

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

**Кафедра внутренних болезней №1
с курсами эндокринологии и гематологии**

Авторы:

Е.Г. Малаева – заведующий кафедрой, кандидат медицинских наук, доцент;
С. А. Ходулева – доцент кафедры, кандидат медицинских наук;
Е. В. – доцент кафедры, кандидат медицинских наук;
А. Н. Цырульникова – старший преподаватель кафедры;
З. В. Грекова – старший преподаватель кафедры;
Т. В. Алейникова – старший преподаватель кафедры;
О. А. Ярмоленко – старший преподаватель кафедры;
О. Б. Ходунов – ассистент кафедры;
И. Л. Мамченко – ассистент кафедры;
Е. М. Жандарова – ассистент кафедры;
Т. А. Курман – ассистент кафедры.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для проведения практического занятия
со студентами 5 курса лечебного факультета и ФИС
по дисциплине «Внутренние болезни» (гематология)

Тема: «Геморрагические диатезы»

Время: 6 часов

Утверждено на заседании кафедры 28.06.2023
(протокол № 12 от 28.06.23)

Введение. Важное место патологии гемостаза в клинической практике определяется не только высокой частотой, разнообразием и потенциальной опасностью геморрагических заболеваний и синдромов, но еще и тем, что эти процессы являются существенным звеном патогенеза чрезвычайно большого числа других заболеваний. Это демонстрирует общемедицинское значение проблем патологии гемостаза, в связи с чем умение ориентироваться в этих проблемах необходимо врачам всех специальностей.

Цель практического занятия: изучить распространенность, патогенез кровоточивости, клинические и лабораторные проявления, критерии диагноза и принципы терапии геморрагических диатезов.

Задачи занятия.

Студент должен знать:

1. Общую характеристику гемостазиопатий, типы кровоточивости и методы исследования системы гемостаза.
2. Классификацию геморрагических диатезов.
3. Клинико-лабораторную диагностику и принципы терапии тромбоцитопений, тромбоцитопатий, наследственных и приобретенных коагулопатий.

Студент должен уметь:

1. Определить тип кровоточивости.
2. Составить программу обследования пациента для уточнения патологии системы гемостаза.
3. Обосновать диагноз геморрагического диатеза.
4. Составить план лечения геморрагического диатеза в зависимости от его варианта.

Требования к исходному уровню знаний и контрольные вопросы из смежных дисциплин.

- Из курсов нормальной анатомии, гистологии, патологической анатомии – строение органов кроветворения, патологическая анатомия ДВС-синдрома.
- Из курсов нормальной физиологии, патологической физиологии – составные компоненты системы гемостаза, строение и функции тромбоцитов, роль сосудистой стенки в гемостазе, плазменные факторы свертывания, противосвертывающие механизмы.
- Из курса фармакологии – фармакокинетику и фармакодинамику ангиопротекторов, антиагрегантов, антикоагулянтов, глюкокортикостероидов, гемостатических средств, компонентов крови.
- Из курса пропедевтики внутренних болезней – основные симптомы и синдромы, основные методы обследования при заболеваниях системы гемостаза.

Основные учебные вопросы:

1. Общая характеристика гемостазиопатий: классификация, патогенез и типы кровоточивости.
2. Тромбоцитопении: механизмы патогенеза, классификация, лабораторная диагностика. Иммунная тромбоцитопения (ИТП): критерии диагноза, принципы лечения.
3. Тромбоцитопатии: классификация, клинико-лабораторные критерии диагноза, принципы терапии.
4. Наследственные коагулопатии (гемофилии А и В, болезнь Виллебранда): тип наследования, патогенез кровоточивости, степени тяжести и клинические проявления, лабораторная диагностика, принципы и методы заместительной терапии.
5. Варианты приобретенных коагулопатий.

Контрольные вопросы по теме занятия.

1. Определение и основные варианты гемостазиопатий,
2. Классификация геморрагических диатезов.
3. Типы кровоточивости.
4. Скрининговые тесты гемостазиограммы.
5. Классификация тромбоцитопений.
6. Иммунная тромбоцитопения (ИТП): эпидемиология, патогенез, варианты клинического течения.
7. Критерии диагноза ИТП, дифференциальная диагностика с другими тромбоцитопениями.
8. Программа терапии ИТП (первая, вторая линии).
9. Классификация, клинико-лабораторная диагностика и принципы терапии тромбоцитопатий.
10. Наследственные коагулопатии: классификация, тип наследования.
11. Клинико-лабораторная диагностика гемофилий.
12. Принципы терапии и реабилитации пациентов с гемофилией.
13. Болезнь Виллебранда: типы, клинико-лабораторная диагностика и принципы терапии.
14. Причины приобретенных коагулопатий.

Задания для самостоятельной работы студентов

Задание 1. Осмотреть пациента с геморрагическим синдромом, провести анализ истории болезни, амбулаторной карты. Для этого:

- тщательно собрать анамнез заболевания, обратить внимание на связь заболевания с предшествующими, характер жалоб в дебюте заболевания;
- определить тип кровоточивости;
- по имеющимся данным лабораторных исследований определить характер нарушений гемостаза;
- составить план обследования пациента для уточнения диагноза;
- определить лечебную тактику.

Задание 2. Провести анализ истории болезни стационарного пациента. Для этого:

- проанализировать правильность предварительного и окончательного клинического диагноза;
- оценить объем и адекватность предложенного обследования и внести свои коррективы.

Задание 3. Составить алгоритм распознавания заболевания по предложенной схеме:

Этапы диагностики	Признаки болезни, теоретически возможные при данном заболевании	Признаки болезни, выявленные у данного пациента
Жалобы Анамнез жизни Объективный осмотр Лабораторные исследования Инструментальные исследования		

Задание 4. Составить алгоритм диагностики геморрагического синдрома с учетом типа кровоточивости.

Задание 5. Работа с учебными пособиями по данной теме – методическими рекомендациями, набором учебных таблиц и схем, иллюстрирующих тему.

Задание 6. Решение/составление ситуационных задач, тестов по теме.

Практические навыки:

- клиническая интерпретация показателей общего анализа крови;
- трактовка результатов гемостазиограммы;
- техника проведения костномозговой пункции, трепанобиопсии;
- интерпретация миелограммы;
- определение группы крови и резус-фактора;
- проведение проб на совместимость при гемотрансфузионной терапии.

Задания для самостоятельной работы и темы УИРС:

1. Наследственные тромбоцитопатии (тромбостения Гланцмана, синдром Вискота-Олдрича, аномалия Мей-Хеглина).
2. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица).
3. ДВС-синдром.
4. Наследственные тромбофилии.
5. Приобретенные тромбофилии.
6. Приобретенные коагулопатии.
7. Классификация и механизмы действия антиагрегантов и антикоагулянтов.

Лабораторный контроль антитромботической терапии.

Учебный материал.

1. Гемостазиопатии – состояния и заболевания, возникающие в результате наследственной или приобретенной патологии системы гемостаза. В зависимости от клинических проявлений (кровотечения или тромбозы) и направленности изменений (гипо- или гиперкоагуляция) выделяют две группы:

- I. Геморрагические гемостазиопатии — геморрагические диатезы (ГД).
- II. Тромбофилические гемостазиопатии — тромбофилии (ТФ).

Нозологические варианты гемостазиопатий представлены в таблице 1.

