ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Это группа заболеваний, характеризующихся повышенной кровоточивостью.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. По этиологии:
   - *Первичные (врожденные)*: дефицит факторов свертывания, болезнь Рандю-Ослера, апластическая анемия Фанкони, болезнь Виллебранда
   - *Вторичные:*

     -заболевания крови (гемобластозы, вторичная апластическая анемия),

     -аутоиммунные заболевания (СКВ, системные васкулиты)

     -заболевания печени (гиперспленизм, печеночно-клеиочная недостаточность с нарушением синтеза факторов свертывания)

     -заболевания почек (терминальная почечная недостаточность)

     -инфекционные заболевания (сепсис, инфекционный эндокардит, геморрагическая лихорадка)

     -лекарственные (антикоагулянты, антиагреганты, цитостатики)

     -дефицит витамина К (синдром мальабсорбции)

     -ДВС-синдром (осложненная беременность и роды, сепсис, тяжелые травмы, ожоги, укусы змей, переливание несовместимой крови, рак)

     -локальные поражения слизистых ЖКТ, ЛОР-органов, бронхов, мочеполовой системы
2. По патогенезу:

   I. ***Коагулопатии*** (гемофилия А, В, С, дефицит X, XIII факторов, гипоконвертинемия, гипофибриногенемия)

   II. Тромбоцитопатии (аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа, тромбоастения, апластическая анемия, тромбоцитопения при лучевой болезни, лейкозах)

   III. Вазопатии (болезнь Шенлейн-Геноха, геморрагический васкулит при ИЭ, тифах, болезнь Рандю-Ослера, геморрагическая лихорадка)

   IV. Смешанные (ангиогемофилия – болезнь Виллебранда)
3. По типу кровоточивости:

   -*гематомный* (при гемофилии А и В) – обширные болезненные кровоизлияния в п/к клетчатку, мышцы, суставы

   -*петехиально-пятнистый, синячковый, микроциркуляторный* (при тромбоцитопении/патии, гипо- дисфибриногенемии, дефиците II, V, X факторов) – несимметричные полиморфные кровоизлияния в кожу и слизистые от точечных петехий до обширных экхимозов (до 5 см), «цветение» синяков («шкура леопарда»), чаще на животе, боковых поверхностях туловища, голенях, иногда на лице, коньюктиве.

-*гематомно-синячковый* (при дефиците ПИ, XIII фактора, тяжелой форме болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов) – преобладают петехиальные кожные высыпания в сочетании с обширными кровоизлияниями в мягкие ткани, забрюшинными, субсерозными, за исключением суставов.

-*васкулитно-пурпурный* (при геморрагическом васкулите) – геморрагическая кожная сыпь, часто симметричная, в местах сдавления кожи (поясом, носками, бедер и ягодиц в местах сидения), часто с эритематозным ободком, элементы в виде волдырей и пузырьков багряного вида, геморрагии на коже цвета «винных пятен». Есть также абдоминальная и почечная форма

-*ангиоматозный* (болезнь Рандю-Ослера) – рецидивирующие кровотечения из расширенного сосуда одной локализации. Отсутствуют спонтанные и посттравматические кровоизлияния в кожу.

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ

1. **Оценка типа и характера кровоточивости**, провоцирующих факторов и сроков появления геморрагий после них, возраста в дебюте заболевания, семейного анамнеза.
2. **Клинический анализ крови**
3. **Длительность кровотечения** (увеличена – при патологии сосудисто-тромбоцитарного звена; в норме – при коагулопатиях)
4. **Коагулограмма**

   -***Время свертывания*** (увеличено – при коагулопатиях, тромбоцитопатиях)

   -***АЧТВ*** (удлинено – при дефиците плазменных факторов свертывания, гемофилии, болезни Виллебранда)

   -***ПВ*** (повышено – при дефиците витамина К, факторов II, V, VII, X, приеме антикоагулянтов)

   -***ТВ*** (удлинено, вместе с ПВ– при ДВС-синдроме, сепсисе, гепаринотерапии)

   -***Фибриноген*** (снижен – при заболеваниях печени, ДВС-синдроме, наследственной афибриногенемии)

   -***ПДФ*** (увеличены – при ДВС-синдроме)

5.Иммунологические исследования (выявление аутоантител к тромбоцитам, плазменным факторам, фактору Виллебранда, иммунограмма, уровень криоглобулинов)

6.Определение уровня VIII фактора

7.Определение функциональной активности тромбоцитов (содержание гликогена, активность ЛДГ)**, фактора Виллебранда, тромбоэластограмма**

