора VII также относится к редким заболеваниям и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В странах, где распространены близкородственные браки, заболевание встречается намного чаще. Тяжелое течение отмечается только у гомозигот и смешанных гетерозигот по мутациям, нарушающим экспрессию фактора VII, в то время как у гетерозигот заболевание обычно протекает бессимптомно. Хотя четкой связи между риском кровотечений и уровнем фактора VII не обнаружено, его умеренный дефицит (2-10% от нормы) часто сопровождается кровотечениями из слизистых, носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен, меноррагией и кровотечением во время и после операций. При тяжелом дефиците фактора VII (< 2% от нормы) возможны кровоизлияния в ЦНС, которые у детей младшего возраста часто приводят к осложнениям и смерти. Кроме того, у больных с тяжелым дефицитом этого фактора отмечаются гемартрозы, однако в отличие от гемофилии A и B они возникают редко.

Приобретенный дефицит фактора VII встречается гораздо чаще и обычно бывает обусловлен печеночной недостаточностью или применением непрямым антикоагулянтов, являющихся

антагонистами витамина К, например варфарина. У больных с печеночной недостаточностью снижение уровня фактора VII служит показателем тяжести нарушения функции печени. Изредка дефицит фактора VII возникает на фоне лечения пенициллинами и цефалоспорином, а также при миеломной болезни и сепсисе.

Диагностика.

Заподозрить наследственный дефицит фактора VII можно при выявлении изолированного удлинения ПТ в сочетании с нормальным АЧТВ и уровнем фибриногена в отсутствие печеночной недостаточности. Следует отметить, что иногда результаты определения уровня фактора VII зависят от источника тромбопластина, используемого для оценки ПТ. Поставить точный диагноз дефицита фактора VII и дать определенные рекомендации по планированию семьи можно только на основании результатов генотипирования больного и его родственников.

Дефицит фактора X

Наследственный дефицит фактора X — редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Симптомы повышенной кровоточивости часто отмечаются у гомозигот по мутантному гену, хотя иногда обнаруживаются и у смешанных гетерозигот. Риск кровотечений зависит от уровня фактора X в плазме. Наследственный дефицит фактора X следует дифференцировать с приобретенным обусловленным применением варфарина или печеночной недостаточностью и сопровождающимся дефицитом других факторов свертывания. Приобретенный изолированный дефицит фактора X может возникать на фоне других заболеваний, особенно амилоидоза, при котором этот фактор связывается с амилоидным белком и быстро выводится из крови.

Клиническая картина.

Тяжелый дефицит фактора X (< 1%) проявляется кровотечением из культи пуповины, гемартрозами, кровоизлияниями в ЦНС и желудочно-кишечными кровотечениями. Кроме того, у больных часто отмечаются меноррагия, кровотечения из слизистых и гематомы мягких тканей.

Дефицит фактора XI

Дефицит фактора XI (иногда его называют гемофилией С) наследуется аутосомно-рецессивно и особенно распространен среди евреев-ашкенази, у 8% из которых уровень этого фактора в плазме снижен. Выраженное в разной степени снижение уровня фактора XI может прослеживаться в одной семье на протяжении нескольких поколений. У гомозигот и смешанных гетерозигот по мутантному гену дефицит фактора XI носит тяжелый характер, в то время как у гетерозигот он выражен значительно меньше. Среди всех мутаций гена фактора XI в этой этнической

группе преобладают две, одна из которых приводит к дефициту типа II, а вторая — к дефициту типа III.

В первом случае мутация обусловлена образованием терминирующего

кодона в экзоне 5, у гомозигот по этой мутации уровень фактора XI состав

ляет менее 1 МЕ/дл. В втором случае мутация локализуется в экзоне 9 и заключается в изменении последовательности кодона 283, приводящем к замене фенилаланина на лейцин в молекуле фактора XI. У гомозигот по этой мутации уровень фактора XI в плазме составляет около 10 МЕ/дл. У смешанных гетерозигот по этим мутациям уровень фактора колеблется от менее чем 1% до 10%.

Клиническая картина. Дефицит фактора XI обычно проявляется массивными кровотечениями после операций и травм. Спонтанные кровотечения, мышечные гематомы и гемартрозы отмечаются редко.

Диагностика. Дефицит фактора XI считается тяжелым, если его уровень в плазме составляет менее 20 МЕ/дл. Снижение этого уровня до 20-70 МЕ/дл расценивается как частичный дефицит. В норме уровень этого фактора составляет не менее 60-70 МЕ/дл. В отличие о гемофилии А и В при дефиците фактора XI четкой связи между его уровнем и риском кровотечений не обнаруживается, у больных со сходным уровнем фактора склонность к кровотечениям может значительно различаться, кроме того, у одного и того же больного она может меняться со временем. Кровотечения обычно возникают после операций, особенно после удаления зубов, тонзиллэктомии, простагэктомии и аппендэктомии.

Комбинированный дефицит факторов II, VII, IX и X

Наследственный комбинированный дефицит факторов II, VII, IX и X сочетания с дефицитом протеинов С и S - редкое заболевание, обусловленное гомозиготным носительством мутации, вызывающей дефицит витамин-К-зависимой у- глутамилкарбоксилазы. Это заболевание необходимо дифференцировать с приобретенным дефицитом факторов свертывания при печеночной недостаточности или лечении варфарином. Для повышения уровня этих факторов свертывания назначают витамин К внутрь, при острых кровотечениях переливают свежемороженную плазму или препараты протромбинового комплекса.

Дефицит фактора XIII

Наследственный дефицит фактора XIII - редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Большинство мутаций локализуется в гене субъединицы А (фактор XIII состоит из субъединиц А и В). Заболевание проявляется медленным и слабым заживлением ран, а также кровотечениями, возникающими через 24-36 ч после операции

или травмы. Фактор XIII образует связи между цепями фибрина, поэтому его дефицит снижает стабильность тромба и приводит к его быстрому лизису.

Дефицит фактора XIII проявляется кровотечением из культи пуповины и гематомами мягких тканей, включая мышцы. Гемартрозы отмечаются реже и возникают только после травмы. У многих больных возникают спонтанные внутричерепные кровоизлияния, которые служат главной причиной осложнений и смерти. Характерны также бесплодие и самопроизвольные аборты на ранних сроках беременности. Тяжесть кровотечения зависит от уровня фактора XIII в плазме. После больших операций может развиваться приобретенный дефицит фактора XIII. В некоторых случаях приобретенный дефицит носит аутоиммунный характер. Скрининговые исследования (оценка АЧТВ, ПВ, уровня фибриногена) не позволяют выявить дефицит фактора FXIII, для этого подходят только специфические количественные методы. Поэтому при обследовании больных с повышенной кровоточивостью необходимо всегда учитывать возможность этого заболевания.