Таблица 1 Классификация гемостазиопатий

Геморрагические гемостазиопатии/геморрагические диатезы	Тромбофилические гемостазиопатии/тромбофилии
<p>Тромбоцитопении: <i>Врожденные/наследственные:</i> большинство форм ассоциируются с тромбоцитопатией, нарушениями со стороны других клеточных линий, врожденными пороками и аномалиями <i>Приобретенные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Псевдотромбоцитопения ✓ Иммунная тромбоцитопения ✓ Тромбоцитопения при беременности ✓ При заболеваниях крови (гемобластозы, апластическая анемия, мегалобластные анемии, МДС) ✓ Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС) <p>Тромбоцитопатии <i>Врожденные/наследственные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Синдром Бернара-Сулье ✓ Тромбастения Гланцмана ✓ Синдром «серых тромбоцитов» ✓ Болезнь Виллебранда <p><i>Приобретенные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Лекарственно индуцированные ✓ Ассоциированные с другими заболеваниями <p>Вазопатии</p>	<p><i>Наследственные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Дефицит естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеина С, протеина S ✓ Лейденская мутация (FV) ✓ Мутация гена протромбина (FII) ✓ Мутации генов фолатного цикла с гипергомоцистеинемией <p><i>Приобретенные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Антифосфолипидный синдром (АФС) ✓ Аутоиммунные нарушения ✓ Инфекция (пневмония, сепсис, ВИЧ-инфекция) ✓ Гипергомоцистеинемия ✓ Дислипидемия, ожирение ✓ Нефротический синдром ✓ Беременность, послеродовый период ✓ ДВС-синдром ✓ Миелопролиферативные заболевания ✓ Активный рак

<p><i>Врожденные/наследственные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Болезнь Рандю-Ослера ✓ Гемангиомы <p><i>Приобретенные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Пурпура симплекс ✓ Синильная пурпура ✓ Инфекционная пурпура ✓ Геморрагический васкулит Шенлейн-Геноха ✓ При других заболеваниях (системные заболевания соединительной ткани, парапротеинемические гемобластозы) <p>Коагулопатии</p> <p><i>Врожденные/наследственные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Гемофилии А и В ✓ Болезнь Виллебранда ✓ Дефицит других факторов свертывания (X, VII, V, XI, XII) <p><i>Приобретенные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Дефицит витамина К ✓ Заболевания печени ✓ Аутоантитела против плазменных факторов свертывания (аутоиммунная коагулопатия) ✓ Гиперфибринолиз 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Химиотерапия при лечении злокачественных новообразований ✓ Терапия эстрогенами или прогестероном ✓ Прием селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена и ралоксифена)
---	---

Геморрагические диатезы – гемостазиопатии, развивающиеся при нарушениях сосудисто-тромбоцитарного или плазменного звена гемостаза и характеризующиеся синдромом повышенной кровоточивости. Различают следующие патогенетические варианты ГД:

- *Тромбоцитопении* – снижение количества тромбоцитов.
- *Тромбоцитопатии* – нарушение функции тромбоцитов.
- *Вазопатии* - заболевания или аномалии сосудов.
- *Коагулопатии* – нарушения со стороны плазменного гемостаза.

Геморрагический синдром может проявиться пятью типами кровоточивости.

Микроциркуляторный (петехиально-синячковый, петехиально-пятнистый) тип кровоточивости сопровождается тромбоцитопатии и тромбоцитопении. Характеризуется появлением безболезненных точечных и пятнистых геморрагических высыпаний на коже, а также кровотечениями из микрососудов слизистых оболочек. Геморрагическая сыпь при данном типе кровоточивости имеет следующие свойства:

- возникновение спонтанное или провоцируемое травмированием микрососудов (трением и давлением элементами одежды, легкими ушибами и т.п.);
- полиморфность – размер геморрагий от мелко-точечных до обширных подкожных кровоизлияний (экхимозов);
- полихромность – цвет высыпаний изменяется с течением времени;
- асимметричность – локализуется на коже туловища, конечностей, лица, веках, ушных раковинах, на слизистых полости рта.

Среди слизистых кровотечений наиболее типичны рецидивирующие носовые кровотечения и меноррагии. Могут отмечаться кровотечения и другой локализации: почечные, желудочно-кишечные, церебральные. Характерна ранняя кровоточивость после

медицинских манипуляций с повреждением сосудов малого калибра (экстракция зуба, операции в оториноларингологии).

Гематомный тип кровоточивости возникает при патологии плазменного звена гемостаза. Проявляется массивными, глубокими, напряженными и болезненными кровоизлияниями в мышцы, подкожную и забрюшинную клетчатку (гематомы), а также кровоизлияниями в суставы (гемартрозы). Типичны отсроченные кровотечения после травм и хирургических вмешательств. В тяжелых случаях наблюдаются спонтанные почечные, желудочно-кишечные и церебральные кровотечения. Характерен для наследственных (гемофилии А и В) и приобретенных коагулопатий.

Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости отмечается при тяжелой форме болезни Виллебранда, дефиците факторов II, V, VII, X и XIII, при вторичных геморрагических диатезах, связанных с ДВС-синдромом, поражениями печени, передозировкой антикоагулянтов и фибринолитиков. Характеризуется сочетанием признаков двух описанных выше видов геморрагического синдрома: преобладают микроциркуляторные геморрагии, но на них периодически наслаиваются кровоизлияния гематомного характера, обильные спонтанные и послеоперационные кровотечения, большие кровопотери в родах, меноррагии. Гемартрозы наблюдаются редко.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости наблюдается при васкулитах различной этиологии: иммунокомплексные (геморрагический васкулит), инфекционные, аллергические. Геморрагический синдром в данном случае обусловлен воспалительными изменениями в микрососудах и периваскулярной ткани, поэтому геморрагии формируются на воспалительной основе. Элементы сыпи возвышаются над уровнем кожи, уплотнены, нередко окружены ободком пигментированной инфильтрации, склонны к слиянию, в некоторых случаях некротизируются.

Ангиоматозный тип кровоточивости обычно связан с генетически обусловленной или вторичной (симптоматической) дисплазией сосудистой стенки. Выявляются мелкие ангиомы в виде сосудистых «паучков» или «узелков» на различных участках кожи и слизистых оболочках. Они отличаются от других геморрагических высыпаний тем, что бледнеют при надавливании и наполняются кровью после прекращения давления. Характерны также повторяющиеся кровотечения из дисплазированных сосудов. Наиболее часты обильные носовые кровотечения. Этот тип кровоточивости проявляется при наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезнь Рандю-Ослера) и гемангиомах.

2. Тромбоцитопении – заболевания и синдромы, характеризующиеся снижением количества тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ с наличием или без геморрагического синдрома по микроциркуляторному типу кровоточивости. Удельный вес тромбоцитопений в группе геморрагических диатезов достаточно высок. По различным данным на их долю приходится 15-20 случаев на 100 000 населения.

Снижение количества тромбоцитов до уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ способно еще полностью обеспечить гемостаз, возможно даже проведение оперативных вмешательств и родоразрешения без риска развития кровотечений. Как правило, наличие геморрагического синдрома при количестве тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ требует исключения их качественного дефекта. Уровень тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ является риском развития угрожающих жизни кровотечений (таблица 2).

Таблица 2. Уровень тромбоцитов и риск развития геморрагического синдрома

Число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Геморрагические проявления
>50	практически отсутствуют
30-50	повышенная склонность к образованию экхимозов при незначительных травмах
10-30	спонтанное возникновение геморрагических высыпаний и кровотечений
< 10	риск внутренних кровотечений

Основные патогенетические механизмы формирования тромбоцитопений следующие:

- недостаточное образование тромбоцитов в КМ;
- преждевременное разрушение тромбоцитов в периферической крови;
- повышенное потребление или перераспределение тромбоцитов.

Выделяют *наследственные и приобретенные* формы тромбоцитопений. *Наследственные тромбоцитопении* встречаются крайне редко, обычно сопровождаются одновременным нарушением функции тромбоцитов, что дает основание относить эти болезни к тромбоцитопатиям (синдром Вискотта-Олдрича, синдром Бернара-Сулье, аномалия Чедиака-Хигаси, аномалия Мея-Хегглина). Вариант наследственной тромбоцитопении наблюдается также при апластической анемии Фанкони, при амегакариоцитарной тромбоцитопении и при TAR-синдроме (тромбоцитопения, ассоциированная с отсутствием лучевых костей). Основой патогенеза наследственных тромбоцитопений является недостаточное количество мегакариоцитов в КМ или неэффективный тромбоцитопоэз (вследствие дефекта синтеза тромбопоэтина либо дистрофии мегакариоцитов).

Приобретенные тромбоцитопении являются очень распространенным вариантом геморрагического диатеза, причем в большинстве случаев они носят вторичный характер и развиваются на фоне различных заболеваний либо при воздействии индуцирующих факторов (таблица 3).

