

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА

Терапии ИПО

Рецензия ДМН, профессора кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны на реферат ординатора второго года обучения специальности Терапии Передельской Алины Владимировны по теме: Геморрагические и тромбогеморрагические заболевания.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора второго года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

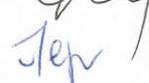
Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 03.07.2019

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра терапии ИПО

РЕФЕРАТ

На тему:

«Геморрагические и тромбогеморрагические заболевания»

Выполнил: ординатор 2 года

кафедры терапии ИПО

Передельская А.В.

Проверил: ДМН, профессор

Грищенко Е.Г.

Красноярск

2019

Оглавление

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ.....	3
3. ТРОМБОЦИТОПЕНИИ.....	3
4. ТРОМБОЦИТОПАТИИ.....	6
5. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА.....	8
6. ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА.....	16
7. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ....	20
8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	21

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшее место расстройств гемостаза в общей патологии человека определяется не только высокой частотой, разнообразием и потенциально очень высокой опасностью геморрагических и тромбогеморрагических заболеваний и синдромов, но еще и тем, что эти процессы являются существенным звеном патогенеза чрезвычайно большего числа других заболеваний - инфекционно-септических, иммунных, сердечно-сосудистых, неопластических, значительной части акушерской патологии, болезней новорожденных.

Приведенный, далеко неполный, перечень заболеваний и патологических процессов демонстрирует общемедицинское значение проблем патологии гемостаза, в связи с чем, умение ориентироваться в этих проблемах необходимо врачам всех клинических специальностей.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы - это клинико-гематологический синдром, характеризующийся кровоточивостью.

Классификация геморрагических диатезов основана на нарушении одного из звеньев системы гемостаза: коагуляционного, тромбоцитарного и сосудистого гемостаза.

Согласно этому все геморрагические диатезы подразделяются на три основные группы:

1. Нарушения коагуляционного гемостаза или коагулопатии.
2. Количественные и качественные изменения системы тромбоцитопатии.
3. Нарушение сосудистого звена системы гемостаза или вазопатии.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопении - группа заболеваний, при которых количество тромбоцитов ниже существующей нормы - $150 \cdot 10^9$ /л. Они могут быть обусловлены:

1. Нарушенным разрушением Тр.
2. Повышенным потреблением Тр.
3. Недостаточным образованием Тр.

Повышенное разрушение наиболее частая причина тромбоцитопений.

Кроме того, выделяют:

1. Наследственные тромбоцитопении. Основная их масса - это тромбоцитопатии, т.е. нарушение функциональных свойств Тр. Редко наследственные тромбоцитопении являются истинными тромбоцитопениями, связанными с нарушением активности ферментов гликолиза или цикла Кребса, или нарушением образования тромбопоэтинов.

2. Преобретенные тромбоцитопении:

- иммунные;

- обусловленные механической травмой Тр.(гемангиомы, оплениомегалии и др.);
- угнетение пролиферации клеток костного мозга (при апластических анемиях, химических и радиационных повреждениях костного мозга);
- замещение костного мозга опухолевой тканью.
- соматической мутацией (болезнь Миркиафавы-Микели);
- повышенным потреблением Тр. (ДВС-синдром, тромбозы);
- недостаток витамина В12 и фолиевой кислоты.

ИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

1. Аллоиммунные. 2. Трансиммунные. 3. Гетероиммунные. 4. Аутоиммунные.

Иммунные тромбоцитопении встречаются наиболее часто, причем у детей чаще гетероиммунные, у взрослых аутоиммунные.

В зависимости от направленности антител иммунные тромбоцитопении делятся:

- 1) с антителами против антигенов тромбоцитов,
- 2) против антигена мегакариоцитов,
- 3) против антигена общего предшественника тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Аутоиммунные тромбоцитопении подразделяются на:

1. Идиопатические.
2. Симптоматические.

АУТОИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

В основе патогенеза аутоиммунной тромбоцитопении лежит резкое укорочение продолжительности жизни клеток до нескольких часов вместо 7-10 дней. Доказано, что в большинстве случаев тромбоцитопенической пурпуры количество тромбоцитов, образующихся в единицу времени значительно увеличивается по сравнению с нормой - от 2 до 6 раз. Количество дееспособных мегакариоцитов также увеличено. И только при резком увеличении количества антитромбоцитарных антител или когда антитела направлены против мегакариоцитов, возможно снижение количества дееспособных мегакариоцитов.

Антитела при иммунных тромбоцитопениях как правило бывают неполными, они фиксируются, способствуют их гибели, но не вызывают агглютинации.

Было установлено, что основным местом выработки антител является селезенка.

В настоящее время наиболее вероятным считается мнение, согласно которому в основе патологического процесса большинства форм аутоиммунных тромбоцитопений лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену.

Сейчас принято считать, что толерантность к собственным антигенам создается в эмбриональном периоде. Причем толерантность можно вызывать воздействием либо малых либо очень больших доз антигена. По всей вероятности, срыв иммунологической толерантности возможен лишь в тех случаях, когда она связана с воздействием малых доз толерогена.