9. ПЕЧЕНОЧНАЯ И ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Печеночная недостаточность приводит к комплексным нарушениям коагуляционного гемостаза, в основе которых часто лежат разные механизмы. Печень — главный орган, отвечающий за синтез и клиренс белков свертывающей и фибринолитической систем. При поражении печени баланс между этими системами часто нарушается, что может приводить к кровотечениям (из варикозных вен пищевода) и тромбозам (периферических вен или системы воротной вены). Риск кровотечений зависит также от числа тромбоцитов, которое при тяжелом поражении печени, сопровождающемся портальной гипертензией, может снижаться вследствие спленомегалии.

Стандартные методы оценки гемостаза (определение АЧТВ и ПТ) чувствительны только к изменению уровня прокагулянтов и не позволяют оценить снижение уровня эндогенных антикоагулянтов (антитромбина III, протеиноз С и S), связанное с повышением риска тромбоза глубоких вен. Нарушения коагуляционного гемостаза при печеночной недостаточности в определенной мере зависят от особенностей патогенеза и динамики поражения печени. В зависимости от характера нарушения гемостаза, обусловленного заболеваниями печени, их можно разделить на 4 группы:

- острые гепатиты сопровождаются преимущественно коагулопатией[^] потребления;
- цирроз печени приводит к снижению синтеза факторов свертывания;
- обструкция желчных путей ведет к дефициту витамина К;

- опухоли, связанные с циррозом печени, сопровождаются дисфибринонемией.

Снижение синтеза факторов свертывания.

Хронические заболевания печени, включая цирроз, приводят к снижению синтеза факторов свертывания, особенно факторов II, VII, IX и X. Поскольку фактор VII обладает самым коротким периодом полувыведения (около 5 ч), снижение его уровня часто бывает наиболее выраженным. Наиболее чувствительный показатель дефицита фактора VII — удлинение ПВ, поэтому его определение играет важную роль в оценке синтетической функции печени.

Механизмы нарушения гемостаза при печеночной недостаточности

Этапы гемостаза	Нарушение свертывающей системы (склонность к кровотечениям)	Нарушение антикоагулянтной системы (склонность к тромбозам)
Первичный гемостаз	Тромбоцитопения Тромбоцитопатия	Повышение уровня ФФВ Снижение уровня ADAMTS13
Вторичный гемостаз	Снижение уровня факторов II, V, VII, IX, X, XI Дефицит витамина К Гипо- и дисфибриногенемия	Повышение уровня фактора VIII Снижение уровня протеинов С и S и антитромбина III
Фибринолиз	Снижение уровня α ₂ -антиплазмина Снижение уровня АТИФ	Снижение уровня плазминогена Повышение уровня ИАП-1

АТИФ — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

Нарушение γ-карбоксилирования факторов II, VII, IX и X.

Карбоксилирование неактивных белковых предшественников факторов II, VII, IX и FX, а также протеинов С и S с участием ферментов печени превращает их в активированные факторы свертывания, способные к участию в поддержании гемостаза. Хронические заболевания печени приводят к снижению активности

этих ферментов с нарушением карбоксилирования предшественников факторов свертывания. Поскольку процесс у-карбоксилирования зависит также от витамина К, при его дефиците (например, вследствие обструкции желчных путей) определение уровня факторов свертывания, особенно фактора VII, не позволяет правильно оценить синтетическую способность печени. Поэтому перед определением ПВ как показателя функции печени оценивают содержание витамина К и в случае его дефицита назначают препараты витамина К.

Фибриноген.

Печень способна синтезировать большое количество фибриногена, даже при развитии печеночной недостаточности она продолжает поддерживать необходимый уровень фибриногена в плазме. Однако со временем уровень фибриногена постепенно снижается и в конечном итоге может составлять менее 1 г/л, что обычно наблюдается при острой печеночной недостаточности и в терминальной стадии цирроза печени. В случае присоединения инфекции уровень фибриногена в результате ДВС может падать быстрее, чем можно было бы ожидать при данной степени печеночной недостаточности. В то же время некоторые формы хронического гепатита (например, билиарный цирроз печени) сопровождаются воспалением с усилением продукции ФНО α , который стимулирует синтез фибриногена, приводя к повышению его уровня в плазме.

Фибринолиз. Печеночная недостаточность может сопровождаться разными нарушениями фибринолиза. Так, снижение клиренса ТАП при острых гепатитах и циррозе печени вследствие ее воспаления приводит к первичному фибринолизу. Однако при хронических гепатитах фибринолиз может снижаться в результате повышения синтеза ИАП 1 или снижения синтеза плазминогена, хотя может и усиливаться вследствие нарушения продукции α_2 -антиплазмина и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза. Развитие ДВС, например при септицемии или острой печеночной недостаточности, может приводить к вторичному фибринолизу, обусловленному продукцией ФНО α купферовскими клетками печени и другими клетками ретикулоэндотелиальной системы. Таким образом, характер нарушений фибринолиза у каждого больного может быть разным.

Факторы VIII и V.

Фактор VIII синтезируется не только печенью, но и эндотелиальными клетками, поэтому при печеночной недостаточности его синтез может не зависеть от функции гепатоцитов. При циррозе печени уровень фактора VIII часто бывает нормальным или даже повышается в связи с увеличением концентрации ФФВ, (стабилизирует фактор VIII) и уменьшением

содержания белка, подобного рецептору липопротеидов низкой плотности (опосредует захват и разрушение фактора VIII клетками). При остром гепатите уровень фактора VIII может значительно увеличиваться, что, возможно, связано с секрецией ИЛ-6. При ДВС уровень фактора VIII снижается в связи с его усиленным потреблением.

Фактор V синтезируется преимущественно в печени, поэтому при печеночной недостаточности его уровень в плазме снижается. Выраженное снижение уровня фактора V вследствие его потребления при ДВС не соответствует степени печеночной недостаточности. Одновременная оценка уровня факторов V и VIII иногда помогает отличить коагулопатию, связанную с ДВС, от коагулопатии при печеночной недостаточности. При ДВС уровень обоих факторов снижен, а при печеночной недостаточности снижается только уровень фактора V, а уровень фактора VIII остается нормальным или даже повышается.