8. Исследование костного мозга (миелограмма, трепанобиоптат)

-общая клеточность (снижена – при апластических анемиях, метастазах, гемобластозах в терминальной стадии; повышена – при гемобластозах)

-число мегакариоцитов (снижено – при апластических анемиях, вторичных гипоплазиях, гемобластозах; повышено – при тромбоцитопенической пурпуре)

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ ГЕМОСТАЗА

Оценка сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза

- Резистентность сосудистой стенки:
  -Проба щипка (щипок кожи под ключицей – появление петехий через 24 часа)
  -Проба жгута Румпель-Леede (манжетой тонометра 90-100 мм рт.ст. на 5 минут, затем после снятия манжеты через 5 минут подсчитывают количество петехий на предплечье в круге диаметром 5 см)
- Определение количества тромбоцитов (в норме 150-350), их размера, формы
- Определение длительности кровотечения (в норме 2-3 мин. по Дуке)
- Определение агрегационной функции тромбоцитов (в агрегометре и с использованием ристоцетина, АДФ, коллагена)
- Исследование ретракции кровяного сгустка
- Миелограмма (исследование мегакариоцитарного ростка)

Оценка коагуляционного звена гемостаза

Факторы свертывания:
I - фибриноген
II – протромбин, IIa- тромбин
III – тканевой тромбопластин
IV – ионизированный кальций
V - проакцелерин
VI - акцелерин
VII – проконвертин (антифибринолизин)
VIII – антигемофильный глобулин А, фактор Виллебранда
IX – фактор Кристмаса (антигемофильный глобулин В, плазменный тромбопластин)
X – фактор Стюарта-Прауэр
XI – антигемофильный глобулин С (плазменный предшественник тромбопластина)
XII – фактор Хагемана (инициатор внутрисосудистой коагуляции)
XIII – фактор Лаки-Лоранда (фибринолизирующий)

- *Оценка 1 фазы свертывания (образования протромбиназы)*

- Время свертывания крови (8-12 минут по Ли-Уайту)
- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

Увеличение АЧТВ при: дефиците факторов свертывания XII, XI, IX, VIII, X, V, протромбина, фибриногена, применении гепарина

- Определение активности V, VII, VIII, IX, X, XI, XII факторов
- Аутокоагуляционный тест (исследование времени рекальцификации плазмы при добавлении аутогемолизата)

- *Оценка 2 фазы (образования тромбина)*

- Протромбиновое (тромбопластиновое время) – время свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении к ней тканевого тромбопластина
-Протромбиновый индекс (ПВ контрольной плазмы/ПВ больного х 100%
-МНО (международное нормализованное отношение) ПВ больного/ПВ контроля

Увеличение ПВ при: гипофибриногенемии, гипопротромбинемии, врожденном или приобретенном дефиците VII, V, X факторов, нарушении белково-синтетической функции печени, дефиците витамина К, ДВС-синдроме , приеме лекарственных препаратов (антикоагулянтов, анаболических стероидов, аспирина, метотрексата, хинидина, тиазидовых диуретиков)

- *Оценка 3 фазы (образование фибрина)*

- Фибриноген в плазме
-Тромбиновое время – время, необходимое для образования сгустка фибрина в плазме при добавлении к ней тромбина

Увеличение ТВ при: афибриногенемии, применение гепарина

-Активность XIII фактора

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

I этап – анализ анамнестических данных:

-срок (возраст) наступления геморрагического синдрома
-пол пациента (80% врожденных коагулопатий – у мужчин, тромбоцитопатии, вазопатии – чаще у женщин)
-наследственность (гемофилия, болезнь Виллебранда, дефицит альфа1-антитрипсина, афибриногенемия, дефицит факторов свертывания, болезнь Рандю-Ослера, синдром Элерса-Данло и др.)
-анализ сопутствующей патологии (исключение заболеваний крови, печени, почек, инфекционно-токсических состояний, местного патологического процесса: поражение десен, гениталий, ЖКТ, слизистой носа, легких)
-лекарственный анамнез
-указание на длительные и обильные кровотечения при порезах, удалении зубов, во время или после операций, отсроченные кровотечения с образованием гематом (при коагулопатиях), длительное заживление ран (при дефиците фибриногена, XIII фактора)

II этап – анализ данных физикального осмотра

-Определение типа кровоточивости, локализации, уточнить наличие кровоизлияний в мышцы, слизистые, суставы.

-Тщательное исследование лимфатических узлов, костно-суставной системы, печени, селезенки.

-Проба щипка, жгута.