Возможно, что развитие аутоиммунной тромбоцитопении в какой-то мере обусловлено и генетическим дефектом функции Т-супрессоров.

При гематологическом исследовании в крови отмечается снижение числа тромбоцитов (иногда вплоть до полного их исчезновения). Но говорить о каком-то критическом уровне снижения Тр., при котором развивается геморрагический диатез, нельзя. В тех случаях когда количество Тр. превышает $50 \cdot 10^9$ /л, геморрагический диатез наблюдается редко.

Изменяется морфометрия Тр.: появление больших форм клеток, малозернистых "голубых" Тр., отмечается их пойкилоцитоз.

Содержание Зр. и Нв может быть нормальным или наблюдается постгеморрагическая анемия. Количество лейкоцитов либо нормальное либо повышенное. Часто отмечается эозинофилия. Может встречаться и панцитопения. Она связана с образованием антител к общему предшественнику всех трех ростков.

В костном мозге у большинства больных отмечается увеличение числа мегакариоцитов с преобладанием молодых форм, но в отличии от нормы вокруг них редко видны Тр.

ГЕТЕРОИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

При них антитела вырабатываются против чужого антигена, фиксированного на поверхности Тр., например лекарства или вируса, а также имеет место изменение антигенной структуры Тр, например под влиянием вирусного воздействием.

ИЗОИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Может наблюдаться у новорожденного в связи с несовместимостью по тромбоцитарным антигенам между матерью и ребенком, и в отличии от гемолитической анемии может развиваться как после первой, так и после второй беременности.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Этот термин используется для общего обозначения всех нарушений гемостаз, обусловленных качественной неполноценностью или дисфункцией кровяных пластинок.

Тромбоцитопатии подразделяются на:

1. Наследственные.
2. Преобретенные (симптоматические).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ ФОРМЫ

А. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

1. Связанные с мембранными аномалиями (все варианты тромбостений Гланцмана, эссенциальная атромбия и т.д.).

2. Внутриклеточные аномалии:

а) болезни недостаточного пула хранения:

- дефицит плотных (безбелковых) гранул (ТАР-синдром и др.)
- дефицит альфа-гранул (белковых) - синдром серых Тр.

б) нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов:

- дефицит циклооксигеназы;
- дефицит тромбоксан-синтетазы;
- другие патогенетические формы.

3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (аномалия Вискотта-Олдрич и др.).

4. Дисфункции плазменного генеза: - дефицит и аномалии фактора Виллебранда,

- афибриногенемия,
- другие плазменные нарушения.

5. Нарушения взаимодействия с коллагеном и субэндотелием:

а) плазменного генеза - болезнь Виллебранда,

б) аномалии коллагена - болезнь Элерса-Данло и другие мезенхимальные дисплазии.

Б. ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ:

1. Формы с преимущественным нарушением агрегационной функции (дизагрегация) с сохранением реакции высвобождения:

- а) с развернутым нарушением агрегационной функции
- б) парцельные дизагрегационные тромбоцитопатии

2. Формы с нарушением реакции высвобождения и отсутствием второй волны агрегации - аспириноподобный синдром и т.д.

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

а) с недостатком плотных телец 1 тип и их компонентов - АДФ, серотонина, адреналина;

б) с недостатком плотных телец 2 типа (альфа-гранул) и их компонентов - фактора 4 и его носителя, бета-тромбоглобулина, ростового фактора

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

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

6. Сложные аномалии и дисфункции Тр., сочетающихся с другими генетическими дефектами.

7. Недостаточно идентифицированные формы.

ПРЕОБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

1. При гемобластозах

- дезагрегационные гиперрегенераторные;

- формы потребления;

- смешанные.

2. При В12-дефицитной анемии.

3. При уремии.

4. При ДВС-синдроме и активации фибробластога.

5. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени.

6. При макро- и парапротеинемиях.

7. При С-авитаминозах.

8. При гормональных нарушениях.

9. Лекарственные и токсигенные.

10. При лучевой болезни.

11. При массивных гемотрансфузиях, инфузиях реополиглокина.

12. Больших тромбозах и гигантских ангиомах.

Очень часто тромбоцитопатия сочетается с тромбоцитопенией и трудно решить, что в этих случаях является ведущим. При решении этого вопроса принято руководствоваться следующими положениями:

1) к патиям относят те формы, при которых выявляются стабильные функциональные, морфологические и биохимические нарушения Тр., не исчезающие при нормализации количественных показателей.

2) для патии характерно несоответствие между выраженностью геморрагического синдрома и степенью тромбоцитопении.

3) генетически обусловленные формы патологии в подавляющем большинстве случаев относятся к патиям, особенно если они сочетаются с другими наследственными дефектами.

4) если качественный Тр. непостоянен и ослабляется или исчезает после ликвидации тромбоцитопении, такую патию следует считать вторичной.