Тромбоциты.

При печеночной недостаточности число тромбоцитов обычно бывает нормальным или сниженным. Возможно, уменьшение их числа обусловлено снижением синтеза печенью тромбопоэтина, стимулирующего образование тромбоцитов. Это предположение согласуется с результатами исследований, где показано, что у больных с печеночной недостаточностью секреция тромбопоэтина снижена. Даже небольшая спленомегалия, наблюдаемая при циррозе печени, сопровождается снижением числа тромбоцитов до $75-125 \times 10^9 \text{ мл}^{-1}$. Злоупотребление алкоголем подавляет образование тромбоцитов из мегакариоцитов, поэтому может приводить к еще большему снижению их числа. Через несколько дней после отказа от употребления алкоголя часто наблюдается резкое повышение числа тромбоцитов. Дефицит фолиевой кислоты, который может развиваться при алкогольном циррозе печени, усиливает тромбоцитопению. Прием препаратов фолиевой кислоты устраняет ее дефицит и увеличивает число тромбоцитов. У некоторых больных одной из причин повышения кровоточивости может быть нарушение функции тромбоцитов (например, снижение агрегации в ответ на стимуляцию АДФ), однако повышение уровня ФФВ и снижение уровня его ингибитора (белка ADAMTS13) способствует усилению агрегации тромбоцитов и позволяет компенсировать снижение их числа и нарушение функции.

Ингибиторы факторов свертывания.

Нарушение синтеза антитромбина II при поражении печени приводит к снижению его уровня в плазме, что предрасполагает к развитию коагулопатии потребления. Протеины C и S — витамин-K-зависимые белки с антикоагулянтной активностью, синтезируются в печени, поэтому при циррозе печени нарушается их

карбоксилирование и вследствие этого снижается их функция и содержание в плазме. Эти изменения компенсируют дефицит прокоагулянтов, способствуя нормальному образованию тромбина.

У больных с тяжелой печеночной недостаточностью и тяжелым острым гепатитом повышен риск ДВС. Спровоцировать его может септицемия, вызванная грамотрицательными бактериями, которые в результате ослабления антибактериальной защиты проникают из кишечника или других источников инфекции (например, инфицированной асцитической жидкости) в полую вену. Поскольку ДВС развивается на фоне описанных выше сложных нарушений коагуляционного гемостаза, определить его причину бывает трудно. Однако тщательное исследование часто помогает выявить основную причину ДВС.

Диагностика. Лабораторные исследования начинают с общего анализа крови и стандартных методов оценки гемостаза, включая определение АЧТВ, ПВ, уровня фибриногена и D-димеров (продукты деградации фибрина). Если эти исследования не позволяют определить, что послужило причиной выявленных нарушений, ДВС или тяжелая печеночная недостаточность, дополнительную информацию может дать оценка уровня факторов V и VIII. Снижение уровня фактора V указывает на выраженное нарушение синтетической функции печени, а снижение уровня фактора VIII свидетельствует о развитии ДВС.

Почечная недостаточность

Повышенная кровоточивость при почечной недостаточности, проявляющаяся обычно кровоподтеками и желудочно-кишечными кровотечениями, обусловлена преимущественно нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов. При развитии осложнений и сопутствующих заболеваний, например анемии или артериальной гипертонии, а также при применении антиагрегантов кровоточивость усиливается. Однако риск кровотечений у больных с почечной недостаточностью можно значительно снизить с помощью гемодиализа, составляющего основу лечения этого заболевания.

Причины геморрагического состояния. Частые причины кровотечений у больных с почечной недостаточностью включают ангиодисплазию, язвенную болезнь, гастрит и другую патологию слизистых. Причем к усилению кровотечений может приводить нарушение функций тромбоцитов. Число тромбоцитов может быть нормальным или слегка сниженным, однако их способность к адгезии и агрегации сниженной. Некоторые механизмы нарушений гемостаза приведены в табл. 9.3. Несмотря на биохимические показатели дисфункции тромбоцитов, результаты исследования агрегации тромбоцитов очень изменчивы, обычно неинформативны в отношении оценки риска кровотечения и не связаны с уровнем мочевины и креатинина в сыворотке.

Накопление уремических токсинов, удаляемых при гемодиализе, приводит к нарушению первичного гемостаза. По-видимому, основную роль в развитии этих нарушений играют мочевины, гуанидинсукцинат и фенолы, угнетающие агрегацию тромбоцитов. Предполагается также, что другие удаляемые при гемодиализе токсины стимулируют выработку эндотелием простациклина и монооксида азота, которые ингибируют аденилатциклазу и гуанилатциклазу тромбоцитов. Снижение активности этих ферментов приводит к повышению содержания в тромбоцитах цАМФ и цГМФ, ингибирующих их функции. Паратиреоидный гормон, секреция которого при почечной недостаточности повышается, также приводит к повышению уровня цАМФ тромбоцитах.

Внутренние дефекты тромбоцитов включают снижение уровня АДФ и серотонина в плотных гранулах. Нарушение агрегации тромбоцитов может

Механизмы нарушения гемостаза при уремии

Нарушение агрегации тромбоцитов

- Снижение мобилизации внутриклеточного Ca²⁺, аномалии рецептора фибриногена, снижение уровня АДФ и серотонина в плотных гранулах тромбоцитов

- Повышение уровня цАМФ и цГМФ в тромбоцитах вследствие усиления синтеза и повышения уровня простациклина и высвобождения монооксида азота эндотелиальными клетками

- Снижение выработка тромбосана вследствие снижения активности циклооксигеназы

Нарушение адгезии тромбоцитов

- Снижение экспрессии гликопротеида Ib на тромбоцитах

- Снижение сродства < **ФФВ**

Влияние анемии на функции тромбоцитов

- Изменение реологических свойств крови

- Снижение содержания АДФ в эритроцитах и уровня тромбосана

- Снижение скорости выведения монооксида азота быть обусловлено снижением выработки ими тромбосана A₂, мощного стимулятора этой функции.

Снижение уровня ФФВ.

Связь ФФВ с тромбоцитами через гликопротеид Ib может подавляться, что приводит к нарушению адгезии тромбоцитов к эндотелию.