Таблица 3. Патогенетические варианты приобретенных тромбоцитопений

Механизм патогенеза	Причины и варианты приобретенных ТП
<i>Нарушение образования тромбоцитов</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Воздействие медикаментов, химических веществ и вирусов ✓ Заболевания крови: лейкемия, лимфомы с лейкемизацией, МДС, множественная миелома, апластическая анемия, мегалобластные анемии ✓ Ятрогенные: цитостатики, лучевая терапия ✓ Хронический алкоголизм ✓ Метастазы опухоли в КМ
<i>Повышенное разрушение тромбоцитов</i>	<p>Иммунные:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Первичные:</i> Иммунная тромбоцитопения или иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) ✓ <i>Вторичные:</i> На фоне аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний и иммунодефицитов Лекарственно-индуцированные Вирус-индуцированные (в т.ч. ВИЧ-ассоциированные) Посттрансфузионные <p>Неиммунные:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Механическая травматизация тромбоцитов при протезировании клапанов сердца, экстракорпоральном кровообращении ✓ Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
<i>Повышенное потребление/перераспределение тромбоцитов</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Спленомегалия, гиперспленизм ✓ ДВС-синдром ✓ Гигантские гемангиомы ✓ Тромбозы ✓ Беременность (преэклампсия/эклампсия,

	гестационная цитопения) ✓ Тромботическая тромбocyтopenическая пурпура (болезнь Мошковица) ✓ Гемолитико-уремический синдром (ГУС)
--	---

Важное место среди причин тромбоцитопении занимает прием лекарственных препаратов. Некоторые из них вызывают угнетение костномозгового кроветворения (например, цитостатики), но чаще индуцируют иммунную тромбоцитопению. Известно более 100 таких препаратов, среди которых нефракционированный гепарин, НПВС, антибиотики, противосудорожные средства и многие другие. Они обладают свойствами гаптенa, которые в комплексе с антигенами мембраны тромбоцитов, приводят к образованию антитромбоцитарных АТ и преждевременному их разрушению.

Диагностика тромбоцитопений включает подсчет количества тромбоцитов в периферической крови, а также исследование пунктата костного мозга.

3. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированным снижением тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$ вследствие их повышенного разрушения под воздействием антитромбоцитарных антител.

Ежегодно фиксируется от 1,6 до 5,3 случаев ИТП на 100 000 населения. Пик заболеваемости среди взрослых пациентов приходится на возрастную группу 20–40 лет; у детей, по нашим данным, – на возраст 1–4 года, что объясняется частыми вирусными заболеваниями и широкой вакцинацией в данный период детства. Заболевание в 3 раза чаще встречается у женщин.

Патогенез. В основе ИТП лежит срыв иммунологической толерантности, в результате которого начинают синтезироваться антитела, направленные против собственных неизменных антигенов мембраны тромбоцитов – гликопротеинов gpIb/IIIa и Ib/IX/V . Нагруженные антителами тромбоциты разрушаются в ретикуло-эндотелиальной системе селезенки. В большинстве случаев аутоантитела при ИТП относятся к классу IgG, однако при остром течении заболевания, индуцированном вирусной инфекцией, определяются тромбоцит-ассоциированные IgM-аутоантитела.

В качестве триггерных факторов заболевания рассматриваются вирусные и бактериальные (реже) инфекции, вакцинация, психические и физические травмы, переохлаждение, интоксикация, аллергические и шоковые состояния, прием медикаментов, беременность, хирургические манипуляции, физическая нагрузка.

В настоящее время описаны и другие патогенетические механизмы ИТП:

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

В результате вышеперечисленных реакций продолжительность жизни тромбоцитов резко сокращается: с 7–10 дней до нескольких часов. Компенсаторно в большинстве случаев возрастает скорость образования тромбоцитов в КМ (в 2–6 раз по сравнению с нормой), что обусловлено повышением синтеза тромбопоэтина и увеличением числа мегакариоцитов (гиперрегенераторная тромбоцитопения). Однако в некоторых особенно тяжёлых случаях созревание мегакариоцитов в костном мозге также нарушается (возможно, под действием антитромбоцитарных АТ) и выработка тромбоцитов сокращается (гипорегенераторная тромбоцитопения).

Уменьшение количества тромбоцитов в крови приводит к снижению их ангиотрофической функции, а также к нарушению процессов свертывания, что и обуславливает развитие геморрагического синдрома.

Клиническая картина. Единственным клиническим проявлением ИТП является геморрагический синдром по петехиально-пятнистому (микроциркуляторному) типу кровоточивости.

У взрослых пациентов ИТП в большинстве случаев начинается постепенно, не имеет четкой связи с вирусной инфекцией или другим провоцирующим фактором. Повышенная кровоточивость в этом случае отмечается задолго до госпитализации. Часто заболевание диагностируют случайно по изменению параметров общего анализа крови. В детском возрасте ИТП начинается обычно остро, с внезапного появления геморрагического синдрома через 2—3 нед после перенесенной вирусной инфекции или вакцинации.

Типичными проявлениями ИТП являются геморрагическая сыпь на коже в виде петехий и экхимозов, а также кровотечения из слизистых: носовые, десневые. У женщин наблюдаются тяжёлые и длительные меноррагии (на протяжении 2–4 нед). Желудочно-кишечные кровотечения и гематурия встречаются реже и, как правило, имеют место при тяжелой тромбоцитопении. Частота жизнеугрожающих кровотечений (субарахноидальные кровоизлияния) при ИТП не превышает 1%. Если таковые развиваются при количестве тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$, необходим поиск дополнительных причин кровоточивости (коагулопатия, патология сосудов).

Не характерно для ИТП увеличение размеров печени, селезёнки и лимфатических узлов.

В зависимости от длительности течения заболевания, ИТП классифицируют на следующие варианты:

- *впервые диагностированная* с длительностью до 3 мес от момента диагностики;
- *персистирующая* с длительностью от 3 до 12 мес от момента диагностики;
- *хроническая* с длительностью более 12 мес от момента диагностики.

Диагностика

Лабораторные исследования

Общий анализ крови. Изолированная тромбоцитопения без изменения числа и морфологии эритроцитов и лейкоцитов.

Тромбоцитометрия. Показатель среднего объема тромбоцитов (MPV) увеличивается (в норме $\sim 8\text{fl}$), что свидетельствует о присутствии пула молодых тромбоцитов, так как размер тромбоцита обратно пропорционален возрасту: чем старше тромбоцит, тем меньше его объем, и наоборот, чем моложе тромбоцит, тем больше показатель MPV.

Исследование пунктата костного мозга является обязательным для постановки диагноза и исключения заболеваний с поражением КМ. Для ИТП типично увеличенное или нормальное число мегакариоцитов (в норме 20 – 120/мкл), много молодых форм. Часто вокруг таких мегакариоцитов отсутствуют тромбоциты. Это связано не с нарушением образования тромбоцитов, а с тем, что они быстро поступают в кровь или быстро разрушаются в КМ.

Коагулограмма проводится с целью оценки состояния вторичного (плазменного) гемостаза. При ИТП, как правило, изменений со стороны показателей коагулограммы нет.

Общий анализ мочи в норме, при почечных кровотечениях – микрогематурия.

Инструментальные методы исследования. Рентгенография грудной клетки; УЗИ брюшной полости и другие инструментальные исследования не имеют при ИТП диагностического значения, но используются с целью исключения патологии, сопровождающейся вторичной тромбоцитопенией.

Дополнительные лабораторные исследования:

- биохимический анализ крови;
- проба Кумбса (для исключения аутоиммунного гемолиза и в случае предполагаемой терапии анти-D-иммуноглобулином);

– анализ на ВИЧ и другие вирусные инфекции (CMV, EBV, вирусы гепатита, парвовирус 19).

– проведение скрининговых тестов на антифосфолипидный синдром (антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеину, определение волчаночного антикоагулянта);

– количественное определение сывороточных Ig для исключения первичных иммунодефицитов как причин вторичной тромбоцитопении;

– оценка функции щитовидной железы и определение антител к тиреопероксидазе для исключения аутоиммунного тиреоидита;

– определение антиядерных АТ для исключения системных заболеваний соединительной ткани, при необходимости панель АТ на СКВ;

– определение антител к гликопротеинам тромбоцитов.

Исследование проводится методом непрямой иммунофлюоресценции на препаратах аллогенных тромбоцитов. Уровень IgG-АТ к тромбоцитам повышен у 50-70% больных с ИТП. Однако данный тест не обладает специфичностью, необходимой для дифференциальной диагностики ИТП от вторичных иммунных тромбоцитопений, проводится редко и только в специализированных лабораториях.