5) все дисфункции Тр., выявляющиеся при иммунных тромбоцитопениях, рассматриваются как вторичные нарушения.

ТРОМБОСТЕНИЯ ГЛАЦМАНА

Основополагающая роль в происхождении тромбоцитостении Глацмана играет отсутствие в мембране тромбоцитов комплекса гликопротеинов 11б и 11а, необходимых для взаимодействия этих клеток со стимуляторами агрегации и фиброгеном.

ПРИБРЕТЕННЫЕ (СИМПТОМОТИЧЕСКИЕ) ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Большинство приобретенных форм патологии Тр. отличается сложностью генеза и вследствие этого большей недостаточностью функциональных нарушений. Потому при одних и тех же заболеваниях и даже у одних и тех же больных в разные периоды болезни часто наблюдается мозаичность лабораторных признаков неоднотипные сдвиги адгезивно-агрегационных, коагуляционных и ретикулярных свойств кровяных пластинок. Исключение составляют лишь некоторые примитивные лекарственные и токсические формы, которые, подобно наследственным аномалиям Тр., имеют четкую и стабильную функциональную маркировку.

Так при В12-дефицитной анемии отмечается не только гипогенеративная тромбоцитопения, но и качественные изменения Тр., а именно, нарушение второй фазы агрегации (при воздействии коллагеном, АДФ и адреналином).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

В эту группу включают все генетически обусловленные нарушения в системе свертывания крови, связанные с дефицитом или молекулярными аномалиями плазменных факторов свертывания и участвующих в этом процессе компонентов калликреин-кининовой системы.

Сравнительно недавно заболевания, связанные с дефицитом факторов свертывания, обозначались как геморрагические диатезы коагуляционного генеза. Однако это оказалось неправильным, поскольку значительная часть нарушений свертываемости крови протекает без геморрагических явлений едва заметной кровоточивостью.

Группировка данной группы заболеваний еще более осложняется тем, что ряд наследственных коагуляционных дефектов протекает с склонностью не к кровотечениям, а тромбозам, причем в их число входят не только дефицит основных физиологических антикоагулянтов, что вполне привычно и естественно, но и ряд форм дефицита прокоагулянтов, вследствие чего при них склонность к тромбозам сочетается не с повышением, а со снижением свертываемости крови. Например, дисфибриногемии.

С клинической точки зрения наследственные коагуляции можно подразделять на:

1) часто встречающиеся (доминирующие);

2) редкие формы (их доля 2-3%), 3) крайне редкие. Так, среди коагулопатий, протекающих с понижением свертываемости крови, около 96% приходится на три заболевания - гемофилию А (68-78%), болезнь Виллебранда (9-18%) и гемофилию В (6-13%).

Аналогичная картина выявляется при анализе частоты дефицита первичных физиологических антикоагулянтов - более 90% приходится на дефицит антитромбин 111.

ГЕМОФИЛИЯ. Это наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез коагуляционного генеза принадлежит к группе заболеваний, обусловленных дефицитом или молекулярными аномалиями фактора УШ.

КОМПОНЕНТЫ ФАКТОРА УШ Прокоагулянтная часть УШ: К - обладает антигемофильной активностью взаимодействует с фактором IX, слабоантиген.

Антигенный маркер УШ: К - УШ:КАг - взаимодействует с иммунными ингибиторами фактора УШ: К

Фактор Виллинберга УШ:ФВ - Контролирует время кровотечения, участвует в адгезии тромбоцитов и в их ристомицин-агрегации, влияет на активность фактора УШ:К в мультимерах.

Антигенный белок, связанный с УШ:ФВ УШ:РАг - основной антиген комплекса, тесно связанный с фактором Виллинберга и вместе с ним продуцируемый в эндотелие.

Гемофилия А - геморрагический диатез, обусловленный наследственным дефицитом или наследственной молекулярной аномалией прокоагулянтной части фактора УШ.

Локализующиеся в X-хромосоме ген гемофилии рецессивен, в связи с чем женщины-кондукторы этого заболевания, имеющие вторую нормальную X-хромосому, как правило не страдают кровоточивостью, но активность фактор УШ у них снижена в среднем в 2 раза по сравнению с нормой. Нормальный уровень фактора УШ варьирует в пределах 60-250%, следовательно у женщин-кондукторов уровень фактора УШ может колебаться в пределах 30-125%. В действительности у некоторых женщин выявляется еще более низкий уровень активности фактор УШ (до 11-20%), и в этих случаях может наблюдаться кровоточивость при травмах. операциях и во время родов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гемофилия может быть связана с порезом синтеза фактора VIII: К, и в этих случаях антиген этого компонента не определяется либо имеется полное соответствие между уровнем антигена и активностью этого фактора. Такая форма гемофилии обозначается как А-. В других случаях антиген фактора VIII:К намного превышает его активность, что говорит о наличии в циркуляции аномального антигемофильного глобулина (гемофилия А+). Причем, 90-92% больных гемофилией страдают антигеннегативным ее вариантом А- и лишь 8-12% - антигенпозитивным А.