Анемии служат еще одной причиной повышения риска кровотечений, что подтверждается в частности наличием обратной зависимости между гематокритом и повышением времени кровотечения. Повышение числа эритроцитов сопровождается улучшением гемостаза, что может быть связано с усилением адгезии

тромбоцитов к эндотелию в месте повреждения сосуда. Кроме того, эритроциты высвобождают АДГ, стимулирующий агрегацию тромбоцитов и формирование тромба. Для восстановления нормального времени кровотечения гематокрит необходимо поддерживать на уровне 27-32%.

Клинические проявления нарушений гемостаза при уремии.

Кровоточивость чаще всего проявляется кровоизлияниями в кожу и слизистые, петехиями, экхимозами, носовыми кровотечениями, кровотечением из верхних отделов ЖКТ и геморрагическим перикардитом. Возникающие в некоторых случаях забрюшинные гематомы могут быть осложнением катетеризации бедренной артерии для проведения гемодиализа.

Тромбозы и ускоренное развитие атеросклероза. У некоторых больных с почечной недостаточностью отмечается склонность к тромбозам, проявляющаяся, например, тромбозом артериовенозного шунта, или артериальной и венозной тромбоэмболиями. Характерное для почечной недостаточности ускоренное развитие атеросклероза может быть связано со слабо выраженным, но устойчивым воспалением. Другие атерогенные факторы включают дислиппротеидемию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов под действием тромбоцитарного фактора роста и поражение эндотелия вследствие гомоцистеинемии.

Ключевые моменты - печеночная и почечная недостаточность.

Печеночная недостаточность

Острая и хроническая печеночная недостаточность сопровождаются широким спектром нарушений гемостаза, поэтому каждый случай требует как можно более полного обследования.

- При любых подозрениях на дефицит витамина К назначают препараты.

- Хотя у многих больных во время обследования выявляются нарушения гемостаза, лечение назначают только для остановки кровотечения или его профилактики перед проведением операции.

Почечная недостаточность

С повышением степени почечной недостаточности риск кровотечений увеличивается.

- Гемодиализ уменьшает риск кровотечений.
- быстрое устранение анемии путем переливания эритроцитарной массы или постепенное — с помощью регулярного введения эри-тропоэтина также снижает риск кровотечений.

10. ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Оценка состояния до операции

Ничего не делает хирурга более счастливым, чем знание о том,

что у больного нет склонности к кровотечениям. Разработано множество лабораторных исследований, позволяющих хирургу оценить этот риск, но к сожалению, все они уступают в информативности тщательно собранному анамнезу. Механизмы нормального свертывания крови и лабораторные исследования, позволяющие оценить систему гемостаза, обсуждаются в гл. 2; однако нормальные показатели коагуляции не исключают наличие коагулопатии.

Анамнез. Основные клинические признаки повышенной склонности к кровотечению:

- спонтанные кровотечения в анамнезе, например, носовые кровотечения

ния, которые с трудом прекращаются при прижатии, самопроизвольные

кровоподтеки, особенно на туловище;

- повышенная кровоточивость во время предыдущих хирургических вмешательств или экстракции зубов; например, необходимость повторного обращения к стоматологу по поводу возобновляющегося кровотечения из альвеолы;

- маточные кровотечения, т. е. чрезмерное выделение крови из полости матки (в течение первых 48 часов менструации), кровотечение, продолжающееся более 5-7 дней либо анемия вследствие кровопотери в анамнезе;

- прием таких лекарственных препаратов, как АСК (аспирин), клопи-догрель, гепарин, пероральные антикоагулянты, лекарственные травы;

- склонность к кровотечениям в семейном анамнезе.

Обследование.

Симптомы, указывающие на возможное наличие коагулопатии:

- кожа: пурпура, кровоподтеки, телеангиоэктазии, широкие рубцы и гиперэластичность;
- органы брюшной полости: увеличение печени и селезенки;
- мышцы и суставы: гематомы, гемартрозы или хроническая артропатия крупных суставов.

Лабораторные исследования необходимы в основном для подтверждения клинических подозрений.

Другая важная причина интраоперационного кровотечения - ДВС . Пусковым фактором может служить длительное гипотензивное состояние, инфицирование микроорганизмами, продуцирующими эндотоксины, либо ДВС-синдром может быть проявлением трансфузионной реакции Характерна интенсивная кровоточивость в области раны или венепункции. Если имеется трансфузионная реакция, может появляться кровь в моче. В лабораторных исследованиях выявляется снижение числа

тромбоцитов, удлинение АЧТВ и ПВ и низкая концентрация фибриногена.

11. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови - это приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией системы свертывание крови и скоплением фибрина в микроциркуляторном русле. В результате развивается ишемия и инфаркты органов. При остром ДВС синдроме потребление факторов свертывания и тромбоцитом в диффузно образующихся тромбах может вызвать геморрагический диатез и кровотечение. Парадоксальное сочетание кровотечения и тромбоза у больных со сниженным АД при сепсисе, злокачественной опухоли, либо акушерской патологии должно наводить на мысль о ДВС-синдроме, подтвердить который позволяет изучение мазков крови и показателей свертывания крови.

Острое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

Острый ДВС-синдром развивается при эндотоксемии, обширном повреждении тканей и при осложнениях беременности (токсемия, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами). Кроме того, острый ДВС синдром развиваться у больных с гипотензии и шоком различной миологии, ил пример, во время сложного хирургического вмешательства, при обширном инсульте или инфаркте миокарда.

Хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

Хронический ДВС-синдром развивается при злокачественных новообразованиях, аневризме аорты и обширных гематомах, а также наблюдается при внутриутробной гибели плода, если вовремя не проведено удаление плодного яйца. У больных со злокачественными заболеваниями основными факторами риска являются пожилой возраст, мужской пол. Поздняя стадия злокачественной опухоли и некроз опухоли. Чаще всего ДВС-синдром развивается при аденокарциномах легких, молочной железы, предстательной железы, ободочной и прямой кишки. Выживаемость у таких больных ниже, чем у онкологических больных без ДВС-синдрома.

Причины ДВС

- Шок

Инфекции:

- грамотрицательная или грамположительная септицемия (эндотоксины) Φ Вирусы (например, вирус Эпштейн-Барра. цитомегаловирус. ВИЧ)
- милиарный туберкулез Φ Грибковая инфекция
- паразиты (малярия, токсоплазмоз)

Высвобождение тканевых факторов:

- Злокачественные новообразования, особенно диссеминированная форма; острый промиелоцитарный лейкоз, синдром лизиса опухоли.
- патологические состояния при беременности — токсемия, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода
- обширная травма или хирургическое вмешательство, жировая эмболия, ожоги
- аневризма аорты, гигантская гемангиома
- трансфузионные реакции (гемолиз)
- острое отторжение трансплантата
- укусы змей.