Основные критерии диагноза ИТП:

• изолированная тромбоцитопения менее 100×10^9 /л в двух анализах крови (обязательное подтверждение путем мануального подсчета тромбоцитов!);

• повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в КМ;

• исключение других патологических состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией.

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

Лечение. Основные направления терапии:

• купирование геморрагического синдрома

• коррекция иммунного ответа

• спленэктомия

Основная цель терапии ИТП – достижение безопасного, предупреждающего или купирующего геморрагический синдром уровня тромбоцитов. Пациентам с уровнем тромбоцитов в периферической крови более 50×10^9 /л при отсутствии кровоточивости лечение не показано.

Терапия первой линии (начальная терапия для впервые выявленных пациентов) включает ГКС и внутривенный иммуноглобулин (ВИГ). ГКС воздействуют на все основные звенья патогенеза ИТП, способствуют снижению деструкции тромбоцитов, ингибируют фагоцитоз, угнетают выработку и нарушают взаимодействия аутоантител с гликопротеинами мембраны тромбоцитов. Рекомендуемые дозы ГКС приведены в таблице 4.

Таблица 4. Схемы применения ГКС при ИТП

Глюкокортикоиды	Схема применения
Преднизолон внутрь	- стандартная терапия – 0,5-2 мг/кг/сут до достижения уровня тромбоцитов более 100×10^9 /л. При отсутствии эффекта длительность терапии не превышает 4-х нед. Далее – постепенная отмена по 2,5 мг каждые 3 дня.
Метилпреднизолон внутривенно	- пульс-терапия – 10-30 мг/кг/сутки (максимальная доза – 2000мг/сут) в виде 1-часовой инфузии в течение 3 – 7 дней с переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 1мг/кг/сутки; При хроническом течении проводится несколько курсов пульс-терапии с интервалом 7 – 10 - 14 дней
Дексаметазон внутрь	- 0,5 мг/кг/сут (максимально 40 мг/сут) в течение 4 дней, 1-4 дни цикла с интервалом 14-28 дней, 3-4 цикла

Альтернативой гормональной терапии является применение иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ) с расчетом на вызываемую ими обратимую блокаду Fc-рецепторов макрофагов. Это препятствует фиксации тромбоцитов, покрытых аутоантителами, на поверхности макрофагов и снижает их разрушение. Рекомендуемая доза ВВИГ 400 мг/кг/сут вводится 5 дней подряд. Наилучшие результаты достигаются при комбинированном использовании преднизолона и ВВИГ. У резус-положительных пациентов может быть использован анти-D-иммуноглобулин. Механизм действия препарата схож с ВВИГ: блокада Fc-рецепторов макрофагов эритроцитами, нагруженными антителами.

Терапия первой линии эффективна приблизительно в 75% случаев заболевания. При отсутствии эффекта проводится терапия второй линии:

- *спленэктомия* (выполняют не ранее, чем через 6 месяцев после установления диагноза).
- *медикаментозная терапия*: моноклональные антитела к CD20 (*ритуксимаб*); агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (*эльтромбопаг, ромипластин*); синтетические андрогены (*даназол*), иммунодепрессанты (*дапсон, азатиоприн, микофенола мофетил, винкристин, циклофосфан, циклоспорин*).

При отсутствии эффекта от терапии второй линии, показано проведение терапии третьей линии, в которой определены две категории. Категория А предусматривает использование агонистов тромбопоэтиновых рецепторов. Категория В включает: *алемтузумаб* (анти CD52), высокие дозы *циклофосфана*, комбинированное применение препаратов первой и второй линий терапии.

Симптоматическая терапия направлена на купирование геморрагического синдрома. Назначают (системно и локально) ангиопротекторы: *этамзилат* (дицинон), ингибиторы фибринолиза (*аминокапроновая кислота*). Следует помнить, что при почечном кровотечении назначение ингибиторов фибринолиза противопоказано! При упорных носовых кровотечениях проводят переднюю тампонаду носа. В качестве ургентной терапии при опасных для жизни кровотечениях показана заместительная терапия тромбоцитарной массой.

Для оценки эффективности проводимой терапии условно определены критерии гематологического ответа:

- полный гематологический ответ – количество тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$;
- частичный гематологический ответ – количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение количества тромбоцитов более чем на $15 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии геморрагического синдрома (у больных с тромбоцитопенией менее $20 \times 10^9/\text{л}$ до начала терапии);
- отсутствие ответа на терапию – увеличение количества тромбоцитов менее чем на $15 \times 10^9/\text{л}$ при сохранении геморрагического синдрома.

Прогноз заболевания благоприятный, однако при хроническом непрерывно рецидивирующем течении страдает качество жизни пациента. Летальность при ИТП не превышает 1%. Основная причина летальности – кровоизлияние в головной мозг.

4. Тромбоцитопатии — гетерогенная группа заболеваний (нарушений гемостаза), обусловленных качественной неполноценностью или дисфункцией тромбоцитов. Выделяют врождённые (наследственные) и приобретённые тромбоцитопатии.

Наследственные тромбоцитопатии связаны с генетически обусловленными нарушениями адгезии, агрегации или реакции высвобождения тромбоцитов вследствие дефектов мембранных гликопротеинов, дефицита гранул или цитоплазматических ферментов. В целом это редкие заболевания, хотя их истинная распространенность в значительной степени варьирует (от 2:1 000 000 до 1:10 000). К настоящему времени описано более 30 форм различных наследственных тромбоцитопатий, вызванных мутациями в более чем 25

генах. Наиболее значимые из них представлены в таблице 5. Тип наследования преимущественно аутосомно-рецессивный.

Таблица 5 - Классификация тромбоцитопатий

Наследственные	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Бернара-Сулье (нарушение адгезии) • Тромбастения Гланцмана (нарушение агрегации) • Дефицит пула хранения гранул (нарушение реакции высвобождения) • Болезнь Виллебранда (сочетанное нарушение тромбоцитарного и сосудистого гемостаза)
Приобретенные	<ul style="list-style-type: none"> • Лекарственно индуцированные: НПВС (прежде всего ацетилсалициловая кислота), антибиотики, транквилизаторы, антиагреганты, антигистаминные, плазмозаменители и др. • Ассоциированные с другими заболеваниями: миелопролиферативные заболевания, МДС, парапротеинемии, уремия, цирроз печени, эндокринопатии, ДВС-синдром

Тромбастения Гланцмана проявляется обычно в раннем детском возрасте. В основе развития заболевания – дефект комплекса GP IIb/IIIa на мембране тромбоцитов. В результате тромбоциты не могут связывать фибриноген, что приводит к нарушению их агрегации и способности к образованию тромбоцитарного тромба.

Синдром Бернара-Сулье обусловлен отсутствием в оболочке тромбоцитов гликопротеина Ib, который является рецептором для фактора Виллебранда, плазменных факторов V и IX, а также ристоцетина. В результате нарушается адгезивная способность тромбоцитов, их ристоцетин-индуцированная агрегация. Заболевание характеризуется триадой: умеренная тромбоцитопения, нарушение функции тромбоцитов и наличие макроформ тромбоцитов (гигантские тромбоциты).

Дефицит α-гранул (синдром «серых» тромбоцитов) – дефект формирования и хранения α-гранул в тромбоцитах. Отсутствие или значительное снижение альфа-гранул приводит к дефициту белков, отвечающих за адгезию и агрегацию тромбоцитов (тромбомодулин, тромбоцитарный фактор роста, тромбоспондин, фибриноген и др.), нарушению коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. В мазках периферической крови визуализируются типичные крупные светло-серые тромбоциты.

Приобретённые тромбоцитопатии наблюдаются значительно чаще. В подавляющем большинстве случаев они являются либо следствием приема лекарственных средств, угнетающих активность тромбоцитов, либо одним из симптомов какого-либо основного заболевания.

Чаще всего угнетение агрегации тромбоцитов вызывают НПВС, особенно ацетилсалициловая кислота, прием которой в суточной дозе от 30 мг может привести к нарушению агрегации тромбоцитов вследствие ингибирования синтеза тромбоксана A2. После отмены препарата функция тромбоцитов восстанавливается через 5-7 дней. К лекарственным препаратам, вызывающим дисфункцию тромбоцитов, относят также антибиотики (*ампициллин, карбенициллин, нитрофураны*), антидепрессанты (*амитриптилин, имипрамин*), адrenoблокаторы (*дигидроэрготамин, фентоламин, пропранолол*), антигистаминные препараты, декстраны, нитраты, блокаторы кальциевых каналов, витамин E, этанол и многие другие. Некоторые пищевые продукты способны нарушать агрегацию тромбоцитов. Это, прежде всего, маринованные и другие продукты

питания, содержащие в качестве консерванта уксусную кислоту, другие консерванты, а также алкоголь.

