

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Реферат

ТЕМА: «Геморрагический синдром и ДВС – синдром»

Выполнила: Ординатор 2-го года
Горчилова Е.Г.

Проверила: Доцент кафедры внутренних болезней
Соловьева И.А.

Красноярск, 2017г

План реферата.

1. Определение и общее представление о геморрагическом синдроме
2. Классификация геморрагического синдрома
3. Общее представление о системе свертывания крови
4. Клинические проявления геморрагического синдрома и типы
кровоточивости
5. Основные виды геморрагических диатезов и их диагностические
критерии
6. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
(ДВС-синдром)
7. Заключение.

Актуальность проблемы.

ДВС-синдром - неспецифический универсальный процесс, осложняющий течение различных заболеваний и являющийся причиной высокой летальности.

Многочисленные фундаментальные работы отечественных и зарубежных авторов посвящены вопросам этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ДВС-синдрома .

Доказано, что ДВС-синдром осложняет и предопределяет прогноз ряда форм акушерской патологии , инфекционно-септических заболеваний , травм, ожогов, оперативных вмешательств и всех критических состояний сопровождающихся синдромом полиорганной недостаточности ДВС-синдром, являясь одной из главных причин полиорганной недостаточности, в значительной степени предопределяет исход болезни, а лечение этого синдрома представляет трудную задачу и далеко не всегда бывает успешным

Геморрагический синдром и ДВС – синдром

Определение и общее представление о геморрагическом синдроме

Геморрагический синдром (ГС) – состояние, характеризующееся временной или постоянной кровоточивостью, т.е. самопроизвольным выходом крови из неповрежденного русла.

Если говорить о нозологических формах, то этот синдром представлен геморрагическими диатезами – это группа заболеваний, различного происхождения, но объединенных признаком кровоточивости.

Различают наследственные (семейные) формы геморрагий с многолетней, начинающейся чаще всего с детского возраста кровоточивостью, и приобретенные формы, в большинстве своем вторичные, симптоматические.

Наследственные формы в первую очередь представлены аномалиями тромбоцитов и продуцирующих их клеток (мегакариоцитов) с нарушениями ангиотрофической и гемостатической функции кровяных пластинок (тромбоцитопатии) со снижением их числа в крови и без него. Вторую большую

группу составляют коагулопатии, обусловленные нарушением свертывания крови (гемофилии). В третью группу входят геморрагические вазопатии, обусловленные наследственной неполноценностью стенок малых кровеносных сосудов (телеангиэктазия, болезнь Ослера-Рандю). При некоторых геморрагических диатезах имеются нарушения во всех трех звеньях системы гемостаза. Так, при болезни Виллебранда нарушен синтез в эндотелии плазменного белка – фактора Виллебранда, необходимого как для нормального функционирования тромбоцитов, так и для свертывания крови.

Следует отметить, что повышенная кровоточивость снижает устойчивость тканей к механическим внешним воздействиям и инфекциям, ухудшает течение и прогноз многих сопутствующих заболеваний, приводит к тяжелым осложнениям.

В соответствии с классификацией диатезов формулируется и **причинная классификация геморрагического синдрома**

1. Геморрагический синдром вследствие нарушения свертываемости крови – коагулопатии (гемофилия, недостаток протромбина, передозировка антикоагулянтов)
2. Геморрагический синдром вследствие нарушения образования тромбоцитов (болезнь Верльгофа – тромбоцитопеническая пурпура, симптоматические тромбоцитопении, тромбоцитопатии)
3. Вазопатии, т.е. геморрагический синдром вследствие поражения сосудов (геморрагический васкулит – болезнь Шенлейна – Геноха, геморрагические телеангиэктазии – болезнь Рандю – Ослера)

Общее представление о системе свертывания крови

Для того, чтобы разобраться в этиологии и патогенезе геморрагического синдрома, необходимо иметь представление о свертывающей и противосвертывающей системе крови, которая является очень мощной защитной системой организма, и способна обеспечить быстрое продвижение крови по сосудистому руслу и в то же время при необходимости в течение короткого времени остановить кровотечение. Механизм свертывания крови – это довольно сложный

биохимический процесс с участием ряда внутренних и внешних факторов и систем (свертывающая система, противосвертывающая система, фибринолитическая, калликреин – кининовая система) – и в норме, у здорового человека, все эти системы находятся в состоянии равновесия. Это значит, что внутри сосудистого русла кровь имеет достаточно жидкую консистенцию и свободно циркулирует даже по мельчайшим капиллярам. Но стоит нарушиться сосудистой стенке (травма, порез, укол при взятии крови из пальца и т.п.) – тут же включается пусковой механизм и кровь свертывается, тромбируя и закупоривая рану.

“Внешний” механизм запускается поступлением из тканей в плазму “тканевого тромбопластического фактора” – комплекса апопротеина III с фосфолипидом (фактор III). В кровь он поступает из тканей при всех видах травматизации и деструкции эндотелия и при воздействии на макрофаги бактериальных эндотоксинов, иммунных комплексов, компонентов системы комплемента; при интенсивном потоке жидкости из тканей в кровь (шоковые состояния, кровопотеря). Тканевый тромбопластин активирует VII фактор (проконвертин), который и является активатором X фактора.

В лабораторных условиях “внешний” путь имитируется добавлением к рекальцифицированной цитратной плазме тканевого тромбопластина (протромбиновый тест, протромбиновый индекс).

“Внутренний” механизм свертывания крови реализуется без попадания в кровь извне тканевого фактора. Такое свертывание наблюдается, когда кровь, извлеченная из сосудистого русла, сама свертывается в пробирке.

Номенклатура плазменных факторов свертывания крови

Цифровое обозначение	Наиболее употребительные названия	Время полужизни в циркуляции, ч
I	Фибриноген	100–144
II	Протромбин	72–96
III	Тканевый фактор: тканевый тромбопластин, апопротеин III (в нормальных условиях в плазме не обнаруживается)	
IV	Ионы кальция	
V	Ас–глобулин; проакцелерин; лабильный фактор	15–18
VII	Проконвертин; стабильный фактор	3–5
VIII:C	Антигемофильный глобулин (коагулянтная часть комплекса фактора VIII)	8–12
VIII:ФВ	Фактор Виллебранда (взаимодействующий с тромбоцитами компонент фактора VIII)	24–48
IX	Плазменный компонент тромбопластина (РТС–фактор); фактор Кристмаса	18–24
X	Плазменная протромбиназа; фактор Стюарта–Прауэра	24–60
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (РТА–фактор)	40–70
XII	Контактный фактор; фактор Хагемана	48–52
XIII	Фибринстабилизирующий фактор; фибриназа	100–160

NB Шестой фактор (акцелерин) исключен из номенклатуры, так как он является активной формой пятого фактора – проакцелерина, поэтому шестой фактор называют еще фактром Va.

Запуск внутреннего механизма начинается с активации контактного фактора XII (фактор Хагемана), являющегося универсальным активатором всех плазменных протеолитических систем – свертывающей, фибринолитической (плазминовой), калликреин-кининовой, комплемента. Эта активация происходит вследствие контакта крови или плазмы с субэндотелием (коллагеном и другими структурами), с измененными клеточными мембранами и под влиянием ряда протеаз, расщепляющих фактор XII, с адреналином, а вне организма при контакте крови с заряженной чужеродной поверхностью, например стеклом. Степень “контактной” активации зависит от свойств материала, с которым соприкасается кровь, и времени контакта. Силиконирование лабораторной посуды и игл для получения крови, а также использование некоторых видов пластмасс существенно замедляет

контактную активацию этого процесса (это крайне необходимо для работы лаборатории).

Клинические проявления геморрагического синдрома и типы кровоточивости

При распознавании различных видов геморрагий важно учитывать, что одни виды патологии часты, другие – редки, третьи – крайне редки. Из наследственных нарушений гемостаза наиболее часты тромбоцитопатии (в совокупности), гемофилия А, болезнь Виллебранда, гемофилия В, а из сосудистых форм – телеангиэктазия. Среди приобретенных форм преобладают тромбоцитопении, вторичные (симптоматические) тромбоцитопатии, ДВС-синдром, дефицит и ингибция факторов протромбинового комплекса (патология печени, механическая желтуха, передозировка не прямых антикоагулянтов), геморрагический васкулит. В последние годы очень участились нарушения гемостаза лекарственного генеза, связанные с приемом препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов и (или) свертываемость крови, а также имитационные и психогенные формы – синдром Мюнхгаузена, невротическая кровоточивость.

В отличие от анемического синдрома, геморрагические диатезы имеют яркие внешние проявления, и в диагностике заболевания, помимо специфической картины крови (т.е. гематологических изменений), существенное значение имеют характерные клинические проявления.

Наиболее типичным видимым признаком геморрагического синдрома являются небольшие, как правило безболезненные кожные геморрагические пятна – *экхимозы*. Их появление провоцируют даже незначительные механические воздействия, которые у здоровых людей не вызывают никаких изменений: трение воротника, манжет, пояса, браслета, мочалки при мытье, давление манжеты при измерении АД и т.п. Несколько похожее типичное кожное проявление – *петехия* – пятно небольшого размера (1-3 см.) определенной формы, пурпурно-красного цвета, не возвышающееся над поверхностью кожи и не пропадает при надавливании. *Пурпура* – подкожное образование (кровоизлияние) фиолетового или красно-

коричневого цвета, как бы «просвечивающаяся» и поэтому видимая через эпидермис. Еще одно проявление кровоточивости – *телеангиоэктазии* («сосудистые паучки») или ярко красные узелковые высыпания до полусантиметра в диаметре. Признаками геморрагического синдрома могут быть также повышенная кровоточивость десен при чистке зубов; спонтанные рецидивные носовые кровотечения в молодом возрасте, не связанные с артериальной гипертензией; легочные кровотечения без туберкулеза в анамнезе; мено- и метроррагии при отсутствии данных за фибромиому матки или эндометрит; желудочно-кишечные кровотечения вне связи с органическими заболеваниями ЖКТ; микр- и макрогематурии без грубой почечной патологии. Еще одно типичное проявление геморрагии – гемартрозы без травмы и других видимых причин. Более редкими, но наиболее тяжелыми проявлениями геморрагических диатезов могут быть органнeе и полостные кровоизлияния и даже профузные кровотечения с дальнейшими признаками анемизации.

Существенно облегчает диагностический поиск оценка типа и тяжести кровоточивости. Различают следующие пять типов кровоточивости (по З.С. Баркагану, 1975, 1980):

Гематомный с болезненными напряженными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, в крупные суставы (гемартрозы), в брюшину и забрюшинное пространство, почечными кровотечениями, выраженной патологией опорно-двигательного аппарата (сдавление хрящей, костной ткани, магистральных нервов). Также могут быть длительные, анемизирующие кровотечения из мест порезов, ран, после удаления зубов и хирургических вмешательств. Типичен для гемофилии А и В.

Петехиально-пятнистый (синячковый) тип – характеризуется поверхностными кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, кровоподтеками, а также десневыми, носовыми, маточными кровотечениями. Возможны тяжелые кровоизлияния в мозг. Типичен для тромбоцитопений, тромбоцитопатий, болезни

Виллебранда, а также для исключительно редких гипо- и дисфибриногенемий, наследственного дефицита факторов X и II, иногда VII.

Смешанный синячково-гематомный характеризуется сочетанием петехиально-пятнистой кровоточивости с появлением отдельных больших гематом (например, забрюшинных, в стенки кишечника) при отсутствии поражений суставов и костей (в отличие от гематомного типа). Синяки могут быть обширными и болезненными. Такой тип кровоточивости наблюдается при тяжелом дефиците факторов протромбинового комплекса и фактора XIII, болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков, при появлении в крови иммунных ингибиторов факторов VIII и IX.

Васкулитно-пурпурный тип характеризуется кожными геморрагиями в виде пурпуры в некоторых случаях с присоединением нефрита и кишечных кровотечений; наблюдается при тромбоцитопатиях, инфекционных и иммунных васкулитах, легко трансформируется в ДВС-синдром (разграничение представляет большие трудности).