Клинические проявления.

Для острого ДВС-синдрома характерно кровотечение, часто сочится кровь из раны или места разреза. Например, внезапное начало кровотечения из раны у больного, получающего интраоперационное переливание крови, может указывать на острую гемолитическую трансфузионную реакцию и ДВС-синдром.

Другие варианты кровотечения - экхимозы, носовые кровотечения и кровотечение из желудочно-кишечного и мочеполового трактов. У больных с ДВС синдромом при беременности часто наблюдается персистирующее маточное кровотечение.

При хроническом ДВС-синдроме обычно развивается тромбоз, который может принимать форму повторяющихся эпизодов тромбоза глубоких вен либо ТЭЛА. При сепсисе часто развивается злокачественная пурпура, т.е. тромбоз микроциркуляторного русла кожи и конечностей. Неинфекционный тромботический эндокардит - признак тромбэмболии при злокачественном заболевании. Иногда острый ДВС-синдром, вначале проявляющийся кровоотечением, трансформируется в хронический ДВС-синдром с преобладанием тромбоза.

Патогенез

При многих состояниях, вызывающих развитие ДВС-синдрома, с поверхности моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток высвобождаются микрочастицы, содержащие ТФ. Последствием этого активного высвобождения ТФ является интенсивная активация

процесса свертывания крови и образование больших количеств тромбина. Тромбин способствует активации тромбоцитов, и тромбоцитарные скопления вызывают закупорку микрососудистого русла. В результате потребления тромбоцитов развивается тромбоцитопения, которая является типичной для ДВС-синдрома. Тромбин активирует факторы свертывания V и VIII и превращает фибриноген в фибрин, что приводит к снижению концентрации этих белков и увеличению частичного АЧТВ и ПВ, что типично для острого ДВС-синдрома. В результате связывания тромбина с антитромбином и тромбомодулином, концентрация этих белков в плазме крови вскоре снижается. Вслед за связыванием с тромбомодулином тромбин активирует антикоагулянтный протеин С, количество которого также истощается, что служит фактором, предрасполагающим к микрососудистому тромбозу. Участвуя в острой воспалительной реакции, повышенный уровень С4В-связывающего белка приводит к связыванию все большего количества протеина S, который перестает выполнять функцию кофактора антикоагулянтного протеина С. ТАП высвобождается эндотелиальными клетками и расщепляет фибрин с образованием D-димеров. Однако в результате воспалительной реакции ИАП-1 нарастает непропорционально уровню ТАП, подавляя фибринолиз и участвуя в развитии тромбоза мелких и средних сосудов. Прохождение эритроцитов через частично закупоренные сосуды и активация макрофагов, которая сопровождает ДВС-синдром, приводят к фрагментации эритроцитов и развитию микроангиопатической гемолитической анемии. Кроме того, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1 и ФНО α), которые синтезируются активированными моноцитами, объясняет наличие лихорадки, тахикардии и других системных симптомов ДВС-синдрома.

При хроническом ДВС-синдроме скорость увеличения продукции некоторых факторов свертывания выше, чем скорость их потребления, что может приводить к повышению концентрации фибриногена и фактора VIII. Однако уровень тромбоцитов обычно остается сниженным. Повышенные концентрации фибриногена и фактора VIII и продолжающееся потребление ингибиторов факторов свертывания и компонентов системы фибринолиза (плазминоген и ТАП) изменяют гемостаз в сторону тромбоцитоза.

Диагностика.

Клинические критерии при диагностике ДВС-синдрома:

- кровотечение, тромбоз либо их сочетание, приводящее к прогрессирующей дисфункции различных органов;

-патологические состояния, при которых происходит повреждение тканей, гибель клеток или высвобождение тканевых факторов;

-снижение числа тромбоцитов и увеличение АЧТВ, ПВ и D-димеров.

Подкомитет по ДВС-синдрому Международного Общества по изучению тромбозов и гемостаза [International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)] разработал балльную систему для диагностики манифестного ДВС-синдрома. Существует другая балльная система для оценки бессимптомного ДВС-синдрома, основанная на определении концентрации антитромбина и протеина С, а также молекулярных маркеров активации свертывания крови.

Балльная система оценки манифестного ДВС-синдрома, разработанная Международным обществом по изучению тромбоза и гемостаза

Лабораторные показатели	Результаты	Баллы
Число тромбоцитов (в мкл)	>100000	0
	<100 000	1
	< 50000	2
Повышение факторов, связанных с продукцией фибрина (D-димер. ПДФ)	Отсутствует	0
	Умеренно повышен	2
	Значительно повышен	3
Увеличено ПВ (в сек, выше верхней границы нормы)	≤ 3	0
	$3 - \leq 6$	1
	≥ 6	3
Фибриноген	≥ 1 г/дл	0
	≤ 1 г/дл	1

Общее количество баллов: ≥ 5 означает манифестный ДВС-синдром. < 5 означает бессимптомный ДВС-синдром.

У больных с фоновым заболеванием, способным вызвать ДВС-синдром.

ПДФ - продукты деградации фибрина.

Ключевые моменты – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

- Длительное кровотечение в месте венепункции у больных с сепсисом или массивное кровотечение из половых путей у беременных могут указывать на ДВС-синдром.
- Число баллов при ДВС-синдроме >5 означает манифестный ДВС-синдром.
- Гипофибриногенемия обычно указывает на острый ДВС-синдром. но уровень фибриногена при хроническом ДВС-синдроме часто остается нормальным или повышенным, и не является надежным маркером данного состояния.
- Лечение направлено на устранение причины ДВС-синдрома; кровотечение останавливается путем переливания криопреципитата и тромбоцитарной массы.

12. АНТИКОАГУЛЯНТЫ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Кровотечение может быть результатом либо спонтанной активации антикоагулянтной системы (часто в виде образования антител против одного из факторов свертывания), либо, гораздо чаще, в результате приема антикоагулянтов и антитромботических препаратов.

Патологические антикоагулянты.