Тяжесть геморрагических проявлений при гемофилии А Строго связана со степенью дефицита фактор VIII в плазме, уровень которого в отдельных гемофилических семьях генетически строго запрограммирован. Так, например, в семьях с тяжелой формой гемофилии уровень дефицитного фактора у всех больных ниже 2%, тогда как в семьях с легкой формой болезни он составляет 5-8%.

Четкая связь часты и тяжести геморрагий от уровня в плазме дефицитного фактора свертывания нарушается лишь посттравматическими и послеоперационными кровотечениями, которые бывают очень обильными и даже смертельными не только при тяжелой, но и при легких формах болезни. При уровне фактора VIII:К 60-200% уровень эффективности гемостаза нормальный, 20-50% - имеется тенденция к кровотечениям при крупных травмах, при 5-20% - уменьшение гемартрозы и спонтанные кровоизлияния, сильные кровотечения после небольших повреждений и операциях, при 0-2% - тяжелая гемофилия, гемартрозы, глубокие гематомы, кровоподтеки.

На основании этих данных в клинической практике гемофилии подразделяют на следующие группы:

- 1) с уровнем фактор VIII от 0 до 1% - крайне тяжелая форма;
- 2) с уровнем фактор от 1 до 2% - тяжелая форма; 3) с уровнем фактора от 2 до 5% - форма средней тяжести;
- 4) с уровнем фактора выше 5% - легкая форма, но с возможностью возникновения тяжелых и даже смертельных кровотечений при травмах и хирургических вмешательствах.

При гемофилии отмечается отличная возрастная эволюция разных симптомов болезни. У большинства больных гемофилией при рождении и в первый год жизни существенных геморрагических проявлений нет, в связи с чем заболевание часто распознается лишь на 2-3 году жизни.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

В настоящее время установлено, что болезнь Виллебранда - не одно заболевание, а группа родственных по патогенезу геморрагических диатезов, обусловленных либо нарушением синтеза, либо качественными аномалиями или неправильным распределением аутомомных компонентов фактора VIII:ФВ и связанного с ним антигена - VIII:РАг.

При болезни Виллебранда первого типа (классическая форма) резко нарушен синтез этого фактора и связанного с ним антигена в эндотелие сосудистой стенки, снижено содержание всех компонентов фактора УШ в плазме и тромбоцитах.

Вместе с тем настоящее время выявлено большое число других разновидностей болезни Виллебранда. Общей закономерностью является то, что функциональная активность фактора Виллебранда зависит от полимерной структуры комплекса фактора УШ. Наиболее высока эта активность при триплетном и квадратном строении данного надмолекулярного комплекса. По мере же уменьшения или, наоборот, чрезмерного увеличения размеров комплекса активность фактора Виллебранда снижается. При этом по разному нарушается взаимодействие фактора Виллебранда с Тр. и ристомидином, а также взаимодействие Тр. с сосудистой стенкой, что создает при всех вариантах этой патологии весьма пеструю картину гемостатических и функциональных нарушений.

Имеются данные, что причиной этого нарушения часто является дефект в углеводной части молекулы фактора Вилебранда, о чем говорит нередко выявляемое у больных снижение содержания галактозы в комплексе фактора УШ. Нарушение полимеризации может быть связано с посттрансляционным дефектом вследствие дефицита полимеразы или глюкозил-трансферазы, с нарушением аминокислотной последовательности в молекулах УШ: ФВ или УШ:РАг.

Тип II болезни характеризуются нарушением гемостаза вследствие резкого снижения образования и содержания в крови функционально наиболее активных больших мультимеров фактора УШ:ФВ; приобретают малые комплексы этого фактора с очень низкой гемостатической активностью. При этом различают два варианта болезни Виллебранда II типа.

При подтипе IIА имеется парез образования больших мультимеров и небольшое их содержание как в плазме, так и на поверхности и в гранулах Тр., в связи с чем очень резко ослаблены все функциональные свойства комплекса фактора УШ (лишь активность УШ:К не всегда снижена).

Подтип IIВ характеризуется резко сниженным содержанием крупных молекул только в плазме, тогда как в Тр. и на их поверхности такие мультимеры обнаруживаются в нормальном или даже повышенном количестве, в связи с чем ристомидин-агрегация Тр. при этой форме болезни не снижена, а повышена. В основе этой патологии лежит аномальность крупных мультимеров факторов УШ:ФВ, в результате которой они определяют большое сродство к рецепторам Тр. (гликопротеину Ib).

Существуют и малоизученные и редко встречающиеся болезни Виллебранда III и IV типов.

Это разнообразие болезни Виллебранда определяется, с одной стороны, сложностью надмолекулярной структуры комплекса УШ фактора и изменчивостью взаимодействия входящих в его состав разных активностей, а с другой - участием субединиц фактора УШ во всех звеньях системы гемостаза

(сосудистом, тромбоцитарном и коагуляционном) и неоднородностью нарушений в каждом из этих звеньев.