Ангиоматозный тип наблюдается при телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах, характеризуется упорными строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии геморрагиями.

Основные принципы общей диагностики геморрагических заболеваний базируются на следующих критериях:

1. Выяснение сроков возникновения, давности, длительности и особенности течения заболевания (появление в раннем детском, юношеском возрасте либо у пожилых людей; острое или постепенное развитие синдрома; недавнее или многолетнее (рецидивирующее) течение болезни и т.д.)
2. Выявление по возможности семейного (наследственного) генеза кровоточивости (с уточнением типа наследования) либо приобретенного характера болезни; уточнение возможной связи развития геморрагического

синдрома с предшествовавшими заболеваниями (болезнями печени, лейкозами, инфекционно-септическими процессами, травмами, шоковыми состояниями) или лечебными факторами (лекарствами, прививками и т.п.)

3. Определение преимущественной локализации, тяжести и типа кровоточивости. Так, при болезни Рандю – Ослера преобладают, а иногда и являются единственными упорные носовые кровотечения; при патологии тромбоцитов – синяковость, маточные и носовые кровотечения; при гемофилиях – глубокие гематомы и гемартрозы.

КОАГУЛОПАТИИ – группа наиболее типичных, чаще наследственных геморрагических диатезов (наследственных коагулопатий). Подавляющее большинство (95%) составляют три болезни: гемофилия А – вследствие дефицита в крови коагуляционной, рецессивно наследуемой части фактора VIII (VIII:C); болезнь Виллебранда – обусловленная дефицитом или аномалией аутосомно наследуемой части фактора VIII – фактора Виллебранда (VIII:ФВ); дефицит фактора IX – гемофилия В. Есть еще одно, очень редко встречающееся аутосомно наследуемое заболевание, – гемофилия С – дефицит фактора XI (по статистике чаще встречается у евреев (?)).

Среди приобретенных коагулопатий преобладают ДВС-синдром; кровоточивость, связанная с дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови, – геморрагическая болезнь новорожденных; обтурационная желтуха; передозировка антикоагулянтов.

Гемофилия А — это геморрагический диатез, обусловленный грубыми нарушениями в свертывающей системе крови: удлинение общего времени свертывания крови – более 12 мин, протромбинового времени (ПТВ более 20 сек) (при этом тромбиновое время (ТВ) может быть в норме – 15 -18 сек!), активизированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ более 50 сек), аутокоагуляционного теста (АКТ) (не путать с АКТГ!).

Этиология. Относится к заболеваниям с X-сцепленным рецессивным типом наследования, т.е. передается от матери с X-хромосомой, болеют только мальчики. Отсутствие или недостаток факторов свертывания крови приводит к нарушению этого процесса.

Клиническая картина. Кардинальным признаком болезни является нарушение свертываемости крови. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубоко под кожу, в мышцы. Возможны кровоизлияния в органы брюшной полости, внутричерепные. При травмах возникают обильные и длительные кровотечения. Гемофилия обнаруживается рано. Уже при рождении бывают подкожные и внутрикожные кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, кровотечения из пупочного канатика. В первые годы жизни возможны обильные кровотечения изо рта при его травмировании игрушками, кровотечения из носа при падении, в области ягодиц. В подростковом возрасте возникают неоднократные кровоизлияния в одни и те же суставы конечностей. Сустав, куда произошло кровоизлияние, становится резко болезненным, часто увеличен в размерах. Кожа над ним краснеет, на ощупь становится горячей. При кровоизлиянии в ткани развиваются гематомы, которые сдавливают окружающие органы и сосуды, что приводит к омертвлению. Гематомы в суставах приводят к их разрушению. При сдавлении гематомами нервов развиваются параличи, тугоподвижность суставов, атрофия мышц. При кровоизлиянии в области шеи, зева и глотки возможно удушье. Почечные кровотечения приводят к нарушению выведения мочи, почечным коликам из-за образования сгустков крови в мочевыводящих путях. С годами присоединяется инфекция ткани почек. Возможна смерть от уремии. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта могут быть спровоцированы приемом ацетилсалициловой кислоты. При травмах головы и спины возникают кровоизлияния в головной и спинной мозг.

Диагностические критерии гемофилии:

1. Мужской пол

2. Ранний детский возраст
3. Наследственный характер
4. Гемартрозы
5. Гематомный тип кровоточивости

Болезнь Виллебранда – также наиболее частый вид наследственных геморрагических диатезов. При этом заболевании нарушается взаимодействие стенок сосудов с тромбоцитами, вследствие чего повышается ломкость микрососудов (положительные пробы на ломкость капилляров). Кстати, раньше это заболевание называли ангиогемофилия. В остальном болезнь Виллебранда (по этиопатогенезу и клинической картине) во многом схожа с легкими формами гемофилии А. Но так как наследование происходит по аутосомному типу, соответственно могут страдать и мужчины и женщины, причем у женщин с профузными меноррагиями болезнь протекает намного тяжелее. Носовые и маточные кровотечения часто ошибочно расцениваются как дисгармональные. Тип кровоточивости чаще смешанный. Гемартрозы редки и поражают лишь отдельные суставы. Из-за изнурительных анемизирующих меноррагий иногда приходится прибегать к экстирпации матки!

Еще к коагулопатиям относятся передозировки антикоагулянтов (при назначении гепарина, диккумарина, синкумара, пелентана и т.п.)

Следующая группа геморрагических диатезов – ТРОМБОЦИТОПЕНИИ:

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) встречается чаще у женщин. Она связана с уменьшением числа тромбоцитов в периферической крови. Вследствие этого возникает геморрагический синдром.

Этиология неизвестна. Считается, что причиной болезни могут быть нарушенные иммунные реакции.

Патогенез заключается в том, что при этом заболевании происходит усиление разрушения циркулирующих кровяных пластинок антителами и уменьшение

тромбоцитообразования в костном мозге. Тромбоциты вместо 2–4 суток пребывают в периферической крови 1–3 ч. Полагают, что местом выработки антитромбоцитарных антител является селезенка.

Клиническая картина. При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре характерны кожные кровоизлияния, чаще на нижних конечностях и на передней поверхности туловища – симптом «шкура леопарда». Кровоизлияния возникают и в местах инъекций. Грозным симптомом, указывающим на возможность кровоизлияния в мозг, являются кровоизлияния на лице, в слизистой оболочке глаз. Кроме того, характерны кровотечения: носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, кровохарканье. Менструации бывают обильными, длительными. Положительны симптомы жгута и щипка.

Диагностические критерии:

1. Тромбоцитопения (лабораторный симптом)
2. Петехиально-пятнистый тип кровоточивости «шкура леопарда»

В эту же группу заболеваний входят симптоматические тромбоцитопении (тромбоцитопенический синдром при заболеваниях системы крови и костного мозга – лейкозы, апластические анемии, неопластические процессы костного мозга; результаты токсических воздействий – химикаты, передозировки лекарственных препаратов – **ВВ!**; тяжелые инфекции – менингит, дифтерия, ТБС; спленомегалический синдром) и тромбоцитопатии – редкие, чаще наследственные заболевания.

Последняя группа ГД – **ВАЗОПАТИИ**, т.е. поражение сосудов:

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха) Геморрагический васкулит — одно из самых распространенных геморрагических заболеваний.

Этиология. Причина болезни лежит в неспецифическом поражении микрососудов, что приводит к развитию тромбозов и кровотечений. Поражение микрососудов могут спровоцировать аллергия, холод, паразиты.

Клиническая картина. Различают 4 разновидности геморрагического васкулита: молниеносную форму, заканчивающуюся иногда гибелью больных в течение нескольких часов или первых 2–3 дней от начала заболевания; острые формы, длящиеся несколько недель или месяцев; затяжные формы, продолжающиеся много месяцев и лет; рецидивирующие формы с длительными ремиссиями. Болезнь начинается с лихорадки. Вначале температура достигает 38–39 °С, затем становится субфебрильной. В клинической картине наиболее часто встречаются повреждения кожи на конечностях, ягодицах, реже на туловище. Симметрично появляется папулезно-геморрагическая сыпь, иногда с элементами крапивницы. Сыпь воспалительного характера, при надавливании не исчезает. В тяжелых случаях в центре ее появляется некроз, затем корочки. На месте сыпи длительно остается пигментация. В крупных суставах появляются боли. Они возникают вместе с кожными высыпаниями или через несколько часов или дней после них. Боли через несколько дней исчезают, но могут возобновляться при появлении новых элементов на коже. В 50–70 % случаев, чаще у детей, появляются сильные боли в животе, постоянные или схваткообразные, обусловленные кровоизлиянием в стенку кишечника и брыжейки. Возможны кровавые рвоты, свежая или измененная кровь в кале.

Диагностические критерии:

1. Васкулитный тип кровоточивости
2. Сочетание признаков вазопатии, воспаления и аллергии (лихорадка, крапивница, лейкоцитоз, ускоренная РОЭ и т.п.)
3. Поражения суставов (артралгии, артриты)
4. Абдоминальный синдром

Наследственная телеангиэктазия (болезнь Ослера-Рандю)

Это аутосомно-доминантно наследуемое заболевание (болезнь встречается в каждом поколении родословной, что называют передачей по вертикали; соотношение больных и здоровых приближается к 1:1; у здоровых детей,

родившихся от больных родителей, все дети здоровы; соотношение больных мальчиков и девочек равное).

Заболевание связано с недостаточным развитием субэндотелиального каркаса мелких сосудов, малым содержанием в нем коллагена, образованием легко кровоточащих дилатаций малых сосудов (чаще всего на слизистых оболочках носа, ротовой полости, на переходной зоне губ, коже). Кровотечения, подчас очень частые и обильные, возникают в детском или подростковом возрасте, резко усиливаются в период полового созревания, а в 30-40 лет могут становиться менее значительными. В органах (чаще в легких) возможны ангиомы с артериовенозными шунтами, вторичным эритроцитозом (полиглобулией), цианотической гиперемией губ и кожи. Часты и другие мезенхимальные дисплазии – растяжимость кожи (резиновая кожа), слабость связочного аппарата (гипермобильность суставов, привычные вывихи), пролабирование створок клапанов сердца. У отдельных больных выявляется сочетание телеангиэктазии с болезнью Виллебранда. Заболевание может осложниться циррозом печени.

Диагностические критерии:

1. Преимущественно носовые кровотечения с детства
2. Собственно телеангиэктазии на коже и слизистых
3. Наследственный характер заболевания
4. Нормальные лабораторные показатели крови

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) – *общепатологический процесс, характеризующийся рассеянным внутрисосудистым свертыванием и агрегацией клеток крови; активацией, а при острых и подострых формах истощением компонентов свертывающей и фибринолитической систем (в том числе физиологических антикоагулянтов), блокадой микроциркуляции в органах с их дистрофией и дисфункцией, выраженной склонностью к тромбозам и кровоточивости.*

Дубль 2 – универсальное неспецифическое нарушение системы гемостаза, характеризующееся рассеянным внутрисосудистым свертыванием крови и образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови (тромбоцитов, эритроцитов), оседающих в капиллярах органов и вызывающие в них глубокие микроциркуляторные и функционально-дистрофические изменения.

Определение довольно сложное, и, на мой взгляд, наиболее простым, понятным и информативным является старое определение, отражающее сущность синдрома – **тромбогеморрагический синдром**. В этом определении отражены два на первый взгляд взаимоисключающих фактора – тромбообразование (т.е. свертывание крови) и геморрагия (т.е. кровоточивость). Но именно эти два физиологических фактора, действующие одновременно или сменяющие друг друга и отражают сущность синдрома.