III этап – анализ лабораторных данных

Первичные скрининговые тесты

ПВ	*АЧТВ*	*Тромбоциты*	*Дифференциальный диагноз*
↑	N	N	Дефицит VII фактора (заболевания печени, дефицит витамина К, лечение варфарином), реже – при ДВС-синдроме, дисфибриногенемии
N	↑	N	Дефицит VIII, IX, XI, XII факторов, болезнь Виллебранда, лечение гепарином, АФЛ-синдром
↑	↑	N	Дефицит витамина К, болезни печени, лечение варфарином, гепарином, реже – дефицит X, V факторов, протромбина, фибриногена, ДВС-синдром
↑	↑	↓	ДВС-синдром, болезни печени, тромбоцитопения, индуцированная гепарином
N	N	↓	Недостаточная продукция тромбоцитов, повышенное разрушение тромбоцитов, гиперспленизм, гемодилюция, миелопролиферативные синдромы
N	N	N	Болезнь Виллебранда, качественные нарушения тромбоцитов, умеренный дефицит XIII, VIII, IX, XI факторов, дисфибриногенемия, нарушения фибринолиза, сосудистые поражения

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- *При гемофилии* – заместительная терапия (свежезамороженная плазма, криопреципитат, концентрат человеческих факторов VII, VIII и IX, протромбинового комплекса)
- *При аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре* – стероидные гормоны, спленэктомия, иммунодепрессанты (имуран, циклофосфан, винкристин), при кровотечении – андроксон, АКК, гемостатическая губка, переливание отмытых эритроцитов
- *При геморрагическом васкулите* – гепарин, весел Дуэ Ф, криоплазмаферез, стероидные гормоны.
- *При ДВС-синдроме* – лечение основного заболевания (сепсиса, шока и т.д.), свежезамороженная плазма 300-400 мл каждые 3-6 часов,

совместно с гепарином 5000ЕД, реополиглюкин, кортикостероиды, тиклопидин (антиагрегант) 250 мг 3-4 раза в день.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (ТП)

Группа заболеваний, при которых снижено число тромбоцитов менее 150.
Угроза тяжелых геморрагий при снижении тромбоцитов менее 30.

Этиология

Врожденные тромбоцитопении (редко)
Приобретенные:
-*пониженное тробоцитообразование* (лейкозы, лучевая болезнь, гипоплазия костного мозга, болезнь Гоше)
-*повышенное разрушение тромбоцитов* (первичные и вторичные иммунные ТП при лимфопролиферативных заболеваниях, опухолях, СКВ, РА, ВЗК, АИТ, АИГ, ВИЧ-инфекции, приеме лекарств, гиперспленизм при ПГ)
-*повышенное потребление тромбоцитов* (ДВС-синдром, болезнь Мошковица, гемолитико-уремический синдром)
В 47% - *идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура*.

Клиника:

- Часто дебютирует после ОРЗ, вакцинации, тяжелых нагрузок, приема лекарств (салицилаты, НПВС, сульфаниламиды, а/б, соли золота, гипотиазид, дигоксин). Существует наследственная предрасположенность.
- Петехиально-пятнистый тип кровоточивости, носовые, реже десневые, желудочно-кишечные, почечные, маточные кровотечения, а также ранние кровотечения (сразу после травмирования), длительно купирующиеся.

Возможны геморрагии в полости рта, коньюктивах, сетчатке, редко –в головном мозге.
- Положительная проба жгута и щипка.

Лабораторная диагностика:

-Клинический анализ крови: тромбоцитопения менее 100 (тромбоциты увеличены в размерах, бедны зернистостью), возможна постгеморрагическая анемия.
-Удлинение времени кровотечения, укорочение продолжительности жизни тромбоцитов.
-Повышен уровень IgG на поверхности тромбоцитов (по методу Диксона).
-Миелограмма – нормальное или повышенное количество мегакариоцитов.

Дифференциальная диагностика: острый лейкоз, В12-дефицитная анемия

Лечение:

-*Общие рекомендации* - режим, гипоаллергенная диета, санация очагов инфекции, отмена аспирина, НПВС
-*Гемостатическая терапия* – аминокапроновая кислота 5% (внутрь, в/в, местно), дицинон (этамзилат) внутрь, в/м; андроксон в/м, местно, гемостатическая губка, фитотерапия (крапива, тысячелистник, зверобой, листья земляники, шиповни, подорожник), тромбоцитарная взвесь.
-*Гормональная терапия* – при выраженных клинических признаках: преднизолон 1,5-2 мг/кг 1-2 месяца, пульс-терапия
-*Спленэктомия*