Существует два основных вида патологических антикоагулянтов (названных так потому, что они удлиняют время свертывания крови *in vitro*):

- 1) направленные против какого-либо фактора свертывания;
- 2) направленные против белков, находящихся в комплексе с фосфолипидами.

Первые отвечают за развитие кровотечения, вторые - за развитие тромбоза. Почти все эти антикоагулянты являются антителами, и считается, что большинство из них имеет аутоиммунную природу.

Антитела к отдельным факторам свертывания (приобретенная гемофилия). Самый частый спонтанно образующийся антикоагулянт — это антитела против фактора свертывания VIII, хотя это состояние возникает относительно редко (примерно 1 случай на 1 млн населения).

Клинические проявления.

Больные, как правило, пожилого возраста, часто имеется злокачественное или аутоиммунное заболевание (например, астма, ревматоидный артрит), но в 50% случаев заболевание не выявляется

при первом обнаружении этого ингибитора в крови. Изредка антитела появляются во время или после нормально протекающей беременности. Они попадают в поле зрения врачей по причине имеющегося кровотечения из кожи или мышцы после относительно небольшой травмы, кровотечения из ЖКТ или мочеполовых путей, либо происходит скрытая потеря крови, приводящая к развитию выраженной анемии.

Диагностика.

О данном диагнозе следует подумать, когда у пожилого больного, перенесшего предыдущее хирургическое вмешательство или травму без кровотечения, начинается внезапное кровотечение.

АЧТВ увеличено, но ПВ в норме, что указывает на возможное снижение активности факторов VIII, IX или XI. Дополнительные исследования позволяют выявить снижение концентрации фактора VIII; при добавлении к плазме больного нормальной плазмы с последующей инкубацией не происходит коррекции АЧТВ и уровня фактора VIII. Количественный анализ - метод Бетесда показывает титр (потенцию) антикоагулянта.

Лечение направлено на остановку кровотечения и подавление образования антител. Остановить кровотечение удастся путем введения рекомбинантного человеческого фактора свертывания VIII либо концентрата активированного протромбинового комплекса; фактор VIII эффективен только у больных с очень низким содержанием ингибиторов, которое измеряют, чтобы убедиться, что достигнут необходимый уровень фактора VIII.

Антитела к антикоагулянтам, появляющиеся при других заболеваниях.

На фоне злокачественных заболеваний - миеломы, макроглобулинемии, лимфом и другой онкологической патологии - могут появляться ингибиторы различных факторов свертывания.

Эти ингибиторы представляют собой либо антитела, либо парапротеины, которые подавляют функцию одного или более белков, участвующих в гемостазе.

Например, белки миеломы могут изменять способность мономеров фибрина к полимеризации, либо способность фактора XIII связываться с образующимися цепями фибрина. Иммуноглобулины могут препятствовать образованию мультимеров в процессе синтеза ФФВ, нарушая его способность поддерживать адгезию и агрегацию тромбоцитов. Белки амилоида могут абсорбировать фактор X, что приводит к развитию кровоточивости. Лечение направлено на устранение фонового заболевания, но некоторые из таких белков можно удалить из циркулирующей крови с помощью плазмафереза или снизить их образование с помощью химиотерапии. Кровотечение можно контролировать путем введения

необходимых факторов свертывания либо рекомбинантного человеческого фактора свертывания VIIa.

Антифосфолипидные антитела.

Антифосфолипидные антитела (т. е. волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину) представляют собой аутоантитела, которые ингибируют различные естественные или искусственно синтезированные фосфолипидно-белковые комплексы. Такие комплексы образуются в процессе экспрессии фосфолипидов, в особенности фосфатидилсерина, на мембране клетки. Эти фосфолипиды немедленно образуют комплекс с белками, такими как $\beta 2$ -гликопротеид-1, аннексины, протромбин и другие факторы свертывания. Антитела, образующиеся против этих комплексов, могут повреждать ткани, в которых находятся фосфолипид-белковые комплексы; например, повреждение тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, повреждение нервной ткани вызывает мозговую дисфункцию, повреждение плаценты служит причиной внутриутробной гибели плода, повреждение эндотелиальных клеток приводит к развитию тромбоза. Разработаны различные способы лабораторной диагностики способности антител подавлять механизмы свертывания (как в случае с волчаночным антикоагулянтом), связываться с фосфолипидами (например, кардиолипином) или синтетическими фосфолипидами в гексагональной фазе (как в при образовании антител к кардиолипину). Волчаночный антикоагулянт - это антитело, обнаруживаемое по его способности увеличивать АЧТВ. Важно отметить, что хотя эти антитела могут становиться антикоагулянтами *in vitro*, они обычно вызывают тромбоз *in vivo*.

Диагностика и лечение. Волчаночный антикоагулянт выявляется с помощью исследований с использованием низких концентраций фосфолипидов, например, проба с разведенным ядом гадюки Рассела или ингибирование разведенного тканевого тромбопластина. Антитела к кардиолипину определяют с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, специфичного для антикардиолипиновых антител класса IgG и IgM. Эти антитела вызывают развитие артериального и венозного тромбоза, невропсихические нарушения, привычное невынашивание беременности, тромбоз клапанов сердца и сетчатое ливедо (тромбы в сосудах кожи). Частота рецидива тромбозов высокая, нередко возникает необходимость длительной антибиотикотерапии. У больных с различными злокачественными заболеваниями, инфекциями (сифилис, ВИЧ) и при приеме некоторых лекарственных препаратов также выявляются вторичные антитела к фосфолипидам. Однако частота тромбозов в этом случае значительно ниже, чем у лиц с

первичными антифосфолипидными антителами.

Изредка у больных с системной красной волчанкой образуются антитела против отдельных факторов свертывания, например фактора VIII и тромбина. В таких обстоятельствах основным клиническим проявлением является кровотечение, а не тромбоз.

13 БЕРЕМЕННОСТЬ.

Во время нормально протекающей беременности в гемостазе происходит ряд изменений в сторону повышения свертываемости, препятствующих избыточному кровотечению во время родов. Однако в результате такого изменения баланса значительно увеличивается риск тромбоза. При нормально протекающей беременности частота венозной тромбоэмболии возрастает примерно в четыре раза, достигая максимума в послеродовом периоде.