Патогенез болезни в большинстве случаев связан с массивным поступлением в кровь стимуляторов свертывания крови (тканевого тромбопластина, экзогенных коагулаз) и активаторов агрегации тромбоцитов, а также повреждением на большой площади эндотелия сосудов бактериальными эндотоксинами, иммунными комплексами, компонентами комплемента, продуктами клеточного и белкового распада. При инфекционно-септических процессах стимуляторы свертывания крови и ферменты, повреждающие стенки микрососудов, интенсивно продуцируются также рядом бактерий, макрофагами (моноцитами) и нейтрофилами. Секретируемая последними эластаза играет важную роль в формировании легочного “дистресс-синдрома” (шоковое легкое).

Развитие ДВС-синдрома схематично может быть представлено следующей цепью патологических нарушений: активация системы гемостаза со сменой фаз гипер- и гипокоагуляции – внутрисосудистое свертывание крови, агрегация тромбоцитов и эритроцитов – микротромбирование сосудов и блокада микроциркуляции в органах с их дисфункцией и дистрофией – истощение компонентов свертывающей системы крови и фибринолиза, физиологических

антикоагулянтов (протеинов С и S, антитромбина III), снижение содержания тромбоцитов в крови (тромбоцитопения потребления).

Вначале микротромбообразование и блокада микроциркуляции распространяются чаще всего на всю систему кровообращения с преобладанием процесса в органах-мишенях, а следом происходит истощение свертывающей системы крови и наступает процесс гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови, что чревато профузными кровотечениями. Процесс может быть острым (часто молниеносным), подострым, хроническим и рецидивирующим с периодами обострения и стихания.

Острый ДВС-синдром является постоянным спутником большинства острых заболеваний и терминальных состояний. Он сопутствует тяжелым инфекционно-септическим заболеваниям, в том числе при абортах, в родах, у новорожденных (более 50% всех случаев связаны с бактериемией), всем видам шока (считается, что нет шока без ДВС), некротическим и деструктивным процессам в органах (гангрены, инфаркты, острые дистрофии), тяжелым травмам (краш-синдром, переломы костей) и травматичным хирургическим вмешательствам, острому внутрисосудистому гемолизу (в том числе при несовместимых гемотрансфузиях), акушерской патологии (предлежание и ранняя отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, особенно инфицированными, ручное отделение плаценты, гипотонические кровотечения, массаж матки при ее атонии), массивным гемотрансфузиям (опасность возрастает при использовании крови, хранящейся более 5 дней), острым отравлениям (кислоты, щелочи, змеиные яды), острым аллергическим реакциям, аутоиммунным процессам и практически всем терминальным состояниям независимо от этиопатогенеза.

Подострый ДВС-синдром, сменяющийся в терминальной фазе острым, наблюдается при более легком течении всех перечисленных выше заболеваний, а также при поздних токсикозах беременности, внутриутробной гибели плода, лейкозах, иммунокомплексных болезнях.

Таким образом, острый и подострый ДВС-синдромы – тяжелая катастрофа организма, ставящая его на грань между жизнью и смертью. При этом синдроме наблюдаются фазовые изменения в системе гемостаза, тромбозы, геморрагии, блокада микроциркуляции в органах и глубокие метаболические изменения в них, интоксикация, прогрессирование явлений шока.

Хроническое (затяжное) ДВС чаще всего развивается как хронический сепсис (например – затяжной септический эндокардит), тяжелые хронические вирусные заболевания (вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция и т.п.), опухолевые процессы (рак IV стадия, лимфомы, лейкозы и др.)

Клиническая картина ДВС – синдрома характеризуется рядом глубоких органических нарушений, обозначаемых как «субсиндромы», так как все они вторичны. Один из основных субсиндромов – это «синдром полиорганной недостаточности» (имеется в виду недостаточность многих органов – надпочечников, мозга, сердца и других органов с соответствующими клиническими проявлениями). Этот синдром часто ошибочно ставят вместо основного диагноза. Тем не менее, правильно считать этот синдром одним из проявлений ДВС, т.е. «субсиндромом». Отдельно следует выделить субсиндром легочной (дыхательной) недостаточности (вспоминаем клинику ОДН); синдром острой почечной или гепаторенальной недостаточности; синдром поражения желудка и кишечника (который в свою очередь нередко возникает при остром инфаркте миокарда, т.е. кардиогенном шоке, или других видах шока). При этом пораженные ДВС органы называют «органами – мишенями», или «шоковыми» органами («шоковое легкое», «шоковая почка» и т.п.) При этом состояние бывает, как правило, тяжелое, или очень тяжелое, определяющееся как терминальное. Именно поэтому ДВС – синдром следует считать не просто тяжелым осложнением других заболеваний, а образно говоря «осложнением осложнений».

Течение процесса складывается из признаков основного (фонового) заболевания, обусловившего развитие внутрисосудистого свертывания крови и самого ДВС-синдрома. Последний в своем развитии проходит следующие стадии: I –

гиперкоагуляции и тромбообразования; II – переходная от гипер- к гипокоагуляции с разнонаправленными сдвигами параметров коагулограммы; III – глубокой гипокоагуляции (вплоть до полной несвертываемости крови) и выраженной тромбоцитопении; IV – обратного развития ДВС-синдрома.

В настоящее время стадии ДВС-синдрома трактуются несколько по-другому (изменены названия стадий, вторая и третья стадии практически объединены в одну стадию – гипокоагуляции), но суть от этого не меняется.

Однако процесс не укладывается в эту схему и течет волнообразно. При остром ДВС-синдроме первая фаза (гиперкоагуляция) часто просматривается и бывает очень кратковременной. Для ее выявления следует обращать внимание на быстрое тромбирование пунктируемых вен и игл при заборе крови на анализы, ускоренное свертывание крови в пробирках (несмотря на смешивание ее с цитратом), а также появление немотивированных тромбозов и признаков органной недостаточности: возникают нарушения микроциркуляции в легких (внезапно развивающееся частое и неэффективное дыхание, цианоз, хрипы, легочный дистресс-синдром), почках (падение диуреза, белок и эритроциты в моче, анурия), мозге (заторможенность, загруженность), надпочечниках (повторные коллапсы), печени (боль в правом подреберье, гипербилирубинемия).

Геморрагические диатезы

Геморрагические диатезы — группа заболеваний различного происхождения, но объединенных признаком кровоточивости. К геморрагическим диатезам, в частности, относят геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха) и идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Верльгофа), гемофилию.

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха)

Геморрагический васкулит — одно из самых распространенных геморрагических заболеваний.

Этиология

Причина болезни лежит в неспецифическом поражении микрососудов, что приводит к развитию тромбозов и кровотечений.

Поражение микрососудов могут спровоцировать аллергия, холод, паразиты.

Клиническая картина

Различают 4 разновидности геморрагического васкулита: молниеносную форму, заканчивающуюся иногда гибелью больных в течение нескольких часов или первых 2–3 дней от начала заболевания; острые формы, длящиеся несколько недель или месяцев; затяжные формы, продолжающиеся много месяцев и лет; рецидивирующие формы с длительными ремиссиями. Болезнь начинается с лихорадки. Вначале температура достигает 38–39 °С, затем становится субфебрильной. В клинической картине наиболее часто встречаются повреждения кожи на конечностях, ягодицах, реже на туловище. Симметрично появляется папулезно-геморрагическая сыпь, иногда с элементами крапивницы. Сыпь воспалительного характера, при

надавливании не исчезает. В тяжелых случаях в центре ее появляется некроз, затем корочки. На месте сыпи длительно остается пигментация. В крупных суставах появляются боли. Они возникают вместе с кожными высыпаниями или через несколько часов или дней после них. Боли через несколько дней исчезают, но могут возобновляться при появлении новых элементов на коже. В 50–70 % случаев, чаще у детей, появляются сильные боли в животе, постоянные или схваткообразные, обусловленные кровоизлиянием в стенку кишечника и брыжейки. Возможны кровавые рвоты, свежая или измененная кровь в кале. Стул может быть частым или задержан. Боли проходят самостоятельно через 2–3 дня. У трети-половины больных развивается поражение почек, по типу острого или хронического гломерулонефрита с появлением в моче крови и белка. Поражение почек возникает не сразу, а через 1–4 недели после начала заболевания. В ряде случаев поражение почек прогрессирует и заканчивается уремией.

Картина крови

Непостоянный и небольшой лейкоцитоз. Увеличена скорость оседания эритроцитов. В сыворотке крови увеличено количество фибрина, глобулинов. Из-за кровотечения развивается анемия и увеличивается количество ретикулоцитов.

Течение

Продолжительность болезни обычно не более 3–4 недель, хотя известны рецидивы в течение ближайших лет. Молниеносные формы дают высокую летальность в первые дни болезни.

Диагноз

Болезнь rozpoзнается по характерной клинической картине. Лабораторная диагностика подтверждает наличие ДВС-синдрома.

Лечение

Обязательна госпитализация больных, соблюдение постельного режима в течение трех недель. В остром периоде противопоказаны антибиотики, сульфаниламидные препараты, физиотерапевтические процедуры. Из диеты исключаются какао, кофе, цитрусовые, земляника, фруктовые и ягодные соки, компоты.

В качестве лечебного средства вводят гепарин внутривенно, лучше в сочетании с внутримышечным введением. Быстро наступает положительный эффект. Назначают аскорбиновую кислоту и рутин. При резких болях в суставах назначают анальгин, бруфен, индометацин.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура встречается чаще у женщин. Она связана с уменьшением числа тромбоцитов в периферической крови. Вследствие этого возникает геморрагический синдром.

Этиология

Неизвестна. Считается, что причиной болезни могут быть нарушенные иммунные реакции.

Патогенез

При этом заболевании происходит усиление разрушения циркулирующих кровяных пластинок антителами и уменьшение тромбоцитообразования в костном мозге. Тромбоциты вместо 2–4 суток пребывают в периферической крови 1–3 ч. Полагают, что местом выработки антитромбоцитарных антител является селезенка.

Клиническая картина

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре характерны кожные кровоизлияния, чаще на нижних конечностях и на передней поверхности туловища. Кровоизлияния возникают и в местах инъекций. Грозным симптомом, указывающим на возможность кровоизлияния в мозг, являются кровоизлияния на лице, в слизистой оболочке глаз. Кроме того, характерны кровотечения: носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, кровохарканье. Менструации бывают обильными, длительными. Положительны симптомы жгута и щипка.

Картина крови и костного мозга

В периферической крови снижен уровень тромбоцитов, иногда они полностью исчезают. Тромбоциты бывают крупных размеров, без отростков. Содержание эритроцитов и гемоглобина в норме. При кровотечениях — анемия. Содержание лейкоцитов нормальное или несколько увеличено. У части больных увеличено число эозинофилов. Свертываемость крови нормальная. В костном мозге увеличены количество и размеры мегакариоцитов. Возрастает число молодых форм мегакариоцитов.

Лечение

Целесообразно вводить эпсон-аминокапроновую кислоту. Эффективно лечение преднизолоном, которое продолжается до получения полного эффекта. После чего дозу постепенно и медленно снижают. При отсутствии эффекта гормонов возникают показания к удалению селезенки. Если спленэктомия неэффективна, то назначают иммунодепрессанты: имуран, циклофосфан. Иммунодепрессивная терапия проводится лишь по жизненным показаниям. Местно для остановки носовых кровотечений используют гемостатическую губку, местную криотерапию. Исключается введение лекарств и веществ, нарушающих агрегацию тромбоцитов: ацетилсалицил, бутадион, барбитураты, кофеин, уксус, алкоголь.

Гемофилия

Гемофилия — это геморрагический диатез, обусловленный недостатком факторов свертывания крови (факторов VIII и IX).

Этиология

Заболевание носит наследственный характер, передается от матери с X-хромосомой.

Патогенез

Отсутствие или недостаток факторов свертывания крови приводит к нарушению этого процесса, в результате чего кровотечения могут приводить больного к гибели.