Нарушения адгезии/агрегации тромбоцитов и снижение доступности тромбоцитарного фактора 3 наблюдаются при уремии, циррозе печени, миелопролиферативных заболеваниях, опухолях и паразитарных инвазиях. Повышенное потребление и структурные повреждения тромбоцитов не редки при заболеваниях, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома. Блокада рецепторов тромбоцитов протеинами при парапротеинемических гемобластозах также является причиной приобретенной тромбоцитопатии.

Клиническая картина.

Основным клиническим проявлением тромбоцитопатии является синдром повышенной кровоточивости по пятнисто-петехиальному (микроциркуляторному) типу. Характерны петехии, экхимозы на коже туловища и конечностей, рецидивирующие носовые кровотечения, у женщин - обильные и длительные меноррагии. Могут наблюдаться ранние кровотечения после оперативных вмешательств или при незначительной травматизации. Реже наблюдаются кровотечения другой локализации: ЖКТ, почечные.

Появление такой кровоточивости на фоне нормального или не резко выраженного снижения тромбоцитов в крови всегда должно наводить на мысль о возможности функциональной неполноценности тромбоцитов. Важен тщательно собранный анамнез: семейная предрасположенность, прием медикаментов (прежде всего ацетилсалициловой кислоты), наличие основного заболевания. Для наследственных форм характерна манифестация клинических проявлений с детского возраста.

Диагностика

Картина периферической крови: содержание тромбоцитов при некоторых формах (тромбастения Гланцмана) нормальное, при других (синдром Бернара-Сулье) – незначительно пониженное (до $100 \times 10^9/\text{л}$), главным образом в связи с уменьшением продолжительности жизни дефектных тромбоцитов.

Биохимический анализ крови: могут присутствовать признаки дефицита железа вследствие повторных кровотечений.

Общий анализ мочи: при почечных кровотечениях – микрогематурия.

Гемостазиограмма: характерно увеличение времени капиллярного кровотечения. Показатели коагулограммы не изменены.

Выявление и подтверждение характера дефекта осуществляется в *тесте агрегации тромбоцитов* с использованием различных индукторов (таблица 6).

Таблица 6. Показатели агрегатограммы при различных тромбоцитопатиях

Патология	Агрегационный ответ							
	АДФ		Адреналин		Арахидоновая кислота	Коллаген	Тромбин	Ристоцетин (ристоцин)
	ПВ	ВВ	ПВ	ВВ				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Синдром Бернара-Сулье	N	N	N	N	N	N	N или ↓	↓
Тромбастения Гланцманна	-	-	-	-	-	-	-	N
Синдром «серых тромбоцитов»	↓	-	↓	-	N или ↓	-	N или ↓	N
«Аспириноподобный» синдром	↓	-	↓	-	↓	-	N	N

Примечание – ПВ – первая волна, ВВ – вторая волна, N – норма, ↓ - снижение, ↑ - повышение, «-» - отсутствие агрегации.

Проточная цитофлуориметрия позволяет подтвердить диагноз синдрома Бернара-Сулье и тромбастении Гланцмана по снижению экспрессии поверхностных рецепторов тромбоцитов. В первом случае снижена экспрессия CD42b (рецептор GP1b), CD42a (рецептор GPIX), CD42d (рецептор GPV), а при тромбастении Гланцмана — CD41 (рецептор GPIIb) и CD61 (рецептор GPIIa).

Генетические исследования целесообразны для выяснения природы молекулярного дефекта после постановки диагноза.

Основной критерий диагноза тромбоцитопатии — лабораторно зафиксированное нарушение агрегации тромбоцитов как минимум в двух исследованиях с интервалом 1,5 – 2 месяца.

Лечение. Основные направления терапии:

- купирование геморрагического синдрома;
- устранение причинного фактора: отмена лекарственного препарата; лечение основного заболевания.

Для купирования геморрагического синдрома назначают: антифибринолитические средства (*транексамовая, аминокапроновая кислота*), ангиопротекторы (*дицинон* и др.) – локально, внутрь или внутривенно, *десмопрессин* (в виде назального спрея или внутривенно). В более тяжелых случаях — активированный рекомбинантный FVII (*новосэвен*). Жизнеугрожающие кровотечения являются показанием к переливанию тромбоцитарной массы, что позволяет в определенной степени компенсировать дисфункцию тромбоцитов.

5. Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда (БВ) – наследственный геморрагический диатез, обусловленный количественным или качественным дефектом фактора фон Виллебранда (vWF). Частота носительства дефектного гена vFW в популяции достигает 1:100 человек, но лишь часть носителей (10-30%) имеют клинические проявления. Распространенность БВ в мире около 1%. Характер наследования преимущественно аутосомно-доминантный, заболевание может проявляться у обоих полов.

Фактор синтезируется в эндотелии сосудов и в мегакариоцитах КМ, а накапливается и хранится в альфа-гранулах тромбоцитов. В плазме здорового человека vWF представлен мультимерами с различной молекулярной массой (от 500 тыс. до 20 000 кДа). На мультимерах имеются специфические места связывания, которые обеспечивают взаимодействие vWF с рецепторами тромбоцитарной мембраны (GpIb) на стадиях адгезии и распластывания; с GpIIb/IIIaB — на стадии агрегации; с субэндотелиальными структурами сосудистой стенки — коллагеном, гепарином, а также с FVIII. Фактор Виллебранда служит «белком-носителем» FVIII в плазме, защищая его от разрушения протеолитическими ферментами и увеличивая время его циркуляции. Таким образом, дефект vWF способен привести к нарушению как первичного звена гемостаза, так и вторичного.

В зависимости от конкретного дефекта vWF дифференцируют три типа БВ: для типа I и типа III характерен количественный дефицит vWF, а для типа II – различные качественные нарушения (таблица 7). Наиболее тяжелое течение заболевания отмечается при типе III.

Клиническая картина. Заболевание проявляется в виде эпизодических спонтанных кровотечений со смешанным (синячково-гематомным) типом кровоточивости, что отражает двойной дефект в системе гемостаза. БВ может впервые манифестировать в любом возрасте, но чаще – в детском. Преобладают подкожные геморрагии (экхимозы) и кровотечения со слизистых оболочек полости рта, носа, в тяжелых случаях развиваются спонтанные желудочно-кишечные кровотечения. У женщин нередки меноррагии и

кровотечения после родов. Часто кровоточивость развивается непосредственно после травм и хирургических вмешательств. Кровоизлияния в суставы — редкое осложнение, в основном наблюдается у больных с низким уровнем FVIII (БВ тип III). Течение заболевания характеризуется периодичностью: кровоточивость сменяется ремиссиями различной продолжительности. У большинства пациентов БВ протекает в легкой или среднетяжелой форме. Возможно малосимптомное течение (редкие носовые кровотечения), когда болезнь часто остается не распознанной.

Таблица 7. Классификация БВ

Типы и субтипы БВ	Характеристика дефекта	Частота встречаемости
Тип I (частичный количественный дефект)	Недостаточная продукция vWF	55-80%
Тип II (качественный дефект)		5-15%
субтип IIА	Отсутствие крупных мультимеров vWF	10-12%
субтип IIВ	Повышенная аффинность vWF к тромбоцитарному рецептору GpIb в сочетании с отсутствием крупных мультимеров vWF	3-5%
субтип IIМ	Снижение аффинности vWF к тромбоцитарному рецептору GpIb без нарушения мультимерной структуры	Очень редко
субтип IIН	Снижение сродства vWF к FVIII	Очень редко
Тип III (количественный дефект)	Отсутствие vWF и снижение FVIII	1-3%

Диагностика.

Лабораторные исследования

Картина периферической крови. Специфических изменений нет, количество тромбоцитов в норме, но при типе IIВ наблюдается умеренная тромбоцитопения. При выраженных проявлениях кровоточивости могут присутствовать признаки постгеморрагической анемии.

Биохимический анализ крови. Специфических изменений нет.