Тем не менее ключевыми в патогенезе этих заболеваний являются следующие параметры:

1) нарушение синтеза компонентов фактора VIII или его высвобождения из сосудистого эндотелия,

2) нарушение мультимерной структуры фактора Виллебранда,

3) нарушение взаимодействия фактора Виллебранда с Тр. и распределение его между плазмой и Тр.

4) сцепленность нарушений разных гемостатических функций, тогда как при гемофилии А нарушается лишь изолированно коагуляционная функция фактора VIII,

5) нередкое сочетание с патологией микрососудов и другими дисмезенхимами,

6) аутосомное наследование болезни. В генетическом отношении болезнь Виллебранда также не

однородна. Наряду с наиболее частым аутосомно-доминантным наследованием описывают и аутосомно-рецессивные формы, протекающие у гетерозигот скрыто или бессимптомно, а у гомозигот - очень тяжело.

ГЕМОФИЛИЯ В

Гемофилия В - наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом активности фактора IX (плазменного компонента тромбопластина). Как и гемофилия А, болезнь наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомному типу, но структурный ген фактора IX расположен в другом конце этой хромосомы и никак с геном фактора IX не связан. Мутирует этот ген в 7-10 раз реже, чем ген фактора VIII.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Среди приобретенных коагулопатий преобладают вторичные формы, обусловленные комплексными нарушениями в свертывающей системе крови и, как правило, более сложным патогенезом, чем наследственные геморрагические диатезы. Изолированные формы дефицита отдельных факторов свертывания встречаются лишь в случае специфической иммунной ингибиции факторов свертывания встречаются при приобретенных коагулопатиях редко. Исключение составляют лишь случаи специфической иммунной ингибиции факторов свертывания антителами, а также избирательной их сорбции патологическими гликопротеинами (например, сорбция фактора амилоидом).

Приведем перечень основных клинических ситуаций, при которых наблюдается большинство встречающихся в клинике приобретенных коагулопатий.

1. В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ:

- а) дефицит витамин К-зависимых факторов,
- б) ДВС-синдром,
- в) иммунные тромбоцитопении,
- г) наследственные нарушение гемостаза,
- д) иммунные ингибиторы факторов свертывания (пассаж от матери).

2. ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (включая вирусы) и все виды сепсиса:

- а) ДВС-синдром,
- б) специфический васкулит,
- в) вторичная иммунная тромбоцитопения.

3. ВСЕ ВИДЫ ШОКА, ТЯЖЕЛЫЕ ТРАВМЫ, ТЕРМИНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ - ДВС-СИНДРОМ.

4. ОБТУРАЦИОННАЯ ЖЕЛТУХА:

- а) дефицит витамин К-зависимых факторов,
- б) нарушение синтеза других факторов,
- в) ДВС-синдром.

5. ТЯЖЕЛЫЕ ЭНТЕРОПАТИИ (особенно у детей до 3 лет): дефицит витамин К-зависимых факторов, ДВС-синдром.

6. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ.

7. ОСТРЫЙ ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ.

8. ХИМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА.

9. ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.

10. БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК.

11. СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ.

12. ГЕМОБЛАСТОЗЫ.

13. КОЛЛАГЕНОЗЫ.

14. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ. и т.д.

Несмотря на множество заболеваний, приводящих к развитию приобретенных коагулопатий, можно выделить следующие основные патогенетические варианты:

1. ДВС-синдром.

2. Комплексный дефицит К-витаминзависимых факторов (XII, X, II и IX): без воздействия антикоагулянтов, под влиянием антикоагулянтов непрямого действия.

3. Ингибирование отдельных факторов свертывания специфическими антикоагулянтами.

4. Нарушения при парапротеинемиях и дисглобулинемиях.

5. Изолированная гипергипаринемия и влияние других антикоагулянтов прямого действия.

6. При искусственной активации фибринолиза и дефибринационной.

7. Изолированный приобретенный дефицит факторов свертывания.

МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТЫ

Различают следующие формы микроваскулитов:

1. Специфические инфекционные.
2. Неспецифические септические.
3. Вторичные (симптоматические) при системных иммунных заболеваниях.
4. Вторичные лекарственные формы.
5. Автономные формы, протекающие как самостоятельные заболевания, но в генезе которых существенную роль играют инфекции и иммунные нарушения.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНЕТИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (БОЛЕЗНЬ МОШКОВИЦ).

Тромботическая тромбоцитопенетическая пурпура - одна из форм множественного тромбообразования, характеризующаяся интенсивной агрегацией Тр. и диссеминированной закупоркой мелких артерий и артериол пластинчатыми тромбами, вторичным неиммунным гемолизом, тромбоцитопенией потребления, ишемическим поражением мозга, почек, печени, сердца, и других органов.