Клиническая картина

Кардинальным признаком болезни является нарушение свертываемости крови. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубоко под кожу, в мышцы. Возможны кровоизлияния в органы брюшной полости, внутричерепные. При травмах возникают обильные и длительные кровотечения. Гемофилия обнаруживается рано. Уже при рождении бывают подкожные и внутрикожные кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, кровотечения из пупочного канатика. В первые годы жизни возможны обильные кровотечения изо рта при его травмировании игрушками, кровотечения из носа при падении, в области ягодиц. В подростковом возрасте возникают неодно-кратные кровоизлияния в одни и те же суставы конечностей.

Сустав, куда произошло кровоизлияние, становится резко болезненным, часто увеличен в размерах. Кожа над ним краснеет, на ощупь становится горячей. При кровоизлиянии в ткани развиваются гематомы, которые сдавливают окружающие органы и сосуды, что приводит к омертвлению. Гематомы в суставах приводят к их разрушению. При сдавлении гематомами нервов развиваются параличи, тугоподвижность суставов, атрофия мышц. При кровоизлиянии в области шеи, зева и глотки возможно удушье. Почечные кровотечения приводят к нарушению выведения мочи, почечным коликам из-за образования сгустков крови в мочевыводящих путях. С годами присоединяется инфекция ткани почек. Возможна смерть от уремии.

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта могут быть спровоцированы приемом ацетилсалициловой кислоты. При травмах головы и спины возникают кровоизлияния в головной и спинной мозг. Кровотечения из ран при травмах часто возникают не сразу, а через 1–5 ч.

Картина крови

Количество тромбоцитов нормально. При значительных кровотечениях картина крови такая же, как при острой постгеморрагической анемии.

Течение

При лечении и заместительной терапии — хроническое. Смертельный исход может наступить от незначительной травмы в результате профузного кровотечения.

Лечение

В качестве лечебного средства используют внутривенное прямое переливание крови от донора к больному или введение специально приготовленных (для сохранения факторов свертывания) антигемофильной плазмы, криопреципитата, концентрата

фактора VIII. При кровоизлиянии в суставы конечностей необходим покой и фиксация пораженной конечности в физиологическом положении, согревающие компрессы. Необходимо отсасывание излившейся в сустав крови. После этого вводят в сустав гидрокортизон. Любые внутримышечные инъекции препаратов противопоказаны, так как они могут стать причиной развития гематом. При кровотечениях в ткани и образовании гематом применяют антигемофилическую терапию. Отсасывания крови из гематом следует избегать. При кровотечении из поврежденной кожи, носовых, ротовых полостей местно применяют криопреципитат, участок обрабатывают тромбопластином, тромбином, раствором Е-аминокапроновой кислоты. Антигемофилические препараты успешно сочетаются с преднизолоном.

7.5. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Выделяется также ряд форм тромбоцитопатии и коагулопатии, сочетающихся с мезенхимальными дисплазиями – изменениями скелета, слабостью связочного аппарата (гипермобильность суставов, вывихи), повышенной растяжимостью кожи, пролабированием створок клапанов сердца, вывихами хрусталика, нарушениями образования коллагена (синдромы отсутствия лучевой кости, Элерса-Данло, Марфана и др.). Эти формы выделяются в особую группу “геморрагических мезенхимальных дисплазий”.

Приобретенные геморрагические заболевания. Среди них наиболее часты тромбоцитопении и тромбоцитопатии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), иммунные и иммунокомплексные микротромбоваскулиты с геморрагическими проявлениями (геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (гемолитико-уремический синдром); токсикоинфекционные геморрагии (геморрагические лихорадки, сыпной тиф, бактериальный эндокардит); вторичные нарушения гемостаза при заболеваниях печени и обтурационной желтухе, связанные с нарушением синтеза в гепатоцитах факторов свертывания крови, а также сходная по патогенезу кровоточивость при передозировке антикоагулянтов непрямого действия. При многих заболеваниях нарушения гемостаза имеют смешанный характер и резко усиливаются в связи с вторичным развитием ДВС-синдрома. Так, при аплазиях костного мозга, лучевой болезни, лейкозах на тромбоцитопению и тромбоцитопатию легко наслаиваются (особенно при инфекционно-септических осложнениях) нарушения, обусловленные синдромом ДВС.

Особую группу составляют различные формы кровоточивости, связанные с действием лекарственных средств, влияющих либо на функцию тромбоцитов (аспирин, тиклопидин), либо на свертываемость крови и фибринолиз (кумарины, фенилин, гепарин, стрептокиназа и другие тромболитики).

В особую группу выделяют невротическую и имитационную кровоточивость. Последняя обусловлена тем, что больные из-за расстройства психики воспроизводят у себя кровоточивость либо путем механической травматизации тканей (нащипывание синяков, травмирование острыми предметами слизистых оболочек), либо тайным приемом лекарственных препаратов геморрагического действия (чаще всего антикоагулянты непрямого действия). Возможны также геморрагии, обусловленные садизмом, взаимным или самоистязанием на эротической почве.

КОАГУЛОПАТИИ. Из наследственных коагулопатий подавляющее большинство составляют три болезни: гемофилия А вследствие дефицита в крови коагуляционной части фактора VIII (VIII:C); болезнь Виллебранда, обусловленная дефицитом или аномалией аутосомно наследуемой части фактора VIII – фактора Виллебранда (VIII:ФВ); дефицит фактора IX (гемофилия В), которая встречается в 10-13 раз реже, чем гемофилия А. Лишь по 0,3-0,5% приходится на все остальные наследственные нарушения свертываемости крови, обусловленные дефицитом фактора VII, X, V, XI и XII. Еще более редки (единичные наблюдения) формы, связанные с наследственным дефицитом факторов XII (дефект Хагемана), II (гипопротромбинемия) и фибриногена. Промежуточное место по частоте занимают аномалии фибриногена (дисфибриногенемия), многие из которых бессимптомны или протекают с минимальной кровоточивостью, а в ряде случаев характеризуются склонностью к тромбозам (см. Тромбофилии).

Среди приобретенных коагулопатии преобладают ДВС-синдром; кровоточивость, связанная с дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови, – геморрагическая болезнь новорожденных, обтурационная желтуха, передозировка антикоагулянтов – антагонистов витамина К (кумарины, фенилин), синдром мальабсорбции; формы, связанные с действием гепарина и других антикоагулянтов либо активаторов фибринолиза (стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа) и препаратов дефибринирующего действия (арвин, дефибраз, анцистрон). Более редки, но подчас весьма тяжелы кровотечения, обусловленные появлением в крови иммунных ингибиторов факторов свертывания, среди которых преобладают антитела к факторам VIII и V.

Гемофилии. Рecessивно-наследуемые, сцепленные с полом (X-хромосомой) заболевания; болеют лица мужского пола, женщины являются передатчицами болезни (у некоторых из них имеется легкая кровоточивость). Появление новых случаев связано с мутациями.

Кровоточивость обусловлена нарушением внутреннего механизма начального этапа свертывания крови из-за дефицита фактора VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В), вследствие чего резко удлиняется время свертывания цельной крови (в том числе параметр R тромбоэластограммы), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). Протромбиновое время (индекс), отражающее состояние внешнего механизма свертывания, и тромбиновое время свертывания (конечный этап процесса) остаются в норме. Число и функция тромбоцитов, время капиллярного

кровотечения и пробы на ломкость микрососудов (манжеточная и другие пробы) остаются в норме. Вид гемофилии А или В определяется коррекционными пробами. При гемофилии А (дефицит фактора VIII) нарушение свертываемости исправляется нормальной плазмой, предварительно адсорбированной сульфатом бария или гидроокисью алюминия, удаляющих фактор IX, но не исправляется нормальной сывороткой суточной давности, в которой есть фактор IX, но отсутствует фактор VIII. При гемофилии В (дефицит фактора IX) коррекционные тесты дают прямо противоположные результаты – дефект свертывания устраняется нормальной сывороткой, но не адсорбированной плазмой. Количественное определение факторов VIII и IX используется для оценки тяжести заболевания и для контроля за достаточностью заместительной терапии. При крайне тяжелой форме гемофилии уровень дефицитного фактора бывает ниже 1 %, при тяжелой – 1-2%, при средней тяжести – 3-5%, при легкой форме – более 5%. Но при травмах и операциях угроза развития опасных для жизни кровотечений сохраняется и при легких формах болезни. Лишь поддержание уровня факторов VIII или IX в плазме выше 30-50% обеспечивает надежный гемостаз.

Клиническая картина. Кровоточивость гематомного типа часто впервые возникает в возрасте 1-3 лет, но при падениях, порезах и других травмах – раньше. В детстве часты геморрагии, связанные с травмированием ротовой полости игрушками, ударами об окружающие твердые предметы, падениями при передвижении, прикусами языка. Затем рецидивируют кровоизлияния в мягкие ткани и крупные суставы, больше нижних конечностей, с последующим развитием тяжелых гемартрозов, синовитов, остеопорозов, контрактур, фиброзных анкилозов, атрофии мышц, дисфункции конечностей. Давление гематом приводит к контрактурам, разрушению костной ткани (псевдоопухоли), возникновению патологических переломов. Кровоизлияния могут вызывать сдавление нервных стволов, крупных кровеносных сосудов и полых органов, асфиксию вследствие закупорки гортани, симулировать картину острого живота. Возможны рецидивирующие носовые, почечные и желудочно-кишечные кровотечения, обильная кровопотеря после порезов, травм, операций (часто поздние – через 2-3 ч после операции). Длительно кровоточат лунки после удаления зубов. Закупорка сгустками крови мочеточников вызывает почечную колику. Осложнения:

появление в крови иммунных ингибиторов дефицитных факторов, титр которых нарастает в процессе заместительной терапии;

развитие вторичного ревматоидного синдрома (синдром Баркагана-Егоровой) с деформациями, утренней скованностью, постоянными болями в суставах, не связанными с геморрагиями, симметричным поражением мелких суставов кистей, отсутствием ослабления болей, а иногда их усилением после введения криопреципитата, нарастанием титра ревматоидного фактора в синовиальной жидкости и плазме (не у всех больных);

деформирующие артрозы, анкилозы, контрактуры, остеопороз, патологические переломы;

аллергические реакции, в том числе на введение гемопрепаратов;

вирусные заболевания трансфузионного генеза – гепатиты В и С, цитомегаловирусная инфекция, СПИД, по которым больные гемофилией входят в группу высокого риска.

Лечение. Основной метод – заместительная гемостатическая терапия криопреципитатом или концентрата фактора VIII при гемофилии А или фактора IX (препарат ППСВ) при гемофилии В. При отсутствии этих препаратов или при неустоенной форме гемофилии производится быстрое внутривенное введение большого количества свежей или свежемороженой донорской плазмы. Желательно закрепление за каждым больным с раннего возраста одного-двух доноров, от которых заготавливают плазму и концентраты факторов свертывания; это снижает частоту аллергических и иммунных осложнений, опасность вирусного заражения.

При гемофилии А криопреципитат или концентрат фактора VIII вводят как можно раньше в зависимости от тяжести геморагии в дозах от 10 до 30-50 ед/кг внутривенно 2 раза в сутки, а плазму по 250-500 мл каждые 8 ч. Возможно также длительное многочасовое или круглосуточное введение концентрата фактора на изотоническом растворе, натрия хлорида, но на этот способ введения препарата переходят после разовой ударной его дозы, что необходимо для немедленной остановки кровотечения. При гемофилии В концентраты фактора IX вводят 1 раз в сутки в количестве 4-8 доз (до 40-50 ед/кг) под прикрытием 1000 ед. гепарина на каждую дозу препарата внутривенно капельно либо свежемороженную плазму по 10-20 мл/кг ежедневно. При выраженной анемизации – трансфузии концентратов эритроцитов или эритроцитарной массы, при их отсутствии – свежей (до двух суток хранения) консервированной крови. Отец больного может быть постоянным донором для него, тогда как плазма матери для этого непригодна, поскольку в ней снижено содержание антигемофилических факторов.