Концентрация в плазме факторов свертывания VII, VIII и X, ФФВ и фибриногена начинает увеличиваться в первом триместре и к концу беременности возрастает на 50-100%. Фибринолиз значительно снижается, не только в результате увеличения концентрации ингибитора активатора плазминогена типа 1, но также за счет ингибитора активатора плазминогена типа 2, которые секретируются увеличивающейся в объеме плацентой по мере развития беременности. Кроме того, концентрации свободного протеина S (но не протеина C) падает, достигая 50% от его количества до беременности, что в свою очередь снижает антикоагулянтную активность системы протеинов C и S.

Во время беременности число тромбоцитов снижается на 10%, частично в результате увеличения объема плазмы крови.

Тромбоцитопения при беременности

Хотя при нормальном течении беременности число тромбоцитов снижается, обычно оно остается выше нижней границы нормы ($150 \times 10^9/\text{л}$). Однако примерно у 10% здоровых беременных женщин число тромбоцитов снижается до $100-150 \times 10^9/\text{л}$ без нарушения свертывания крови либо признаков другого заболевания. Причина этой гестационной, или «доброкачественной», тромбоцитопении неизвестна и не имеет клинических последствий. У детей, рожденных от матерей с этим нарушением, число тромбоцитов в норме. Это абсолютно доброкачественное состояние, и искусство врача заключается в том, чтобы исключить другие причины тромбоцитопении и поставить правильный диагноз. Рекомендуется контролировать число тромбоцитов, поскольку при падении ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ диагноз необходимо пересмотреть.

Первичная иммунная тромбоцитопения.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ранее носившая название «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура») - относительно частая причина изолированной тромбоцитопении в результате наличия антитромбоцитарных антител в плазме крови. Диагноз обычно ставится после исключения других причин тромбоцитопении (например, ДВС). Уже имеющаяся первичная иммунная тромбоцитопения во время беременности может усиливаться - число тромбоцитов снижается до уровня, при котором может потребоваться специальное лечение. Кроме того, это состояние может впервые появляться во время беременности - обнаруживается снижение тромбоцитов до уровня менее $100 / 10^9$ л при плановом анализе крови, либо появляются симптомы повышенной кровоточивости, которые обычно характерны только при снижении числа тромбоцитов менее 20×10^9 /л. Как и у небеременных больных, важно исключить другие причины тромбоцитопении, в частности, удостовериться, что у больного отсутствует первичная патология костного мозга (например, острый лейкоз).

Если число тромбоцитов оказывается менее 30×10^9 /л, следует назначить преднизон (преднизолон) в дозе 0,5-1,0 мг/кг в сутки и наблюдать за реакцией больного. Может понадобиться увеличение дозы или назначение иммуноглобулина для в/в введения в дозе 0,4 г/кг в сутки в течение 5 дней либо 1 г/кг в сутки в течение 2 дней, чтобы поддержать число тромбоцитов выше 30×10^9 /л.

Антитромбоцитарные антитела, ответственные за развитие первичной иммунной тромбоцитопении, способны проникать через плаценту, поэтому необходимо определять количество тромбоцитов в пуповинной крови у всех детей, рожденных от матерей с этой патологией. Частота тромбоцитопении у новорожденных при рождении составляет 10-50%; обычно она легкой степени, хотя число тромбоцитов может продолжать снижаться в первые дни жизни. По этой причине рекомендуется проводить повторное определение числа тромбоцитов через несколько дней после рождения. Предсказать до родов число тромбоцитов в пуповинной крови невозможно. Риск развития кровотечения у плода во время родов крайне мал, даже при тяжелой тромбоцитопении, поэтому не имеет смысла определять число тромбоцитов в крови у плода до или во время родов. Более того, кесарево сечение не обеспечивает большую защиту новорожденного, чем неосложненные роды через естественные родовые пути. Однако следует избегать наложения акушерских щипцов.

Аллоиммунная тромбоцитопения новорожденных.

Аллоиммунная тромбоцитопения новорожденных - нечастое состояние, при котором в результате незначительного фетоматеринского кровотечения происходит иммунизация матери. Тромбоцитарный антиген, присутствующий на тромбоцитах плода и отца (но не матери), стимулирует образование специфических антитромбоцитарных антител.

В результате проникновения через плаценту эти антитромбоцитарные иммуноглобулины класса G реагируют с тромбоцитами плода и вызывают тяжелую тромбоцитопению. Аллоиммунная тромбоцитопения новорожденных представляет собой тромбоцитарный эквивалент гемолитической болезни новорожденных по резус-фактору. Она обычно развивается у матерей, у которых отсутствует антиген тромбоцитов человека-1А (HРА-1А, human platelet antigen), обнаруживаемый у 97% населения земного шара — при условии что плод является HРА-1А-положительным. Это состояние часто сопровождается внутричерепным кровоизлиянием у плода во внутриутробном периоде или во время родов.

При последующих беременностях следует определить, является ли отец гетерозиготным носителем HРА-1А, и если да, то возможно ли, что у п/. да при следующей беременности будет иметься этот антиген. Если есть вероятность того, что плод будет HРА-1А-положительным, возникает риск рецидива. Возможные терапевтические вмешательства — внутриматочные переливания HРА-1А-отрицательных тромбоцитов матери.

Вызванная беременностью гипертензия.

Вызванная беременностью гипертензия, которая чаще всего встречается у первородящих, характеризуется повышением давления, протеинурией и отеками. Среди других симптомов — активация системы свертывания крови и тромбоцитопения, возможно, развивающаяся вторично в результате повреждения эпителия. Происходит отложение фибрина в плаценте; самая тяжелая форма этого состояния - ДВС -приводит к развитию генерализованной коагулопатии потребления.

После родов симптомы вызванной беременностью гипертензии быстро исчезают. Таким образом, если на поздних сроках беременности состояние пациентки тяжелое и наблюдается резистентность к медикаментозному лечению, целесообразно искусственное вызывание родов. Если ДВС-синдром тяжелой степени и уровень фибриногена составляет менее 1 г/л, а число тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, может возникнуть необходимость переливания компонентов крови .

HELLP-синдром встречается в небольшом проценте случаев вызванной беременностью гипертензии и характеризуется гемолизом, повышением концентрации печеночных ферментов и снижением числа тромбоцитов. Гемолиз обычно легкой степени, но в мазках крови обнаруживаются сегментированные эритроциты, а также повышен уровень ЛДГ сыворотки и печеночных ферментов (в частности, аланинаминотрансферазы).