ЭТИОЛОГИЯ неизвестна. Гипотезы о вирусах, иммунной и ферментопатической природе болезни пока полностью не подтверждены. Острое фибрильное начало болезни и ее скоротечность заставляет думать об инфекционной природе болезни с преимущественным поражением эндотелия и срывом сосудист-гуморальной стабилизации Тр.

ПАТОГЕНЕЗ

Центральное место в патогенезе тромботической тромбоцитопенетической пурпуры занимают белковые сдвиги, вызывающие массивное пластинчатое тромбообразование. В последующим эти тромбы трансформируются в гиалиновые тромбы, состоящие в основном из компонентов цитоплазмы Тр. и компонентов их гранул, а также бетаI-C-глобулина. Эти белковые депозиты обнаруживаются как в просвете сосудов, так и субэндотелиально. При этом отсутствует сколько-нибудь выраженная воспалительная реакция в зоне тромбирования. Имеются также данные о том, что плазма больных ТТП ингибирует простагландиновую активность и что в ней отсутствует активность, стимулирующая освобождение простагландина из эндотелия в кровь.

Внутрисосудистое свертывание крови, по данным всех исследований, не участвует в запуске болезни и у большинства больных ТТП слабо выражена; там где это свертывание обнаруживается, оно является гепарином и другими способами не прерывает тромботического процесса, прогрессирования болезни и не предупреждает летальный исход.

Гемолиз при ТТП обусловлен мацацией эритроцитов в сосудистом русле в местах тромбообразования.

Патогенез остальных проявлений ТТП связан с ишемизацией органов вследствие множественного тромбообразования в них сосудов.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха) - одно из самых известных врачам и широко распространенных геморрагических заболеваний, относящихся к гиперсенситивным васкулитом, в основе которого лежит асептического воспаления и дезорганизация стенок микрососудов, множественное тромбообразование, поражающее как сосуды кожи, так и сосуды внутренних органов. Чаще встречающихся у детей до 14 лет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.

Этиология неизвестна. Возможна связь со стрептококковой и вирусной инфекцией. Провоцирующими факторами наряду с инфекциями служат прививки, пищевая и лекарственная аллергия, охлаждение, сенсibilизация эндогенными белками и метаболитами. Отмечена связь заболевания с аллергической наследственностью.

В настоящее время доказана принадлежность ГВ к иммунокомплексным заболеваниям, при которых микрососуды подвергаются асептическому воспалению с более или менее глубокой деструкцией стенок, тромбированием и образованием экстравазатов вследствие повреждающего действия циркулирующих низкомолекулярных иммунных комплексов и активированных компонентов системы комплемента.

Комплексы антиген-антитело в эквиволярном их состоянии в плазме преципитируются и элиминируются из циркуляции фагоцитами. Растворимые или циркулирующие комплексы образуются при значительном количественном преобладании антигена над антителами. Именно они и активированный ими комплимент вызывают васкулит с фибриноидным некрозом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, лейкоцитарной инфильтрацией, геморрагиями и дистрофическими изменениями вплоть до некрозов в очагах поражения.

Наряду с указанными основами патогенетическими механизмами при ряде вариантов болезни отмечается более или менее выраженное участие в процессе клеточно-опосредованных иммунных механизмов. Активированные антигеном и иммунными комплексами моноциты и лимфоциты скапливаются в участках поражения, освобождают моноциты, тканевой тромбопластин, лимфокины, лизосомальные ферменты и другие компоненты, в результате чего усиливается дезорганизация сосудистой стенки и локальное тромбообразование, образуются периваскулярные гранулемы.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ

1. Базисная форма болезни Шенлейна-Геноха:

- а) без существенного повышения уровня иммунных комплексов в плазме.
- б) со значительным повышением уровня иммунных комплексов в плазме.

Эти формы иммунокомплексные протекающие преимущественно без тромбоцитопении, выраженного гемолиза, ревматоидного фактора, выраженной лейкокластической реакции и некрозов.

2. Некротическая форма. То же самое + выраженная лейкокластическая реакция с некрозами в местах кожных высыпаний.

3. Формы с криоглобулинемией и (или) моноклоновой парапротеинемией:

- с холодовой крапивницей и отеками,
- без холодовой крапивницы и без отеков,

- вторичные формы при лимфомах, лимфогрануломатозе, миеломной болезни, лимфолейкозе и других опухолях, а также при системных заболеваниях. Характеризуется преимущественно высоким уровнем иммуноглобулина М, криоглобулинами в сыворотке крови, синдромом Рейно и др.

4. Смешанные варианты.

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА СОСУДИСТОГО И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

Эта группа заболеваний подразделяется на:

А. Врожденные (наследственные) геморрагические ангио- и гематомезенхимальные дисплазии:

1. Соответственно геморрагические ангиодисплазии (например, телеангиэктозия или болезнь Рендю-Ослера).

2. Гемангеомы, особенно протекающие с тромбоцитами и коагуляционными нарушениями (микроангиоматозы с тромбоцитопенией).