Показания к заместительной терапии: кровотечение, острый гемартроз, гематомы, болевые синдромы неясного генеза, которые часто связаны с кровоизлияниями в различные ткани,крытие хирургических вмешательств.

Причины неэффективной терапии: разведение и медленное (капельное) введение концентратов факторов или плазмы, дробное введение их малыми дозами, одновременные обильные инфузии кровезаменителей (5%-ный раствор глюкозы, полиглюкин, реополиглюкин), приводящие к снижению концентрации антигемофилических факторов в плазме больного; наличие в крови больного антител к факторам свертывания. В последнем случае прибегают к введению очень

больших (200 ед/кг и более) доз фактора VIII либо к введениям концентрата свиного фактора VIII либо к иммуносорбции – пропусканию крови больного через колонку с сорбентом иммуноглобулинов (фирмы Гамбро или др.). Методом выбора является также “обходной” способ лечения – введение концентрата факторов протромбинового комплекса (ППСБ) больному с ингибитором фактора VIII.

Неспецифические методы лечения: прием внутрь аминокaproновой кислоты в дозе до 8-10 г в сутки или других ингибиторов фибринолиза (ПАМБА, амбен); травяные сборы гемостатического действия. Ингибиторы фибринолиза не должны назначаться при макрогематурии, так как могут вызвать закупорку мочеточников и анурию.

При рецидивирующих геморрагиях в суставы, гемосиновитах и развитии вторичного ревматоидного синдрома назначают прием внутрь метилпреднизолона по 15-30 мг в день курсами по 2-3 недели с постепенным снижением дозы, а также внутрисуставное введение его суспензии (лучше депомедрола) по 1-3 мл с кислородом с интервалами в 2- 4 дня с предварительной аспирацией излившейся в сустав крови.

При ингибиторной форме гемофилии плазмаферез (удаление антител к факторам свертывания) сочетают с внутривенным введением большого количества концентратов факторов свертывания и метилпреднизолона – до 4-5 мг/кг в день. В отдельных случаях показаны цитостатики, иммуноглобулины.

Локальная гемостатическая терапия: аппликации на кровоточащую поверхность гемостатической губки с тромбином, орошения ее охлажденным 5%-ным раствором аминокaproновой кислоты. Викасол и препараты кальция неэффективны и не показаны.

Реабилитация. Остеопороз, контрактуры, псевдоопухоли, патологические переломы требуют восстановительного хирургического и ортопедического лечения под прикрытием антигемофилических препаратов. Используют этапные гипсовые повязки, аппараты внешней фиксации Илизарова, внутрикостный остеосинтез, артропластику и другие методы. Для купирования рецидивирующих гемартрозов и синовитов применяют локальную рентгенотерапию, внутрисуставные введения глюкокортикоидов и склерозирующих препаратов, а также синовэктомию; проводится рентгенотерапия псевдоопухолей. В восстановительном периоде рекомендуются физиотерапевтические методы, бальнеотерапия, грязелечение, ЛФК по специальной программе. Противопоказан аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, нарушающие функцию тромбоцитов и усиливающие кровоточивость. Однако противовоспалительные препараты типа ингибиторов циклооксигеназы 2 (мавалис и др.) при отсутствии противопоказаний (язвенная болезнь и др.) могут применяться для ослабления болей в суставах. У больных, достигших половой зрелости, хорошую реабилитацию дает пластика наиболее пораженных суставов. Больные должны находиться под диспансерным

наблюдением в гемофилических центрах или специализированных гематологических кабинетах.

Профилактика. Генетическое консультирование с выявлением передатчиц гемофилии, определением пола плода и наличия в X-хромосоме гемофилического гена (ДНК-зондирование). Диспансерное наблюдение за больными, профилактика гемартрозов и других геморрагии, атравматичная лечебная физкультура (упражнения на мягких матах, плавание), рекомендации образа жизни и подбора профессии, исключающих возможность травматизации. Организация раннего введения антигемофилических препаратов на дому (выездные бригады, обучение родителей в школе медсестер); подбор постоянных доноров и заготовка достаточного количества плазмы и криопреципитата методом плазмафереза; ортопедическая и стоматологическая помощь. В тяжелых случаях профилактическое введение антигемофилических препаратов 2-3 раза в месяц в дозах до 10 ед/кг.

Болезнь Виллебранда. Один из наиболее частых наследственных геморрагических диатезов, обусловленных дефицитом в крови или молекулярными аномалиями синтезируемого в эндотелии гликопротеина – фактора Виллебранда, являющегося одним из компонентов фактора VIII (VIII:ФВ). Наследуется чаще всего аутосомно по неполному доминантному типу, болеют мужчины и женщины. Имеется ряд разновидностей болезни Виллебранда, обусловленных парезом синтеза фактора VIII:ФВ, молекулярными аномалиями его (при сохранении антигенного маркера в плазме), нарушениями мультимерной структуры, недостаточным накоплением этого фактора в тромбоцитах.

При болезни Виллебранда нарушается как свертываемость крови (замедление свертывания в АПТВ) из-за более или менее выраженного снижения активности фактора VIII:С (чаще как при легкой форме гемофилии А), так и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз (удлинение времени кровотечения, нарушение адгезии тромбоцитов к стеклу и коллагену). Содержание тромбоцитов в крови, их размер и морфология, АДФ- и тромбинагрегация остаются нормальными. У разных больных выявляют либо все перечисленные нарушения, либо некоторые из них. Активность фактора Виллебранда в плазме большинства больных существенно снижена.

Клиническая картина. При легких формах наблюдается микроциркуляторный (петехиально-пятнистый) тип кровоточивости, при более тяжелых – смешанный, иногда с единичными гемартрозами. У женщин из-за профузных меноррагий, требующих иногда реанимационных мероприятий и интенсивной трансфузионной терапии, болезнь выявляется чаще и протекает тяжелее, чем у мужчин. Маточные кровотечения в некоторых случаях вынуждают прибегать к экстирпации матки. Наблюдаются и другие кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, почечные). Возможно сочетание с телеангиэктазиями и с мезенхимальными дисплазиями (гиперэластоз кожи, гипермобильность суставов, пролабирование клапанов сердца). К концу беременности у одних больных уровень фактора Виллебранда в плазме

возрастает, у других – остается низким. В последнем случае возможны крайне тяжелые кровотечения в родах. Лабораторное исследование системы гемостаза позволяет поставить диагноз и определить форму болезни.

Лечение. При кровотечениях, хирургических вмешательствах и родах – внутривенное введение криопреципитата (от 10 до 40-50 ед/кг в сутки) или свежезамороженной плазмы (по 250-500 мл и более в сутки) струйно. С первого и до последнего дня менструации, а также при других кровотечениях назначают внутрь аминокaproновую кислоту по 8-12 г/сут, в ряде случаев в сочетании с интраназальным введением (по 4-8 капель в каждую ноздрю 2-3 раза в день) адиуретина – SD (“Спофа”) или препарата DDAVP (Италия, Франция и др.). Для купирования меноррагий применяется гормональный гемостаз по принятым схемам. Постгеморрагическая железодефицитная анемия лечится по общепринятым правилам.

Профилактика. Избегать браков между больными (в том числе между родственниками) в связи с возможностью рождения детей с особо тяжелой гомозиготной формой болезни. Диспансерное наблюдение у гематолога. Возможно более ранняя постановка диагноза позволяет избежать многих необоснованных и травматичных “лечебно-диагностических” манипуляций, применения неэффективных препаратов, выскабливания матки.

Дефицит фактора XI (гемофилия C). Редкое аутосомно-наследуемое заболевание, характеризующееся слабым нарушением внутреннего механизма начального этапа свертывания крови, отсутствием или незначительной выраженностью геморрагии.

Клиническая картина. Чаще всего протекает бессимптомно, выявляется случайно при исследовании свертывающей системы крови. Спонтанная кровоточивость отсутствует или слабо выражена, но травмы и операции в ряде случаев (не всегда даже у одного и того же больного) осложняются геморрагиями. Выявляется нарушение начального этапа свертывания крови (тест АПТВ) при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени. Это нарушение корректируют добавлением к плазме больного как нормальной плазмы, адсорбированной сульфатом бария, так и нормальной сыворотки, что отличает данную патологию от гемофилии А и В. Исследование коагулограммы должно проводиться сразу же после получения крови из вены больного, так как при инкубации крови и плазмы показатели свертываемости спонтанно нормализуются.

Лечение в большинстве случаев не требуется. При операциях, травмах и родах, осложненных кровотечением, – струйные трансфузии свежезамороженной плазмы.

Дефицит фактора XII (дефект Хагемана) – крайне редкое нарушение начального этапа свертываемости крови (удлинение времени свертывания цельной крови, АПТВ) при нормальных показателях протромбинового и тромбинового времени.

Кровоточивость отсутствует, лечение не требуется. В ряде случаев, несмотря на плохую свертываемость крови, имеется склонность к тромбозам (см. Тромбофилии), что связано с одновременным ослаблением фибринолиза, поскольку фактор XII является активатором как свертывающей, так и фибринолитической и калликреин-кининовой систем.

Диспротромбин. Геморрагические диатезы, обусловленные наследственным дефицитом факторов протромбинового комплекса: VII (гипопротромбинемия), X (болезнь Стюарта-Прауэра), II (гипопротромбинемия) и V (гипоакцелеринемия). Заболевания сравнительно редки, наследуются аутосомно. Несравненно чаще наблюдается приобретенный дефицит этих факторов (всех в совокупности или только витамин К-зависимых факторов VII, X, IX и II), обусловленный механической желтухой, болезнями печени, мальабсорбцией, приемом антикоагулянтов непрямого действия, а также дефицитом этих факторов у новорожденных.

Клиническая картина. При легких формах микроциркуляторный, при более тяжелых – смешанный тип кровоточивости. Гемартрозы редки; возможны кровоизлияния в мозг, забрюшинную клетчатку и брюшину (с картиной острого живота), околопочечную клетчатку; иногда наблюдаются гематурия (с коликой), носовые и желудочно-кишечные кровотечения. Возможны тяжелые кровотечения в родах.

Диагностика. При дефиците фактора VII – удлинение протромбинового времени (снижение протромбинового индекса) при нормальных показаниях АПТВ и тромбинового теста. При дефиците факторов X, II и V либо комплексном их дефиците – нарушение как протромбинового времени, так и АПТВ при нормальном тромбиновом времени. Дифференциация отдельных факторов и их количественное определение проводится с помощью специальных тестов, базирующихся на использовании тест-плазм с дефицитом каждого из факторов, коррекционных проб, а также проб с коагулазами змеиных ядов (гюрзы, эфы) или с хромогенными субстратами.

Лечение. Трансфузии свежей нативной или свежемороженой плазмы (струйно!). При приобретенных формах – устранение причин заболевания (прием антикоагулянтов, нарушения желчеотделения и др.), внутривенное введение водорастворимых препаратов витамина К (КЗ, викасола по 1-3 мл и более в сутки).

Дефицит фактора XIII – редко встречающийся наследственный геморрагический диатез, характеризующийся нарушением стабилизации сгустков фибрина, их растворимостью в 5 М растворе мочевины.

Клиническая картина. Болезнь проявляется кровоточивостью смешанного типа и плохим заживлением ран, начиная с длительного мокнутия пупка после рождения. Все параметры свертываемости крови нормальны, но при выраженных формах болезни образующиеся сгустки растворяются в 5 М растворе мочевины. Если

содержание фактора XIII составляет более 5% от нормы, то сгустки стабилизируются и не растворяются в мочевины. Поэтому диагностика легких форм болезни требует количественного определения фактора XIII.