Общий анализ мочи. При почечных кровотечениях наблюдается микрогематурия.

Исследование системы гемостаза. Отмечается увеличение времени кровотечения при всех типах БВ, а также умеренное удлинение АЧТВ при нормальных значениях ПВ, фибриногена и тромбинового времени.

Специальные лабораторные тесты для диагностики БВ:

- коагуляционная активность FVIII (FVIII:C);
- количественное содержание vWF (vWF-антиген, vWF-Ag);
- коагуляционная активность vWF (vWF:C);
- ристоцетин-кофакторная (vWF:RCo) и коллагенсвязывающая активность vWF (vWF:CB).
- ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов (RIPA) в двух концентрациях ристоцетина;
- анализ мультимеров vWF в плазме.

При I и III типах заболевания обычно достаточно первых трех указанных тестов. При II типе БВ необходима дифференциация субтипов, что требует использования функциональных тестов (ристоцетин-кофакторная, коллагенсвязывающая активность, ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов), а также анализа мультимерности vWF.

Следует учитывать, что при I и II типах БВ показатели гемостазиограммы переменны, поэтому их определение проводится в динамике с временными интервалами 3-4 месяца. Кроме того уровень vWF может варьировать в зависимости от различных внешних факторов: травма, воспаление, беременность, заместительная гормональная терапия, стресс. В связи с этим, при подозрении на БВ необходимы повторные лабораторные исследования, даже если при первом обследовании изменения не выявлялись.

Крайне редко с целью установления носительства мутантного гена, а также при перинатальной диагностике используется *молекулярно-генетический анализ*.

Инструментальные исследования: ФГДС, УЗИ брюшной полости, органов малого таза, бронхоскопия, колоноскопия в ряде случаев необходимы с целью обнаружения источника кровотечения.

Основные диагностические критерии БВ:

- геморрагический синдром по смешанному типу кровоточивости;
- отягощенная наследственность – повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства;
- лабораторные данные (таблица 8).

Таблица 8. Показатели лабораторных тестов при различных вариантах БВ

Лабораторные показатели	I тип	II тип	III тип
AЧТВ	↑ или N	↑ или N	↑ или N
FVIII:C	↓	↓ или N	↓↓↓
vWF:C	↓ или N	↓ или N	↓ или N
vWF:Ag	↓ или N	↓ или N	0
vWF:RCo	↓	↓ или N	0
vWF:CB	↓	↓	0
RIPA	↓ или N	↓ или N (при IIВ типе повышена на низкую концентрацию ристомидина)	↓↓↓ или 0
Анализ мультимеров	Анализ не целесообразен	В зависимости от подтипа: отсутствуют большие и средние мультимеры (IIА); большие (IIВ); структура мультимеров не нарушена (IIМ и IIН)	Анализ не целесообразен

Примечание: ↓ – снижение, ↓↓↓ – значительное снижение, N – норма, 0 – отсутствие.

Лечение. Основные направления терапии:

- ограничительный режим (избегать повреждений и травм);
- десмопрессин;
- концентраты FVIII с высоким содержанием vWF;
- антифибринолитическая терапия.

Цель лечения БВ – повышение концентрации или замещение недостающих факторов свертывания крови (vWF и FVIII). Лечение может быть профилактическим или по требованию – при кровотечении, однако не все пациенты с БВ нуждаются в назначении терапии. Показанием к лечению являются спонтанное кровотечение; хирургическое вмешательство и рецидивирующие кровотечения, снижающие качество жизни.

Вид лечения зависит от типа и тяжести заболевания.

1. При легкой форме БВ (только тип I) применяется аналог вазопрессорного гормона *десмопрессин (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP)*. Препарат способствует высвобождению vWF и FVIII из эндотелиальных клеток сосудистой стенки, что приводит к двух-трехкратному повышению

функциональной активности, увеличению уровня vWF и FVIII в плазме. Эффект практически молниеносный, но кратковременный (не более 3-х дней). Используется *DDAVP* внутривенно, подкожно или интраназально в виде спрея. Основным критерий эффективности терапии – увеличение vWF:RCo > 50%, дополнительный - повышение прокоагулянтной активности FVIII > 50% .

2. При среднетяжелой и тяжелой формах всех типов БВ используют заместительную терапию *концентратами vWF/FVIII*. Вводятся очищенные концентраты FVIII, содержащие большое количество vWF с содержанием мультимеров, максимально приближенным к таковому нормальной плазмы крови человека. В зависимости от тяжести заболевания и клинической ситуации терапевтическая доза составляет 20 – 50 МЕ/кг один – два раза в сутки в течение 3 – 10 дней. Наиболее широко используемый препарат в нашей стране - *Вилате*, в котором vWF/FVIII находится в оптимальном соотношении (1:1). Критерий эффективности заместительной терапии – увеличение vWF:RCo > 50%.
3. При III типе БВ, протекающем с рецидивирующими кровоизлияниями в суставы, желудочно-кишечными и маточными кровотечениями, целесообразно применение концентратов FVIII+vWF в профилактическом режиме (30 – 40 МЕ/кг два раза в неделю), направленном на предупреждение тяжелых кровотечений.

В качестве симптоматической терапии параллельно с *DDAVP* или с концентратами факторов свертывания крови назначаются антифибринолитики (*аминокапроновая или транексамовая кислота*). Применяют их местно или системно для купирования кровотечений со слизистых полости рта, носа, кровотечений после удаления зубов, при меноррагиях. *Внимание! Препараты противопоказаны при почечных кровотечениях (опасность ОПН)!* Не следует также пациентам с БВ назначать аспиринсодержащие препараты и другие антиагреганты.

Прогноз заболевания зависит от выраженности дефицита vWF и развившихся осложнений. При соблюдении пациентами ограничительного режима, предупреждении и своевременном купировании тяжелых кровотечений прогноз благоприятный.

6. Гемофилия – геморрагический диатез из группы коагулопатий, обусловленный врожденным дефицитом или функциональной неполноценностью плазменных факторов свертывания крови (VIII или IX). Выделяют гемофилию А (дефицит FVIII) и гемофилию В (дефицит FIX - болезнь Кристмаса). Распространенность заболевания составляет 15-20 на 100 000 мужчин или 1:10 000 новорожденных мальчиков. Гемофилия А диагностируется в 4 - 5 раза чаще, чем гемофилия В. Наследственный (семейный) характер гемофилии имеют 70-90% пациентов. В 10-30% случаев гемофилия является спорадической, возникающей в результате реализации скрытого гетерозиготного носительства или в результате спонтанных генетических мутаций.

В основе развития гемофилии лежат точечные мутации или делеции в генах, кодирующих факторы VIII/IX, что приводит к нарушению структуры и функции этих белков.

Клиническая картина. Клинические проявления гемофилии А и В идентичны и характеризуются гематомным типом кровоточивости. Частота и степень тяжести кровотечений коррелируют с уровнями факторов VIII/IX. Выделяют **тяжелую** форму гемофилии, при которой активность фактора не превышает 1%; **среднетяжелую** – с активностью фактора VIII/IX от 1 до 5%; и **легкую** – более 5%.

При **тяжелой форме** гемофилии геморрагический синдром может проявиться уже при рождении: кефалогематома, кровотечение из пупочного канатика, кровоизлияния в области ягодиц. Но чаще заболевание манифестирует на первом году жизни. С момента самостоятельного хождения ребенка ведущими симптомами становятся гемартрозы крупных суставов и межмышечные гематомы. Кровь в полости сустава вызывает воспаление синовиальной оболочки, а повторные кровоизлияния приводят к разрушению суставного хряща, развитию остеоартроза, фиброза и анкилоза сустава с последующей

атрофией мышц. С возрастом тяжесть и распространенность суставного поражения неуклонно прогрессируют, что может привести к тяжелой дисфункции опорно-двигательного аппарата и инвалидности пациента.

Гемофилия *средней тяжести* имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило, развиваются после года. У пациентов с активностью факторов более 2% гемартрозы возникают реже. Наиболее типичны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек. Кровотечения отсроченные – через несколько часов после травмы. *Легкая гемофилия* может никак не проявляться на протяжении всей жизни. Геморрагический синдром обычно возникает вследствие значительных травм или при хирургическом лечении.