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

Клинические проявления. Вследствие активации свертывающей системы крови при беременности порог для развития ДВС-синдрома снижается. Состояния, вызывающие развитие коагулопатии потребления. Клинические характеристики ДВС-синдрома следующие:

- наличие пускового фактора, в частности отслойки плаценты или эмболии околоплодными водами;
- геморрагические и сердечно-сосудистые осложнения (например, экхимозы, гематурия и шок);
- тромботические осложнения со стороны головного мозга, почек и легких.

Причины ДВС во время беременности:

- Отслойка плаценты
- Преэклампсия и HELLP-синдром у беременной
- Массивное кровотечение
- Септический аборт, искусственное прерывание беременности
- Внутриутробная гибель плода
- Эмболия околоплодными водами

Острая жировая дистрофия беременных

Диагностика.

Диагностическим показателем служит уровень фибриногена ниже нормы для данного срока беременности. Во время беременности концентрация фибриногена постепенно повышается, достигая к моменту родов 4-6 г/л. Таким образом, если уровень фибриногена у беременной находится в пределах нормы для взрослого в отсутствие беременности (1,5-4,0 г/л), это означает его снижение. В этом случае у беременных обычно наблюдается тромбоцитопения с увеличением АЧТВ и ПВ.

Гемофилия. Если известно или подозревается, что беременная женщина может быть носителем гена, отвечающего за развитие врожденной коагулопатии, например, гемофилии, требуется консультация гематолога, обследование и наблюдение беременной с участием разных специалистов. У таких матерей может быть снижен уровень того или иного фактора свертывания, и коагулопатия может стать причиной тяжелого послеродового кровотечения. Такая ситуация наиболее характерна для тяжелой гемофилии, когда

концентрация фактора VIII в крови матери составляет менее 50%. Во время беременности уровень фактора VIII обычно возрастает, достигая нормы. но необходимо врачебное наблюдение. Пол плода можно точно установить после 9-й недели внутриутробного развития с помощью Y-специфических маркеров, которые позволяют выявить фрагменты Y-хромосомы плода в циркуляторном русле матери. Антенатальная диагностика может проводиться путем биопсии ворсин хориона на 11-й неделе внутриутробного развития использованием генетических методов выявления гемофилии у плода. Если мать желает сохранить беременность при наличии у плода гемофилии (либо если гемофильный статус плода не определен), по последним данным кесарево сечение может быть безопаснее, чем роды через естественные родовые пути. В некоторых специализированных медицинских учреждениях проводится преимплантационная диагностика: яйцеклетка оплодотворяется *in vitro*, у развивающегося эмбриона определяют наличие генетической мутации, и при ее отсутствии производят имплантацию в матку матери.

Болезнь фон Виллебранда.

Концентрация в сыворотке ФФВ во время беременности обычно увеличивается, и при болезни фон Виллебранда у матери кровотечение до родов нехарактерно. В одном исследовании эпидуральная анестезия назначалась 15 женщинам в процессе 17 родов; осложнения, связанные с этой процедурой, отсутствовали. Однако у 47% пациенток развилось послеродовое кровотечение. Поэтому важно добиваться, чтобы концентрация ФВ до родов составляла минимум 50 МЕ/л, и поддерживать этот уровень в течение 3-5 дней, отслеживая признаки послеродового кровотечения.

Редкие коагулопатии.

У беременных, страдающих редкими коагулопатиями, могут развиваться нарушения свертываемости крови во время и, особенно, после беременности. Дефицит фибриногена и фактора XIII приводит к повторным выкидышам и отслойке плаценты. У беременных с низкими уровнями факторов II, V, VII, X и XI часто развиваются послеродовые кровотечения. Кроме того, если отец является носителем данного заболевания, может развиваться патология у новорожденного. Рекомендуется генетическое обследование обоих родителей до беременности, повторные анализы крови матери во время беременности, анализ пуповинной крови в родах. В целом, концентрацию факторов свертывания во время беременности и особенно в послеродовой период следует поддерживать на уровне не менее 20%, и выше, если планируются инвазивные вмешательства, например, местная анестезия или кесарево сечение.

Акушерские кровотечения

Большинство акушерских кровотечений представляют собой угрожающие жизни состояния. При появлении симптомов или при подозрении на массивное кровотечение требуется немедленное врачебное вмешательство. Для поддержания ОЦК часто требуется переливание эритроцитов или свежезамороженной плазмы, однако следует ограничить поступление других жидкостей, чтобы избежать коагулопатии разведения. Более того, следует немедленно выявить причину кровотечения (например, отслойку плаценты). При обнаружении тромбоцитопении и гипофибриногенемии для остановки кровотечения может потребоваться переливание тромбоцитов, фибриногена и свежезамороженной плазмы.

Основная литература

1. Harrison P, Mackie I, Mumford A et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol* 2011;155:30-44.
2. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8:2063-5.
3. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools? *Haemophilia* 2008;14: 415-22.
3. Boggio L, Green D. Recombinant human factor VIII in the management of amyloid-associated factor X deficiency. *Br J Haematol* 2001;112:1074-5.
4. Bouma B, Maas C, Nagelberg BP et al. Increased plasmin- α 2-antiplasmin levels indicate activation of the fibrinolytic system in systemic amyloidoses. *J Thromb Haemost* 2007;5:1139-42.
5. Cheng H, Gomez C, Khan S, Wali S. A purple rash. *Lancet* 2011;378:1526.
6. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G et al. Pegylated interferon- α , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010;116:343-53.
7. Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost* 2010;8:1447-56.
8. Hood J, Burns CA, Hodges RE. Sjogren's syndrome in scurvy. *N Engl J Med* 1970;282:1120-4.

9. Lebrin F, Srun S, Raymond K et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epi-stasis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med* 2010;16:420-8.

10. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110:454-60.

11. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med* 2011;365:2067-77.

12. Wall JS, Kennel SJ, Stuckey AC et al. Radioimmunodetection of amyloid deposits in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2010;116.

13. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы // Благовещенск, 2013, 232 стр., 232 (Ландышев Ю.С., Войцеховский В.В., Целуйко С.С., Лысенко А.В.)

14. Ландышев Ю.С., Войцеховский В.В. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СИНДРОМОВ. Благовещенск. 2008. 128 с.

15. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С. ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ. СИНДРОМНАЯ И НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА. Благовещенск, 2011. 150 с.

16. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко В.А. ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ И ЭРИТРОЦИТОЗЫ. Благовещенск, 2013. 231 с.

17. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск, 2014. 253 с.