Лечение. При геморрагических проявлениях и плохом заживлении ран – трансфузии нативной или свежзамороженной плазмы.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ ТРОМБОЦИТОВ. В эту группу входят наследственные и приобретенные геморрагические диатезы, обусловленные:

тромбоцитопенией, снижением содержания тромбоцитов в крови вследствие нарушения их образования в костном мозге (гипопродукционные формы), либо укорочения продолжительности их жизни (иммунная ингибиция, формы потребления), либо сочетания гипопродукции с укорочением жизни тромбоцитов (например, при наличии антител как к тромбоцитам, так и к мегакариоцитам);

тромбоцитопатией, качественными дефектами и дисфункцией тромбоцитов;

сочетанием тромбоцитопатии с тромбоцитопенией, характеризующимся качественными дефектами и снижением содержания тромбоцитов в крови. По генезу все эти заболевания подразделяются на наследственные и приобретенные, а также на первичные (не связанные с другой патологией) и симптоматические формы. Тромбоцитопении потребления могут сочетаться с более или менее глубокими нарушениями свертываемости крови (например, при синдроме ДВС) либо с склонностью к тромбозам (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура), а также с блокадой микроциркуляции в органах и гемолизом (ДВС; микроангиопатическая гемолитическая анемия; гемолитико-уремический синдром).

Клиническая картина. Большинство форм тромбоцитопении и тромбоцитопатии характеризуется повышенной ломкостью микрососудов (положительные пробы манжеточная, баночная, щипка), удлинением времени капиллярного кровотечения (при более легких формах этот симптом может отсутствовать), петехиально-пятнистой (микроциркуляторной) кровоточивостью, маточными, носовыми, десневыми кровотечениями. Возможны кровоизлияния в мозг и профузные желудочно-кишечные кровотечения. При наиболее тяжелых формах, особенно сочетающихся с нарушениями в свертывающей системе крови (геморрагическая болезнь новорожденных, ДВС-синдром), наблюдается микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости.

Тромбоцитопении иммунные. Существует несколько видов этой наиболее часто встречающейся патологии.

Трансиммунные тромбоцитопении обусловлены проникновением через плаценту в кровоток плода антитромбоцитарных антител от матери, болевшей иммунной тромбоцитопенией. При рождении и в первые недели жизни у ребенка наблюдается выраженная тромбоцитопения и подчас весьма тяжелая кровоточивость. Возможны кровоизлияния в мозг, тяжелые желудочно-кишечные кровотечения.

Тромбоцитопения и кровоточивость постепенно по мере убыли из крови ребенка материнских антитромбоцитарных антител ослабевают и через 1-2 мес. полностью исчезают.

При легких формах рекомендуется выжидательная тактика введения дицинона и аскорбиновой кислоты, при более тяжелых с числом тромбоцитов в крови ниже $30 \cdot 10^9/\text{л}$ – плазмазамена.

Гетероиммунные формы связаны с продукцией и действием антител к антигенно измененным под влиянием вирусов или лекарственных препаратов тромбоцитам. Болезнь чаще возникает после вирусных заболеваний, прививок, приема различных препаратов (сульфаниламиды, антиаритмические средства, антибиотики, хинидин, пиразолоновые производные). Такие формы часты у детей и значительно более редки у взрослых. Они преходящи и после устранения действия провоцирующего фактора ликвидируются самопроизвольно через 1,5-2,5 мес.

Лечение требуется только при очень выраженной тромбоцитопении и угрозе внутричерепных геморрагии (синяки на лице и в области верхней части тела, кровоизлияния в склеры, значительные носовые кровотечения). Назначают короткими курсами преднизолон внутрь (по 0,5 мг/кг в сутки) с постепенным снижением дозы или метилпреднизолон – до 16 мг/сут, при необходимости – плазмаферез. Викасол, как и при других формах тромбоцитопении, противопоказан, поскольку ухудшает тромбоцитарный гемостаз. Полезны кровоостанавливающие травяные сборы.

Аутоиммунные тромбоцитопении подразделяются на первичные или самопроизвольные формы (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и симптоматические, возникающие на фоне других заболеваний (например, при системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме). Эти формы наиболее часты у взрослых и характеризуются торпидным хроническим течением.

Выраженность геморрагии коррелирует со степенью снижения содержания тромбоцитов в крови – при уровне $60 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше геморрагии минимальны или отсутствуют, если нет сопутствующей их качественной неполноценности.

Лечение. Назначают преднизолон или метилпреднизолон в начальной дозе 1 мг/кг в сутки. При недостаточном эффекте дозу увеличивают в 2-4 раза на 5-7 дней либо проводят пульс-терапию метилпреднизолоном. Продолжительность гормональной терапии 1-4 мес. в зависимости от ее эффекта и стойкости результатов. Геморрагии

обычно купируются или ослабляются уже в первые дни лечения, тогда как нарастание числа тромбоцитов происходит позже.

Отсутствие выраженного увеличения количества тромбоцитов в крови или нестойкость (кратковременность) эффекта служат показанием к спленэктомии (дозу преднизолона в день операции и в послеоперационном периоде увеличивают в 2 раза по сравнению с применявшимися в процессе лечения). Абсолютное показание к спленэктомии – тяжелый геморрагический и тромбоцитопенический синдром с множественными или значительными геморрагиями в области лица, на языке и склерах, головная боль с менингеальными знаками (кровоизлияния в мозг и его оболочки), геморрагии в сетчатку глаза, очень низкое содержание тромбоцитов в крови.

При неэффективности спленэктомии проводят химиотерапию или винкристином, или азатиоприном, или циклофосфамидом в сочетании с преднизолоном. Лечение проводится в гематологических отделениях. В ряде случаев ремиссию дают внутривенные инфузии больших доз (по 0,25- 0,5 г/кг) человеческого иммуноглобулина 75 IgG (препараты “Сандоглобулин” и др.) с последующими поддерживающими инфузиями его по 0,5 мг/кг через каждые 15 дней. В комплексе с другими методами лечения используется этапный плазмаферез (удаление антител), внутрь и локально аминокaproновая кислота (при меноррагиях – по 8-12 г в сутки), курсы лечения дициноном (этамзилат). Препараты витамина К (викасол) неэффективны и даже ухудшают функцию тромбоцитов.

Трансфузии концентратов тромбоцитов проводятся только по жизненным показаниям в критических ситуациях (кровотечения при операциях, в родах). Повторное их использование может вызвать нарастание титра антитромбоцитарных антител и углубить тромбоцитопению. Следует учитывать и то, что продолжительность жизни перелитых тромбоцитов у больных очень коротка (несколько часов), поскольку они атакуются антитромбоцитарными антителами. Больные подлежат диспансерному наблюдению у гематолога.

Тромбоцитопении потребления. Связаны с ускоренной убылью тромбоцитов из кровотока вследствие их задержки в мелких сосудах органов (при ДВС-синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме), в ангиомах (например, в гигантских кавернозных ангиомах Казабаха-Меррита), в больших тромбах магистральных сосудов (в нижней полой или воротной венах и др.).

Спленогенные тромбоцитопении обусловлены депонированием очень большого количества тромбоцитов в увеличенной селезенке и портальной системе (портальный цирроз печени).

Медикаментозные тромбоцитопении – см. Гепариновая тромбоцитопения с рикошетными тромбозами.

Тромбоцитопении при нарушении тромбоцитопоеза. Наблюдаются при лучевой болезни, апластической анемии (в том числе с остеомиелосклерозом), метастазировании рака в кости (миелокарциноматоз), наследственном дефиците тромбоцитопоэтического фактора (очень редкая форма патологии), образовании в организме антимегакариоцитарных антител. Для диагностики этих форм необходимо исследование не только пунктатов, но и трепанобиоптатов костного мозга.

Тромбоцитопатии – большая группа наследственных и приобретенных качественных дефектов тромбоцитов, ведущих к нарушению их гемостатической функции.

Этиология, патогенез. Наиболее часты следующие причины и формы тромбоцитопатии: 1) аномалии гликопротеиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов, вследствие чего нарушается их взаимодействие со стимуляторами (агонистами) адгезии и агрегации этих клеток – АДФ, коллагеном, адреналином, тромбином, пластиночно-агрегирующим фактором, производными арахидоновой кислоты, фактором Виллебранда; 2) сниженное содержание или отсутствие в тромбоцитах плотных (небелковых) гранул и (или) альфа-гранул (белковых), в которых накапливаются агонисты агрегации; 3) нарушение механизма высвобождения из тромбоцитов этих гранул и их компонентов при адгезии и агрегации; 4) нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, отсутствие (или блокада) ферментов, необходимых для образования из нее простагландинов (тромбоксана A₂); 5) нарушения метаболизма АТФ и АДФ с накоплением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), являющегося мощным ингибитором гемостатической функции тромбоцитов; 6) нарушения транспорта и распределения кальция в тромбоцитах.

При наследственных тромбоцитопатиях чаще наблюдаются изолированные нарушения в одном-двух из этих механизмов, тогда как при вторичных (приобретенных) формах могут выявляться более сложные дефекты. Ряд тромбоцитопатии сочетается со снижением содержания этих клеток в крови (периодическим или постоянным). В этих случаях в пользу первичности тромбоцитопатии говорит стабильное нарушение функции и (или) морфологии кровяных пластинок, в том числе и в периоды нормализации их содержания в крови.

Клиническая картина. При всех формах преобладает кровоточивость микроциркуляторного типа, выраженность которой может варьировать в больших пределах. У женщин из-за весьма обильных меноррагий и особенностей гормонального фона эти формы патологии манифестируют намного сильнее, чем у мужчин, в силу чего чаще распознаются. Но диагностика во многих случаях все же бывает поздней.

Диагностика базируется на исследовании количества тромбоцитов в крови; морфометрическом их изучении (гигантские тромбоциты при болезнях Бернара-Сулье и Мея-Хегглина, микроформы – при синдроме Вискотта-Олдрича; нормальная величина при тромбоцитопении Гланцмана и других формах); исследовании структуры и ультраструктуры (электронная микроскопия) тромбоцитов с определением состояния гранулярного аппарата; развернутом исследовании агрегации тромбоцитов при воздействии агонистов в разных концентрациях (АДФ, адреналина, тромбина, коллагена, арахидоновой кислоты, ристомидина) визуально и с помощью агрегометра; оценки реакции высвобождения из тромбоцитов компонентов гранул; определении участия тромбоцитов в свертывании крови (сравнение показателей в богатой и бедной тромбоцитами плазме).

Поскольку очень многие лекарственные препараты нарушают функцию тромбоцитов, исследование должно проводиться до лечения или через 5- 10 дней после его прекращения.

Наследственный генез заболевания определяется изучением геморрагического семейного анамнеза и исследованием функции тромбоцитов у кровных родственников больного. Выявление однотипных нарушений (даже при отсутствии кровоточивости) говорит о наследственной природе болезни.

Приобретенные (симптоматические) формы наблюдаются при лейкозах, парапротеинемиях, В12-дефицитной анемии, заболеваниях печени, гипотиреозе, уремии, гиповитаминозах. Особую подгруппу составляют дисфункции тромбоцитов, связанные с лекарственными и токсическими воздействиями. Они могут быть обусловлены нестероидными противовоспалительными препаратами (аспирин, индометацин, бутадиен, напроксен), сульфинпиразоном (антуран) и имидазолом, ингибирующими циклооксигеназу и нарушающими образование тромбоксана А₂; препаратами, ингибирующими фосфодиэстеразу и ослабляющими деградацию цАМФ (курантил, персантин, интенсаин, эуфиллин); антагонистами транспорта кальция (изоптин, коринфар), производными фенотиазина (аминазин), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин); рядом антигистаминных препаратов, альфа- и бета-адреноблокаторами. Существенно нарушают агрегацию тромбоцитов тиклопидин (тиклид), сулоктидил (сулоктон) и ибустрин, а из кровезаменителей – реополиглюкин, низкомолекулярные декстраны.