Желудочно-кишечные кровотечения более характерны для взрослых пациентов и связаны с эрозивно-язвенной патологией ЖКТ. Причиной почечных кровотечений могут быть травма поясничной области, острый пиелонефрит, прием анальгетиков. Макрогематурия обычно появляется спонтанно. Иногда ей сопутствуют дизурия, боли в поясничной области (вплоть до почечной колики), по ходу мочеточников или уретры. Церебральные кровоизлияния наблюдаются редко, обычно провоцируются травматизацией и могут стать причиной неблагоприятного исхода.

Осложнения гемофилии: острая постгеморрагическая анемия, ЖДА, гемофилическая артропатия; вторичный ревматоидный синдром; инфекции; псевдоопухоли.

Диагностика.

Картина периферической крови: специфических изменений нет, тромбоциты в норме, могут присутствовать признаки постгеморрагической анемии.

Общий анализ мочи: при почечных кровотечениях наблюдается микрогематурия.

Биохимический анализ крови: специфических изменений нет.

Коагулограмма: характерно удлинение АЧТВ при нормальных значениях других показателей, таких как протромбиновое время, МНО, фибриноген, тромбиновое время.

Определение активности факторов VIII и IX в плазме позволяет определить тип и тяжесть гемофилии. Поскольку активность FVIII может быть снижена и при болезни Виллебранда, у пациентов с впервые выявленной гемофилией А, необходимо определять также содержание антигена vWF. При гемофилии А содержание антигена остается нормальным в отличие от классических форм болезни Виллебранда.

Молекулярно-генетические исследования позволяют определить мутации гена гемофилии, используются для выявления носителей и пренатальной диагностики заболевания. С этой целью применяется биопсия ворсин хориона (на 10-12-й неделе гестации) и амниоцентез (после 15-й недели).

Инструментальная диагностика позволяет визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений. По показаниям проводятся следующие обследования: ФГДС; ультразвуковое исследование суставов, органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства; магнитно-резонансная томография суставов, мягких тканей, головного мозга; рентгенография суставов; компьютерная томография органов грудной клетки, головного мозга.

Основные критерии диагноза гемофилии:

- гематомный тип кровоточивости;
- отягощенный семейный анамнез;
- удлинение АЧТВ;
- **снижение коагуляционной активности FVIII/FIX менее 50%.**

Лечение. Основные направления терапии:

- ограничительный режим (избегать повреждений и травм);
- заместительная терапия концентратами FVIII/IX – *основной компонент лечения;*
- десмопрессин (только при легкой форме гемофилии А);

- антифибринолитические средства;
- генная терапия.

В лечении гемофилии основным компонентом является своевременная адекватная заместительная терапия, позволяющая восполнить уровень дефицитного фактора в плазме. С этой целью внутривенно вводятся концентраты очищенных факторов VIII/IX. Выделяют три метода заместительной терапии: **1.** Профилактический. **2.** Лечение на дому. **3.** Лечение по факту возникновения геморрагического эпизода.

Профилактический метод является наиболее прогрессивным. Его цель – поддержание активности дефицитного фактора на уровне более 2%. Начинают профилактическое лечение с 1-2 лет до или сразу после возникновения первого гемартроза. Оптимальный режим – 25-40 МЕ/кг три раза в неделю при гемофилии А и два раза в неделю – при гемофилии В. Продолжается профилактическое лечение до 18 лет, а иногда и пожизненно.

Лечение на дому предусматривает введение антигемофильных препаратов сразу после травмы или при начальных признаках кровоизлияний с целью предотвращения или остановки кровотечения. Первоначальная профилактическая доза концентрата FVIII/IX составляет 3-5 МЕ/кг (в среднем – 250 – 500 МЕ). При отсутствии эффекта (манифестация кровотечения) доза увеличивается до 20 МЕ/кг, и пациент госпитализируется в стационар.

Лечение по требованию (по факту возникновения кровотечения) осуществляется в стационаре, при этом доза и длительность заместительной терапии определяются конкретной клинической ситуацией (гемартроз, гематома, почечное кровотечение, подготовка к полостной операции, экстракция зубов и др.) и степенью тяжести гемофилии. Терапевтические дозы варьируют от 10 до 100 МЕ/кг в сутки. Препараты FVIII вводятся 2-3 раза в сутки, так как период полураспада FVIII составляет 8 - 12 часов, а кратность введения FIX – 1 - 2 раза в сутки (период полураспада FIX - 20 – 24 часа).

При легкой форме гемофилии А с уровнем фактора более 10% вместо заместительной терапии можно использовать *Десмопрессин* – синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина (DDAVP-1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin). Препарат повышает высвобождение из депо эндотелиальных клеток FVIII и FVII. Применяется внутривенно или в виде назального спрея. В качестве симптоматической терапии при кровотечениях из ран слизистых оболочек назначают также антифибринолитики (*аминокпроновая кислота* – местно, внутрь или внутривенно). Параллельно с заместительной терапией при кровоизлияниях в суставы и мышцы рекомендуется проводить физиотерапевтическое лечение (УВЧ, электрофорез и др.), затем – лечебную физкультуру.

Генная терапия используется в двух вариантах: введение рекомбинантных факторов, полученных генно-инженерным путем, и пересадка больному гемофилией гена, отвечающего за синтез FVIII/IX.

Важно помнить, что пациентам с гемофилией противопоказано назначение антиагрегантов и антикоагулянтов; с осторожностью назначают нестероидные противовоспалительные препараты, ГКС; противопоказаны внутримышечные инъекции. Перед любыми хирургическими вмешательствами проводится заместительная терапия дефицитным фактором.

Прогноз при легкой форме заболевания благоприятный, при тяжелой определяется тяжестью и локализацией кровотечений.

Самоконтроль усвоения темы. Тесты.

1. Генез тромбостении Гланцмана:

- 1) дефект гликопротеиновых рецепторов Ia-IIb
- 2) дефект гликопротеиновых рецепторов IIb-IIIa
- 3) дефект гликопротеиновых рецепторов IIa-IIb
- 4) дефект гликопротеиновых рецепторов IIa- IIIa
- 5) нарушение реакции высвобождения

2. Второй тип болезни Виллебранда обусловлен:

- 1) снижением уровня функционально полноценного фактора Виллебранда

- 2) нарушением функции фактора Виллебранда при достаточном количестве
 - 3) повышенным сродством дефектных мультимеров фактора Виллебранда к гликопротеиновым рецепторам Ib
 - 4) снижением уровня IX фактора свертывания крови
 - 5) снижением уровня X фактора свертывания крови
3. Количественный недостаток витамина К ведет к нарушению синтеза факторов свертывания:
- 1) II, VII, IX, X
 - 2) II, IX, XII
 - 3) II, VIII, IX
 - 4) II, V, VIII, IX
 - 5) только V
4. Какие кровотечения наиболее характерны при патологии первичного гемостаза?
- 1) маточные, желудочно-кишечные
 - 2) в крупные суставы
 - 3) в мышцы
 - 4) носовые, десневые
 - 5) церебральные
5. Какой уровень снижения тромбоцитов при сохранении их функции требует экстренной госпитализации пациента?
- 1) менее 150 тысяч/мкл
 - 2) менее 90 тысяч/мкл
 - 3) менее 50 тысяч/мкл
 - 4) менее 20 тысяч/мкл
 - 5) менее 30 тысяч/мкл
6. Микроциркуляторный тип кровоточивости характерен для:
- 1) тромбоцитопении и тромбоцитопатии
 - 2) гемофилии А, В
 - 3) дефицита факторов протромбинового комплекса
 - 4) передозировке непрямых антикоагулянтов
 - 5) болезни Виллебранда
7. Наследственный дефицит какого из плазменных факторов свертывания наблюдается при гемофилии А?
- 1) VII фактора
 - 2) V фактора
 - 3) VIII фактора
 - 4) X фактора
 - 5) IV фактора
8. Какие лекарственные препараты с наибольшей вероятностью могут индуцировать приобретенную тромбоцитопатию?
- 1) аспирин, индометацин, делагил
 - 2) аскорутин, ферроплекс, аспаркам
 - 3) реланиум, дицинон, элениум
 - 4) гепарин, синкумар, фенилин
 - 5) урсолин, омепразол, гептрал
9. Какие проявления геморрагического синдрома наиболее характерны для гематомного типа кровоточивости?
- 1) геморрагические высыпания на коже и слизистых
 - 2) обширные внутримышечные и межмышечные гематомы, гемартрозы
 - 3) маточные, желудочно-кишечные
 - 4) носовые и десневые кровотечения
 - 5) почечные кровотечения

10. При каком типе кровоточивости существует риск развития парапарезов, параличей, атрофии мышц?