3. Формы с наследственной неполноценностью соединительной ткани, часто сочетающиеся с дисфункцией Тр., дефицитом фактор Виллебранда и другими нарушениями гемостаза (синдром Марфана).

4. Комбинирование в разных сочетаниях аномалии, входящие в перечисленные выше группы.

Все разнообразные виды патологии объединяет общность основной врожденной патологии - неполноценность неправильное развитие соединительной ткани, в том числе субэндотелия сосудов, а также неполноценностью кроветворения и иммунитета. Б. Приобретенные сосудистые пурпуры:

- 1. Идиопатические.
- 2. Застойные и отростатические.
- 3. Атрофические и дистрофические.
- 4. Неврогенные и механические.
- 5. Прочие формы.

В эту форму весьма неоднородную и во многом мало изученную группу геморрагий включается все те приобретенные (вторичные), преимущественно кожные формы кровоточивости, которые связаны с экзо- или эндогенными поражениями кровеносных сосудов или поддерживающей их соединительной ткани и протекают без существенных общих нарушений тромбоцитарного гемостаза, при котором существенно нарушается агрегационная функция пластинок.

ДВС-СИНДРОМ

Термином "ДВС-синдром" обозначается неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, образованием в нем тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и др.), образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, что приводит к развитию тромбгеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и другими метаболитами и нередко к возникновению вторичных профузий кровотечений.

При ДВС-синдроме организм испытывает тяжелейшую двойную поломку:

- 1) повсеместное внутрисосудистое свертывание крови с неконтролируемыми микроциркуляциями в органах.
- 2) последующее истощение гемостаза с неконтролируемыми кровотечениями.

Причиной гибели больных может стать как первое, так и второе нарушение.

ЭТИОЛОГИЯ.

Тяжесть, распространенность и темпы развития ДВС-синдрома варьирует в очень больших пределах - от молниеносных смертельных форм до летальных, затяжных, от всеобщего свертывания в циркуляции до регионарных и органных тромбгеморрагий.

Чаще всего возникновение ДВС-синдром обуславливают следующие патологические процессы и воздействия:

1. Инфекции, особенно генерализованные, и септические состояния.
2. Все виды шока - травматический, геморрагический, ожоговый, анафилактический, кардиогенный, септический и др.
3. Травматические хирургические вмешательства (особенно при злокачественных новообразованиях, операциях на паринхиматозных органах, использовании аппарата искусственного кровообращения, при внутрисосудистых вмешательствах).
4. Все терминальные состояния, остановка сердца с реанимационными мероприятиями.

5. Острый внутрисосудистый гемолиз и цитолиз. 6. Акушерская патология - преждевременная отслойка плаценты или ручное ее отделение, предлежание плаценты, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода (в 25-35% случаев).

7. Опухоли, особенно гемобласты. При острых лейкозах этот синдром развивается на ранних стадиях болезни у 33-45% больных, а при промиелоцитарном - у подавляющего большинства больных.

8. Деструктивные процессы в печени, почках, особенно протекающие с выраженным гемолизом.

10. Иммунные и иммунокомплексные болезни. 11. Аллергические реакции лекарственного и иного генеза. 12. Гемалитико-уремический синдром. 13. Болезнь Мошковиц (в 20-25% случаев). 14. Обильные кровотечения. 15. Массивные гемотрансфузии и реинфузии крови. 16. Отравление гемокоагулирующими змеиными ядами. 17. Затяжная гипоксия (в том числе длительная искусственная вентиляция легких). и др.

ПАТОГЕНЕЗ.

Несмотря на большое разнообразие причинных факторов, в основе большинства форм ДВС-синдрома лежат следующие механизмы:

1) активация свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза эндогенными факторами - тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови, лейкоцитарными протеазами, поврежденным эндотелием.

2) активирующее воздействие на те же звенья системы гемостаз экзогенных факторов - бактерий, вирусов, рикетский, трансфузионных и лекарственных препаратов, околоплодных вод, змеиных ядов и т.д.

3) неполноценность или системное поражение сосудистого эндотелия, снижение его антитромбического потенциала,

4) рассеянное внутрисосудистое свертывание крови и агрегация Тр. и Эр. с образованием множества микросгустков и блокадой ими кровообращения в органах,

5) глубокие дистрофические деструктивные нарушения в органах-мишенях, ослабление и выпадение их функции.

6) глубокие циркуляторные нарушения (в том числе при обильной кровопотери); гипоксия тканей, гемокоагулянтный шок, ацидоз, нарушения микроциркуляции, связанные с утратой организма способности к физиологической капиллярной гемодилуции (сладж-синдром), реже - с полиглобулией, тромбоцитемией, синдромом повышенной вязкости плазмы.

7) коагулопатия потребления (вплоть до полной несвертываемости крови) с истощением противосвертывающих механизмов (дефицит антитромбина III и протеина С), компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой систем (вслед за их интенсивной активацией), резкое повышение антиплазминовой активности.