Лечение. При наследственных тромбоцитопатиях устраняются по возможности все воздействия (медикаментозные, алкоголь, уксус), которые могут усилить нарушение функции тромбоцитов. При приобретенных формах проводится лечение основного заболевания, устраняются вредные лекарственные и токсические влияния. Назначают внутрь витамины С, Р, А и Е, в рацион включают арахис. Исключают из пищи продукты с уксусом и домашнего консервирования с салицилатами. Внутрь назначают аминокaproновую кислоту по 0,2 г/кг в сутки, особенно во время менструаций, а при недостаточной ее эффективности проводят гормональный гемостаз. Полезен прием внутрь настоев из листьев подорожника, крапивы,

тысячелистника, при некоторых формах – внутримышечные введения сульфата магния (по 5-10 мл 25%-ного раствора в течение 5-10 дней). Купирование кровотечений у ряда больных с наследственными тромбоцитопатиями достигается внутривенным введением криопреципитата (по 5-10 ед/кг в сутки). При профузных анемизирующих кровотечениях, не поддающихся консервативной терапии, внутривенно вводят концентраты донорских тромбоцитов (по 4-5 доз в сутки), по жизненным показаниям проводят экстирпацию матки.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ (болезнь Ослера-Рандю) – аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, связанное с недостаточным развитием субэндотелиального каркаса мелких сосудов, малым содержанием в нем коллагена, образованием легко кровоточащих дилатаций малых сосудов (чаще всего на слизистых оболочках носа, ротовой полости, на переходной зоне губ, коже). Кровотечения, подчас очень частые и обильные, возникают в детском или подростковом возрасте, резко усиливаются в период полового созревания, а в 30-40 лет могут становиться менее значительными. В органах (чаще в легких) возможны ангиомы с артериовенозными шунтами, вторичным эритроцитозом (полиглобулией), цианотической гиперемией губ и кожи. Часты и другие мезенхимальные дисплазии – растяжимость кожи (резиновая кожа), слабость связочного аппарата (гипермобильность суставов, привычные вывихи), пролабирование створок клапанов сердца. У отдельных больных выявляется сочетание телеангиэктазии с болезнью Виллебранда. Заболевание может осложниться циррозом печени.

Лечение. В периоды кровотечений используются методы местной и общей гемостатической терапии – орошения мест кровотечения раствором тромбина в смеси с 5%-ной аминокaproновой кислотой (охлажденной), тампонада носа масляными тампонами, отслойка слизистой оболочки в месте кровотечения, криотерапия. Иногда приходится прибегать к хирургическому лечению – иссечению ангиом, перевязке приводящих артерий, пластике перегородки носа, удалению артериовенозных шунтов. Используют баротерапию, прижигания с помощью лазера. Все эти методы часто дают лишь временный эффект. При сопутствующем дефиците фактора Виллебранда показаны трансфузии плазмы и введения криопреципитата.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, но встречаются формы с неконтролируемыми кровотечениями, приводящими к летальному исходу.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ. Иммунный микротромбоваскулит, болезнь Шенлейна-Геноха – иммунокомплексное заболевание с поражением сосудов кожи (воспалительно-пурпурный тип кровоточивости), у ряда больных кишечника (колика, мелена) и почек (васкулитный нефрит). Геморрагии связаны с поражением стенок мелких сосудов иммунными комплексами и компонентами системы комплемента. Болезнь часто протекает с явлениями подострого или хронического синдрома ДВС и микротромбированием сосудов в органах. Поэтому в комплексной

терапии применяются гепарин (внутривенные инфузии в средних и больших дозах), дезагреганты (тиклопедин) и плазмаферез.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ДИСПЛАЗИИ. Группа гемомрагических диатезов, характеризующаяся нарушениями развития соединительной ткани (в особенности патологией коллагена) в сочетании с нарушениями различных звеньев системы гемостаза – сосудистого, тромбоцитарного, плазменного. Типичными формами являются гемомрагические варианты синдрома Элерса-Данло, кровоточивость в сочетании с синдромом Марфана, тромбоцитопатия-тромбоцитопения при врожденном отсутствии лучевых костей (ТАР-синдром), вариант ТАР-синдрома с дефицитом факторов VII или X, что объясняется близостью локусов синтеза коллагена с локусами синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания в 13-й хромосоме, телеангиэктазия – синдром Виллебранда и ряд других форм. Кровоточивость при этих заболеваниях часто сочетается с дефектами скелета и связочного аппарата, растяжимостью кожи, пролабированием клапанов сердца, нарушениями пигментации (например, альбинизм при тромбоцитопатии Херрманского-Пудлака), иммунной недостаточностью.

Клиническая картина складывается из признаков кровоточивости микроциркуляторного или смешанного типа и проявлений соответствующих сосудистых и мезенхимальных нарушений.

Развернутое исследование всех звеньев системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного) позволяет установить преобладающие нарушения и проводить патогенетическое лечение. Возможность наличия явных или скрытых нарушений системы гемостаза должна учитываться при предоперационном обследовании больных с мезенхимальными дисплазиями.

Выбор терапии определяется выявленными нарушениями гемостаза.

3.2. ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ. Их этиологическим фактором являются генные мутации, т.е. стойкие наследуемые изменения последовательности азотистых оснований в ДНК. Как известно, в основе генных мутаций лежат различные внутриклеточные процессы (замены, делеции, инверсии, вставки). Результатом изменения ДНК будет отсутствие синтеза первичного продукта (полипептидной цепи), синтез аномального продукта, уменьшение синтеза первичного продукта. Именно эти явления лежат в основе первичных звеньев патогенеза генных болезней. Мутации, вызывающие наследственные заболевания, могут затрагивать любые белки (структурные, транспортные, ферменты). В связи с этим генные болезни очень разнообразны. К середине 1998 г. известно свыше 4500 мутаций, вызывающих генные заболевания.

По количеству вовлеченных локусов наследственные болезни могут быть моно- и полигенными. Последние, как правило, – болезни с наследственным предрасположением.

Нозологизация генных заболеваний основывается на мутационном признаке. Разные мутации в одном и том же локусе могут обуславливать различные клинические формы. Например, такие клинически не сходные формы, как миопатия Дюшенна (миопатия псевдогипертрофическая) и Беккера (миопатия Х-хромосомная псевдогипертрофическая доброкачественная), обусловлены мутациями различной протяженности в одном гене, отвечающем за синтез белка дистрофина.

Моногенные болезни наследуются в полном соответствии с законами Менделя. В зависимости от типов наследования выделяют разные группы генных болезней: аутосомно-доминантные; аутосомно-рецессивные; Х-сцепленные (доминантные и рецессивные); Y-сцепленные; митохондриальные. При этом необходимо помнить, что доминантность и рецессивность являются чертами фенотипа, а не генотипа.

Успехи молекулярной генетики человека привели к открытию еще одной группы болезней, не укладывающейся в классические типы по характеру наследования. Несмотря на их генную природу, их передача из поколения в поколение не соответствует законам Менделя. Эта группа названа **болезнями с экспансией тринуклеотидных повторов**.

Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуются тем, что для их развития достаточно унаследовать мутантный аллель от одного родителя. Для большинства болезней этого типа характерны такие патологические состояния, которые не наносят серьезного ущерба здоровью человека и в большинстве случаев не влияют на его способность иметь потомство. Родословные таких лиц, особенно описанные в прошлом, когда в браках было много детей, дали возможность установить наиболее типичные черты аутосомно-доминантных форм наследственной патологии.

болезнь встречается в каждом поколении родословной, что называют передачей болезни по вертикали, соотношение больных и здоровых приближается к 1:1, у здоровых детей, родившихся от больных родителей, все дети здоровы, соотношение больных мальчиков и девочек равное.

5. Больные мужчины и женщины одинаково передают болезнь мальчикам и девочкам.

6. Чем тяжелее болезнь отражается на репродукции, тем больше пропорция спорадических случаев (“новые мутации”).

7. Гомозиготы, у которых болезнь протекает обычно тяжелее, чем у гетерозигот, могут рождаться у двух больных родителей.

Доминантно наследуемые состояния характеризуются полиморфизмом клинических проявлений не только в разных семьях, но и между членами одной семьи. Например, при нейрофиброматозе у одних больных в семье могут быть множественные нейрофибромы, а у других – лишь единичные кожные проявления. Особенностью ряда доминантных болезней является высокая вариабельность сроков их возникновения даже в пределах одной семьи. Наглядным примером служит хорей Гентингтона. Возрастные проявления первых ее признаков характеризуются нормальным распределением с наибольшей проявляемостью примерно к 40 годам.

При тяжелых состояниях, когда у больных снижена возможность иметь потомство, родословные не типичны, так же как и в тех случаях, когда мутация возникает впервые в зародышевых клетках (спорадические случаи).

Наиболее часто встречаются следующие генные заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования: болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз), синдромы Марфана, Элерса-Данло (несовершенный десмогенез), ахондроплазия, несовершенный остеогенез, миотоническая дистрофия.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования проявляются у лиц только в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы фенотипически (клинически) не отличаются от здоровых лиц с двумя нормальными аллелями.

Для редких аутосомно-рецессивных заболеваний характерны следующие признаки:

- 1) родители обычно здоровы;
- 2) чем больше детей в семье, тем чаще встречается более одного больного ребенка;
- 3) чем реже встречается мутантный ген в популяции, тем чаще родители больного ребенка являются кровными родственниками;
- 4) если больны оба супруга, то все дети будут больными;
- 5) в браке больного со здоровым рождаются здоровые дети (если здоровый не гетерозиготен);
- 6) в браке больного с носителем мутантного аллеля рождается половина больных детей, что имитирует доминантное наследование (псевдоминирование);
- 7) оба пола поражаются одинаково часто.

Браки, в которых оба родителя гетерозиготны, наиболее часты. Сегрегация потомства соответствует менделевскому соотношению – 1 (здоровый): 2

(гетерозиготы): 1 (больной). Риск появления больного ребенка в таком браке составляет 25%. Малодетность современных семей затрудняет установление рецессивного характера заболевания, но его можно объяснить двумя обстоятельствами:

1) рождение ребенка в кровнородственном браке и 2) выявление биохимического дефекта у обоих родителей, если при заболевании известен первичный биохимический дефект.

Браки, в которых оба родителя гомозиготны, очень редки. Естественно, что все дети в этих семьях будут гомозиготами, т.е. больными. В тех семьях, где у больных родителей, например альбиносов, рождались здоровые дети, это несоответствие объяснялось мутациями в разных генах. Такие дети являются двойными гетерозиготами.

Браки гетерозигот (здоровые) с гомозиготами (больные) встречаются в основном среди кровнородственных браков.

Наиболее типичные формы заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования – муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коновалова), адреногенитальный синдром, тапето-ретиальные дегенерации, мукополисахаридозы (не все типы).

Болезни с X-сцепленным доминантным типом наследования. Особенности наследования этих болезней обусловлены тем, что у женщин имеются 2 X-хромосомы, а у мужчин – 1. Следовательно, женщина, унаследовав от одного из родителей патологический аллель, является гетерозиготной, а мужчина – гемизиготным. При этом типе наследования основные характеристики родословных следующие:

- 1) поражаются и мужчины и женщины, но больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин;
- 2) больные женщины в среднем передают патологический аллель половине сыновей и половине дочерей;
- 3) больной мужчина передает патологический аллель всем дочерям и не передает сыновьям, поскольку они получают от отца Y-хромосому;
- 4) в среднем женщины болеют легче (они гетерозиготны), чем мужчины (они гемизиготны). Болезнь более вариабельна у гетерозиготных женщин.

По X-сцепленному доминантному типу наследуются витамин-D-резистентный рахит (наследственная гипофосфатемия). Если формы болезни тяжелые и летальные в гемизиготном состоянии (недержание пигмента, рото-лице-пальцевый синдром,

фокальная кожная гипоплазия), то все мальчики погибают. Больными бывают только девочки.

Болезни с X-сцепленным рецессивным типом наследования встречаются редко. При этом женщины практически всегда гетерозиготны, т.е. фенотипически нормальны (здоровы) и являются носителями. Больными бывают только мужчины. Характерные особенности болезней этого типа различны в зависимости от нарушения репродукции.