- 1) при микроциркуляторном
- 2) при макроциркуляторном
- 3) при смешанном
- 4) при васкулитно-пурпурном
- 5) при ангиоматозном

11. Какой показатель гемостазиограммы будет изменен у больного гемофилией А тяжелой степени (уровень 8 фактора менее 1%):

- 1) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)
- 2) протромбиновый индекс
- 3) тромбиновое время
- 4) уровень фибриногена
- 5) количество тромбоцитов

12. Какие клинические проявления геморрагического синдрома характерны для болезни Виллебранда?

- 1) преобладают экхимозы и кровоточивость слизистых
- 2) преобладают гемартрозы и гематомы
- 3) пятнисто-петехиальная сыпь
- 4) экхимозы, гематомы, кровоточивость слизистых
- 5) появление телеангиэктазий

13. Для каких заболеваний характерен смешанный тип кровоточивости?

- 1) иммунная тромбоцитопения
- 2) геморрагический васкулит
- 3) болезнь Виллебранда
- 4) гемофилия А
- 5) идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

14. Какова тактика остановки кровотечения при гематомном типе кровоточивости?

- 1) прежде всего переливание свежезамороженной плазмы или концентратов факторов свертывания крови
- 2) прежде всего тампонада кровоточащего сосуда
- 3) прежде всего назначение ангиопротекторов
- 4) переливание тромбоцитарной массы
- 5) введение викасола

15. Какие показатели гемостазиограммы будут изменены при гематомном типе кровоточивости?

- 1) уровень тромбоцитов
- 2) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)
- 3) спонтанный фибринолиз, эуглобулиновый фибринолиз
- 4) тромбиновое время
- 5) изменений не должно быть

16. Критерии стадий гемофилических остеоартрозов устанавливаются по:

- 1) клиническим проявлениям
- 2) данным рентгенологического исследования
- 3) уровню дефицитного фактора
- 4) показателям коагулограммы
- 5) количеством ингибиторов к дефицитному фактору

17. Какой тип анемии развивается при гемофилии?

- 1) дизэритропоэтическая
- 2) гемолитическая
- 3) сидероахристическая

4) апластическая

5) постгеморрагическая железодефицитная

18. Тип кровоточивости при болезни Виллебранда:

1) петехиально-пятнистый

2) гематомный

3) микроангиоматозный

4) смешанный (петехиально-гематомный)

5) васкулитно-пурпурный

19. Какие тесты гемостазиограммы следует проводить для контроля за лечением больного гемофилией:

1) уровень фибриногена

2) количество тромбоцитов

3) активированное парциальное тромбопластиновое время

4) протромбиновый индекс

5) тромбиновое время

20. Какие тесты гемостазиограммы изменяются при иммунной тромбоцитопении?

1) число тромбоцитов

2) активированное парциальное тромбопластиновое время

3) протромбиновый индекс

4) тромбиновое время

5) уровень фибриногена

21. Когда производится спленэктомия у пациентов с иммунной тромбоцитопенией?

1) до лечения иммуноглобулином в/венно

2) при отсутствии эффекта от консервативной терапии при хроническом течении

3) после курса цитостатического лечения

4) после постановки диагноза

5) через 6 месяцев после постановки диагноза

22. Какие данные лабораторных тестов говорят в пользу гиперкоагуляционной фазы ДВС?

1) снижение уровня фибриногена

2) повышение уровня Д-димеров

3) укорочение тромбинового времени

4) повышение МНО

5) повышение уровня фибриногена

23. Какие данные лабораторных тестов говорят в пользу гипокоагуляционной фазы ДВС?

1) снижение числа тромбоцитов

2) значительное понижение фибриногена

3) удлинение АЧТВ

4) удлинение тромбинового времени

5) все вышеперечисленное

24. Клинические проявления характерные для геморрагического васкулита:

1) васкулитно-пурпурный тип кровоточивости

2) петехиально-гематомный тип кровоточивости

3) носовые кровотечения

4) гемартрозы

5) верно 1 и 3

25. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать абдоминальный синдром геморрагического васкулита?

1) неходжкинские лимфомы

2) инвагинация кишечника, острый аппендицит

3) гемобластозы

4) острый гастрит

- 5) гастроэзофагальный рефлюкс
26. Какое течение геморрагического васкулита считается острым:
- 1) до 2 недель
 - 2) до 2 месяцев
 - 3) до 3 месяцев
 - 4) до 4 месяцев
 - 5) до 6 месяцев
27. Какие изменения в гемограмме могут наблюдаться при геморрагическом васкулите:
- 1) тромбоцитоз
 - 2) анемия
 - 3) лейкоцитоз с эозинофилией
 - 4) лимфоцитоз
 - 5) верно 2 и 3
28. Обязательно ли наличие анемии при ДВС – синдроме?
- 1) да
 - 2) только в фазу гипокоагуляции
 - 3) только в фазу гиперкоагуляции
 - 4) нет
 - 5) при хроническом течении ДВС
29. Какое утверждение из числа перечисленных относительно лечения иммунной тромбоцитопении неправильно?
- 1) назначение иммунодепрессантов
 - 2) назначение кортикостероидов
 - 3) проведение спленэктомии
 - 4) назначение дезагрегантов
 - 5) назначение гепаринов

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Внутренние болезни. В 2 т. Т.1 : учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности «Лечеб. дело», «Педиатрия» / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 958 с., [8] цв. вкл. : ил., табл. – Рек. ГБОУ ВПО «Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова.

2. Внутренние болезни. В 2 т. Т.2 : учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности «Лечеб. дело», «Педиатрия» / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 895 с. : ил., табл. – Рек. ГБОУ ВПО «Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова.

3. Геморрагические диатезы : учеб.-метод. пособие для студентов 5 и 6 курсов всех фак. мед. вузов, врачей общ. практики, терапевтов / М-во здравоохранения РБ, УО «ГомГМУ», Каф. внутренних бо-лезней № 1 с курсом эндокринологии. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 74 с. : табл. - Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3619> – Дата доступа: 28.04.2021.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Лемешонок, Л. С. Патологические аспекты гемобластозов. Лейкозы : учеб.-метод. пособие / Л. С. Лемешонок, Ф. И. Висмонт ; УО "Белору. гос. мед. ун-т" ; Каф. патологической физиологии. - Минск : БГМУ, 2019. - 51, [2] с. : табл. (НЛ)

2. Луговская, С. А. Гематологический атлас / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – Тверь : Триада, 2017. – 253 с.

3. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Минск : Выш. шк., 2013. – 446 с.

3. Новикова, И. А. Аутоиммунные заболевания: диагностика и принципы терапии: учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальностям "Мед.-диагност. дело", "Лечеб. дело" / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. - Минск: Вышэйшая школа, 2017. - 367 с. : ил., схемы, табл. - Допущено М-вом образования РБ.

4. Руковицын, О.А. Анемии: краткое руководство / под ред. О. А. Руковицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.

5. Пырочкин, В. М. Практикум по гематологии : учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечеб. дело" / В. М. Пырочкин, А. Т. Фиясь, Ю. И. Карпович ; УО "Гродн. гос. мед. ун-т", 1-я каф. внутренних болезней. - Гродно: ГрГМУ, 2018. - 211 с. : табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию (НЛ)

6. Руковицын, О.А. Гематология: Нац. рук-во / под ред. О. А. Руковицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 784 с.

7. Шабалов, Н. П. Детские болезни: учебник : в 2 т. / под ред. Неволайнен. – СПб : Питер, 2017. – Т. 2. – 896 с.

8. Румянцев А.Г., Клинические рекомендации. Детская гематология [Электронный ресурс] / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 656 с. - ISBN 978-5-9704-3475-8 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434758.html>. – Дата доступа: 28.04.2021.

ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека = Consultant of the doctor. Electronic medical library [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/>. – Дата доступ 28.04.2021.

2. Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза = Student consultant. Electronic library of medical high school [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа: 28.04.2021.

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/>. – Дата доступа: 28.04.2021.

Доцент

Ходулева С.А.