8) вторичная тяжелая эндогенная интоксикация продуктами протеолиза и деструкция тканей (в острых случаях эндогенный токсический шок).

В патогенезе ДВС-синдрома центральное место занимает образование в сосудистом русле тромбина (тромбинемия) и истощение как гемакоагуляционного потенциала, так и механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов.

При подавляющем большинстве форм ДВС-синдрома главным инициатором процесса свертывания является тканевой тромбопластин. В комплексе с УИ фактором он активирует фактор X как по внешнему, так и по внутреннему механизму.

При ряде видов ДВС-синдрома важна пусковая роль не только тканевого тромбопластина, но и контактной активации процесса свертывания (при экстракорпоральном кровообращении, гемодиализе, искусственных клапанах сердца и т.д.).

Намного более значим учет степени участия Тр. и Эр. в формировании ДВС-синдрома. Агрегация Тр. и вовлечение их в тромбообразование - обязательный компонент патогенеза ДВС-синдрома. Эр. при ДВС-синдроме подвергают как макро-, так и микротравматизации, вследствие чего их жизнь в циркуляции укорачивается и возникает симптомокомплекс внутрисосудистого гемолиза. Его патогенетическое значение очень велико, поскольку он сам по себе активирует свертывание крови и в результате освобождения большого количества АДФ и других агентов вызывает агрегацию Тр.

Важнейшая патогенетическая особенность ДВС-синдрома - активация не только системы свертывания крови, но и других протеолитических систем - фибринолитической, калликреин-кининовой, комплемента. В следствии этого сложилось представление о ДВС-синдроме как о "гуморальном протеазном взрыве", в результате которого кровяное русло больного наполняется большим количеством продуктов белкового распада.

В процессе развития ДВС-синдрома неуклонно прогрессирует снижение уровня в плазме основных физиологических антикоагулянтов - антитромбина III и протеина С. Аналогично расходуются и комплементы фибринолитической системы.

В процессе развития ДВС-синдрома формируются растворимые комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном, ранними продуктами деградации фибрина и фибринонективном, что лимитирует внутрисосудистое свертывание, обеспечивает лизис еще не свернувшихся фибриновых комплексов.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ при ДВС обусловлен как нарушением свертывания крови, так и нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза - повреждением сосудистой стенки и развитием тромбоцитопении-тромбоцитопатии.

СТАДИИ ДВС-СИНДРОМА В отечественной литературе в разных вариантах обычно используется следующая классификация стадий ДВС-синдрома:

Стадия I - гипокоагуляция и агрегация тромбоцитов.

Стадия II - переходная с нарастающей коагулопатией и

тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах.

Стадия III - глубокая гипокоагуляция (вплоть до полной несвертываемости крови).

Стадия IV - восстановительная (или при неблагоприятном течении фаза исхода и осложнений).

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА И ЕГО ПАТОЛОГИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Проведенная в последние годы ревизия данных о состоянии системы гемостаза новорожденных позволила установить следующее:

1. В раннем постнатальном периоде имеется физиологическое снижение как уровня факторов свертывания (II, VII, IX, X, XI, и XII), так и физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и др.), а также основных компонентов фибринолиза и калликреин-кининовой системы. Нельзя говорить, что система гемостаза у новорожденного "несбалансирована". Эта система уравновешена, но на более низком уровне, чем у детей более старшего возраста и у взрослых. Так, например, отмечается примерно одинаковое снижение (до 4-60% как К-витамин зависимых факторов свертывания, так и антитромбина III и др. Предполагается что снижение активности системы гемостаза является защитным механизмом, так как у ребенка неизбежна активация системы при рождении и в ранний постродовой период.

2. Недоношенность приводит к более выраженному снижению уровней как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, вследствие чего у этих детей существенно возрастает риск как геморрагических, так и тромбических осложнений, но особенно ДВС-синдрома.

3. На состояние системы гемостаза новорожденных значительно влияют сроки перевязки пуповины и первого прикладывания к груди. В частности, ранняя перевязка пуповины до перекачивания крови из плацентарных сосудов в кровоток ребенка приводит к значительно большему снижению К-витаминзависимых факторов свертывания к 3-4 дням жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яновский, Д. Н. Клиническая гематология / Д.Н. Яновский. - М.: Государственное медицинское издательство УССР, 2017. - 539 с.
2. Уиллоуби, М. Детская гематология: моногр. / М. Уиллоуби. - М.: Медицина, 2017. - 672 с.
3. Клиническая гематология. - М.: Медицинское издательство, 2017. - 734 с
4. Даштаянц, Г. А. Клиническая гематология / Г.А. Даштаянц. - М.: Здоров'я, 2016. - 328 с.
5. Кассирский, И. А. Болезни крови и кроветворной системы (Клиническая гематология и цитология) / И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев. - М.: Государственное издательство медицинской литературы, 2016. - 700 с.