При нарушении репродукции (мышечная дистрофия Дюшенна, синдром тестикулярной феминизации) в родословных выявляются следующие признаки:

- 1) больными бывают только мальчики;
- 2) около $\frac{2}{3}$ больных происходят от матерей-носителей, $\frac{1}{3}$ — за счет новых мутаций в X-хромосоме матери;
- 3) в унаследованных случаях у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по матери. Новые мутации являются спорадическими или изолированными случаями; сестры больных братьев в унаследованных случаях имеют 50% шансы быть тоже носителями патологического аллеля;
- 4) такие сестры-носители передают ген половине сыновей (они больные) и половине дочерей (они носители);
- 5) здоровые мужчины не передают болезни.

В отсутствие нарушений репродукции (гемофилия А и В, недостаточность Г-6-ФДГ) характерны следующие особенности родословной:

- 1) доля унаследованных случаев выше, чем $\frac{2}{3}$;
- 2) больные мужчины передают патологический аллель всем своим дочерям и никому из сыновей;
- 3) все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носителями;
- 4) в браке женщины-носителя с больным мужчиной половина дочерей — больные, половина носители, половина сыновей — больные, половина — здоровые;
- 5) иногда гетерозиготные женщины могут быть больными в связи со случайной гетерохроматинизацией хромосомы с нормальным аллелем во всех или почти во всех клетках.

К X-сцепленным рецессивным болезням относятся гемофилия, мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Гунтера (мукополисахаридоз II типа), синдром Леша-Найхана (гиперурикемия).

Y-сцепленный тип наследования. Длительное время полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохромативные участки (без генов). Новейшие исследования позволили обнаружить и локализовать ряд генов в Y-хромосоме, ген, детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов. Оволосение ушной раковины контролируется геном, расположенным в Y-хромосоме. На этом признаке можно видеть характерные черты Y-сцепленного типа передачи. Признак передается всем мальчикам. Естественно, что патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, не могут наследоваться, потому что эти индивиды стерильны.

7.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОСТАЗА

ПРОБЫ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ (ЛОМКОСТЬ) КАПИЛЛЯРОВ. Из существующих проб (манжеточная, баночная, трения резинкой, ангиорезистометрия) наиболее доступна и информативна манжеточная проба, в которой определяют число и размеры геморрагии, образовавшихся в области локтевого сгиба в круге диаметром 5 см после 5-минутного сдавления плеча манжетой при 90-100 мм рт. ст. Число петехий более 10 указывает на повышенную ломкость микрососудов, что часто связано с тромбоцитопенией, тромбоцитопатией, васкулитом, синдромом ДВС, приемом антикоагулянтов, гиповитаминозом С и Р, гиперэстрогемией.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КРОВОТЕЧЕНИЯ. Вместо пробы Дьюка (скарификация мочки уха) в настоящее время используют более чувствительные пробы, в которых время кровотечения исследуется на фоне искусственно созданного венозного стаза. В пробе Айви на плечо накладывают манжету от аппарата для измерения АД и поддерживают в ней давление в 40 мм рт. ст., после чего на ладонной поверхности верхней трети предплечья делают скарификатором поперечные насечки глубиной 1,5-2,0 мм, фильтровальной бумагой осторожно снимают капли крови через каждые 15-30 с. В норме через 3-4 мин размер пятна крови на бумаге начинает уменьшаться, и через 6-8 мин истечение крови прекращается. При тромбоцитопении, тромбоцитопатиях, болезни

Виллебранда и остром ДВС-синдроме время и объем теряемой крови возрастают. Увеличение времени кровотечения может быть обусловлено приемом нестероидных противовоспалительных препаратов – аспирина, индометацина и других, нарушающих агрегационную функцию тромбоцитов, а также в процессе лечения дезагрегантами направленного действия – тиклопидином (тиклидом), клопидогрелем, ингибиторами рецепторов тромбоцитов, производными простаглицина (илопрост, вазопростан). Передозировка антикоагулянтов непрямого действия (кумаринов, фенилина) также может сопровождаться повышением ломкости микрососудов и увеличением времени капиллярного кровотечения. Проба исследует тромбоцитарное звено гемостаза.

ПОДСЧЕТ ТРОМБОЦИТОВ В КРОВИ проводят в камере Горяева или с помощью счетчиков клеток. Важнейший способ диагностики тромбоцитопении. Норма – $150-400 \cdot 10^9/\text{л}$.

Исследование содержания мегакариоцитов в трепанатах костного мозга, времени циркуляции тромбоцитов в кровотоке, определение антитромбоцитарных антител необходимы для диагностики причины тромбоцитопении.

РЕТРАКЦИЯ КРОВЯНОГО СГУСТКА закономерно нарушается при выраженных тромбоцитопениях, тромбастении Гланцмана и уремической тромбоцитопатии.

ИЗУЧЕНИЕ РАЗМЕРА ТРОМБОЦИТОВ осуществляется в мазке крови, но более правильно и быстро с помощью автоматических счетчиков клеток крови по гистограмме.

Это позволяет судить о наличии разных популяций этих клеток в крови исследуемого, дает информацию о ряде их аномалий. При одних

тромбоцитопатиях (синдром Вискотта-Олдрича) в крови преобладают тромбоциты менее 2 мкм в диаметре, при других – гигантские формы до 8 мкм и более (аномалии Бернара-Сулье, Мея-Хегглина).

При ряде тромбоцитопатии эти клетки бедны гранулами, при других – нарушены централизация и высвобождение гранул при распластывании в процессе адгезии и агрегации. Все эти свойства, а также способность тромбоцитов к распластыванию и образованию отростков могут быть изучены с помощью обычной и сканирующей электронной микроскопии, а также оптики Номарского.

ИССЛЕДОВАНИЕ АДГЕЗИВНО-АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ. Важнейшее звено лабораторной диагностики большинства тромбоцитопатии. В настоящее время разработан ряд легковыполнимых и общедоступных методик (визуальной, микроскопической и аппаратной) регистрации этих функций. В качестве индукторов агрегации используют АДФ, коллаген, адреналин, тромбин, арахидоновую кислоту, гемолизат эритроцитов и другие агенты.

ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ – глобальный тест, характеризующий свертывающую систему крови в целом, но малочувствительный. Так он не изменяется даже при явных расстройствах коагуляции, например при умеренной гемофилии. Годится только для контроля гепаринотерапии. В норме 8 мин и меньше.

ТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ (ТВ) характеризует состояние конечного этапа процесса свертывания крови и нарушается при гипо- и дисфибриногенемиях, ДВС-синдромах, лечении гепарином, гирудином и тромболитиками.

ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ (ПВ) характеризует процесс свертывания при запуске его по “внешнему” механизму, что достигается добавлением к исследуемой цитратной плазме хлорида кальция и тромбопластина.

Коагуляционная активность тромбопластина тестируется на смешанном образце нормальной плазмы и не должна превышать 15 с. Лишь в специальных исследованиях (например, при выявлении волчаночного антикоагулянта) используется так называемый ослабленный тромбопластин активностью в 25-30 с. В отечественной литературе долгое время использовался расчет протромбинового индекса по формуле:

При использовании этой формулы маскируется исходная активность использованного тромбопластина, не учитывается его чувствительность к дефициту факторов протромбинового комплекса, которая в современных диагностических наборах маркируется как индекс чувствительности – ISI и INR. При этом используется следующий новый расчет протромбинового отношения (ПО):

Этот принятый в настоящее время расчет особенно важен для правильного дозирования антикоагулянтов непрямого действия (кумаринов, фенилина). При профилактическом приеме этих препаратов ПО поддерживают в пределах 2-2,5, при лечебном – в пределах 2,5-4. Угроза развития геморрагических осложнений возрастает по мере повышения ПО. Значительного повышения ПО (более 3,5) следует избегать в старческом возрасте, при наличии артериальной гипертензии (угроза кровоизлияния в мозг), при болезнях печени и при заболеваниях, создающих предрасположенность к кровотечениям. При нормальном тромбиновом времени замедление свертывания в протромбиновом тесте может быть обусловлено нарушением печеночного синтеза факторов VII, X, V и II при патологии печени, использованием антикоагулянтов непрямого действия, а также дефицитом витамина К, при механической (обтурационной) желтухе.

АКТИВИРОВАННОЕ ЧАСТИЧНОЕ (ПАРЦИАЛЬНОЕ)

ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ ВРЕМЯ (АЧТВ или АПТВ). Тест воспроизводит

свертывание по “внутреннему” пути. К рекальцифицированной плазме добавляются каолин и кефалин. В силу этого тест становится точным, воспроизводимым, высокочувствительным к дефициту факторов, участвующих во “внутреннем” механизме свертывания (факторов VIII, IX, XI). При дефиците этих факторов АПТВ удлиняется при остающихся нормальными ПВ и ТВ, что особенно характерно для гемофилии и болезни Виллебранда. При геморрагической болезни новорожденных, тяжелых заболеваниях печени, механической желтухе, лечении антикоагулянтами непрямого действия (кумарины, фенилин) нарушаются как АПТВ, так и ПВ при нормальном ТВ, а при лечении гепарином и тромболитиками – все три теста

РАЗДЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ

СВЕРТЫВАНИЯ. Дальнейшее уточнение механизмов нарушения свертываемости крови проводится с помощью дифференцирующих тестов. Все они основаны на принципе коррекции, т.е. на определении того фактора, при добавлении которого выявленные нарушения устраняются. Для этого используются входящие в диагностические наборы образцы плазмы с известным дефицитом того или иного фактора свертывания, а также коррекционные пробы с адсорбированной сернокислым барием нормальной плазмой, которая лишена фактора IX, но содержит фактор VIII, и с нормальной сывороткой нескольких дней хранения (в ней имеется фактор IX, но нет фактора VIII).

Дополнительно разграничение дефицита факторов VII, X и II может быть осуществлено с помощью проб с экзогенными коагулазами из змеиных ядов (табл. 7.3).

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЗВЕНА. Включает в себя определение активности антитромбина III и его гепарин-кофакторного действия, протеинов C и S, а также антигенов этих ингибиторов свертывания и альфа-2-макроглобулина. Определяют также чувствительность плазмы больного с склонностью к тромбозам и активированному протеину C: при тромбофилии, обусловленной аномалией фактора V, активированный протеин C намного слабее удлиняет АПТВ, чем в норме.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИБРИНОЛИЗА включает в себя определение содержания в плазме продуктов расщепления фибриногена и фибрина (ПДФ), оценку спонтанного лизиса кровяного сгустка и лизиса эуглобулиновой фракции плазмы, в которой сохраняются плазминоген и его активаторы, но отсутствуют (по условиям обработки плазмы) антиплазмины. Дополнительно исследуют эуглобулиновый лизис при активации фактора XII (Хагемана) каолином, т.е. запуске фибринолиза по “внутреннему” механизму. Исследование эуглобулинового лизиса до и после пережатия сосудов плеча манжетой в течение 15-20 мин при 80 мм рт. ст. или при пережатии их в течение 3 мин при давлении выше максимального АД выявляет способность эндотелия продуцировать и выделять в кровь тканевый активатор плазминогена.

Литература

1. Шелехов К.К., Смолева Э.В., Степанова Л.А. Фельдшер скорой помощи. Учебник для студентов медицинских училищ и колледжей. Ростов-на-Дону: «Феникс», 2008. – 448 с.
2. Смолева Э.В., Степанова Л.А., Кабарухина А.Б., Барыкина Н.В. Пропедевтика клинических дисциплин. Учебник для студентов медицинских училищ и колледжей. Ростов-на-Дону: «Феникс», 2007. – 448 с.
3. Тобулток Г.Д., Иванова Н.А. Синдромная патология, дифференциальная диагностика и фармакотерапия. Учебник для студентов медицинских училищ и колледжей. М.: ФОРУМ – ИНФРА – М, 2009. – 336 с.
4. Смолева Э.В., Дыгало И.Н., Барыкина Н.В., Аподиакос Е.Л. Синдромная патология, дифференциальная диагностика и фармакотерапия. Ростов-на-Дону: «Феникс», 2010. – 640 с.