

Введение

Геморрагические диатезы (ГД) - это гетерогенная группа заболеваний, сопровождающихся кровоточивостью.

Гемостаз - совокупность механизмов, обеспечивающих целостность сосудистого русла и реологию крови. Это механизм борьбы с кровоточивостью.

* 1. Временный гемостаз:

сосудистый;

тромбоцитарный (его достаточно на уровне микроциркуляторного русла);
коагуляционный.

* 2. Постоянный гемостаз:

ретракция сгустка;

реканализация сосуда.

Основные группы ГД:

* обусловленные поражением сосудистой стенки [геморрагический васкулит];

* обусловленные нарушением тромбоцитарного звена [тромбоцитопеническая пурпура];

* обусловленные нарушением свертываемости крови [коагулопатии].

1. Геморрагические диатезы, обусловленные поражением сосудистой стенки

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха) - это васкулит с IgA-депозитами, поражающими мелкие сосуды (капилляры, вены, артериолы).

Характерно вовлечение кожи, кишечника, клубочков почек и суставов.

Этиология:

* лекарственная аллергия;

* применение сывороток и вакцин;

* укусы насекомых;

* холодовая аллергия;

* пищевая идиосинкразия (молоко, яйца, земляника).

Патогенез:

* основной механизм - образование ЦИК (чаще с IgA), отложение их в микрососудах кожи и внутренних органов;

* наиболее тяжелые морфологические изменения - в артериолах, капиллярах, венах; это сопровождается деструктивными и деструктивно-продуктивными микроваскулитами с множественными микротромбозами;

* с увеличением проницаемости сосудистой стенки из сосудов выходят плазменные белки и эритроциты.

Клиника:

* начало острое, чаще внезапное, хотя может быть и постепенным;

* поражение кожи:

кожные геморрагии - ведущий клинический синдром (присутствует у всех больных);
геморрагические пятна размерами 2-3 мм, легко определяются визуально и пальпацией;

появление пятен сопровождается зудом;

сыпь имеет склонность к слиянию, симметрична, чаще расположена на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, на ягодицах, редко - на туловище; слизистые практически не поражаются;

в связи с склонностью к рецидивам могут быть и старые, и свежие элементы (картина пестрого вида);

сливная пурпура может приводить к образованию геморрагических пузырей, которые затем вскрываются с образованием глубоких эрозий и язв;

* поражение суставов:

встречается у 2/3 больных;

от артралгий до артритов;

чаще поражаются коленный и голеностопный суставы с периартикулярным отеком, без костных изменений;

температура - до 38-39°C;

* абдоминальный синдром:

более чем у 50% больных;

возникает в связи с отеком и геморрагиями в стенку кишки, брыжейку, брюшину; чаще поражаются начальный и конечный отделы тонкой кишки, реже - геморрагические и язвенно-некротические изменения в толстой кишке; бывают поражения в желудке и пищеводе;

клинически: боль в животе по типу кишечной колики, локализующаяся в мезогастррии, схваткообразная, от суток до 10 суток, бывают тошнота и рвота (до кровавой);

может быть кишечное кровотечение с типичным дегтеобразным стулом;

осложнения: инвагинации, кишечная непроходимость, перфорация с развитием перитонита;

* поражение почек:

гломерулонефрит обычно присоединяется в первые 4-6 недель;

ведущий симптом - микрогематурия с умеренной протеинурией, рецидивы макрогематурии;

гломерулонефрит может прогрессировать; в 30% исход ГВ в ХПН, при этом АГ - не часто;

* легочный синдром:

капиллярит межальвеолярных перегородок с кровоизлияниями в альвеолы;

клинически: кашель со скудным количеством мокроты + кровохарканье; одышка; несоответствие скудной аускультативной картины степени рентгенологических изменений (множественные инфильтраты в средних и нижних отделах);

могут быть случаи геморрагического плеврита;

* сердце: геморрагический перикардит, кровоизлияния в эндокард, при некрозе -

изменения на ЭКГ как при инфаркте миокарда;

* ЦНС: поражение до 8%; приступообразные головные боли, головокружения, плаксивость, раздражительность, при отеке оболочек - менингеальные симптомы, могут быть эпилептиформные припадки.

Течение:

* молниеносная форма - смерть через несколько дней от инсульта или кишечного кровотечения;

* острая форма - от нескольких недель до нескольких месяцев; исход - выздоровление или рецидивирующее течение;

* рецидивирующее течение - рецидивы с различной частотой; могут быть через несколько месяцев, затем после продолжительной остановки (до года и более) - следующее обострение и т. д.

Диагностика:

* лабораторные данные - неспецифичны;

* при абдоминальной форме повышена СОЭ, умеренный лейкоцитоз, сдвиг влево;

* особенно повышена СОЭ при гломерулонефрите;

* нередко эозинофилия до 10-15%;

* количество тромбоцитов - в норме;

* длительность кровотечения - в норме;

* время свертывания - в норме;

* в острый период может быть диспротеинемия ([^] IgA);

* может иметь значение биопсия кожи, почек.

Лечение:

* постельный режим;

* ограничение приема экстрактивной, соленой, острой пищи;

* основной метод лечения - гепаринотерапия:

300 ед/кг/сут через 4-6 часов (т.е. эту дозу распределить поровну на несколько приемов);

под контролем тромбинового времени или (если нет возможности определить ТВ) ориентироваться на время свертывания (менее чувствительный показатель): добиваемся удлинения их в 2 раза;

* при недостаточном антикоагулянтном эффекте гепарина:

для восполнения антитромбина III - СЗП по 300-400 мл;

стимуляция фибринолиза: в/в капельно никотиновая кислота;

в качестве дезагреганта - трентал;

для уменьшения воспалительного компонента - НПВП;

возможны короткие курсы ГКС-терапии;

при БПГН - пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут в/в в течение 3 дней;

возможно проведение плазмафереза при высоком уровне ЦИК;

при длительном упорном течении - иммунодепрессанты;

не показана ε-аминокапроновая кислота (она является ингибитором фибринолиза).

2. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением тромбоцитарного звена

- * при тромбоцитопении от 150 и менее;
- * количество тромбоцитов в норме 140-450 тыс. в 1 мкл;
- * минимальный уровень - критическая цифра Франка - 30Ч109 /л;
- * длительность кровотечения 1-3 минуты (образуется белый тромб);
- * адгезия тромбоцитов 30-40%;
- * агрегация тромбоцитов 16-20 секунд;
- * резистентность капилляров (петехии) ? 5.

Этиология и патогенез:

До конца не известны. На поверхности тромбоцитов фиксируются IgG, которые направлены против АГ собственных тромбоцитов. Из-за этого усиливается фагоцитоз и повышается разрушение тромбоцитов макрофагами селезенки и печени. Продолжительность жизни тромбоцитов резко укорачивается (до нескольких часов при норме 7-10 дней). В КМ повышается количество мегакариоцитов, при этом тромбоциты вокруг отсутствуют из-за повышенной элиминации и поступления в кровь.

Клиника:

- * встречается чаще у молодых и среднего возраста женщин;
- * начало может быть острым и постепенным;
- * основным симптом - кровоточивость петехиально-пятнистого типа в виде кожных геморрагий и кровотечений из слизистых оболочек;
- * выраженность геморрагий коррелирует со степенью снижения числа тромбоцитов;
- * если число тромбоцитов ниже 60, возможно появление геморрагий, они возникают при небольших травмах или спонтанно, локализуются чаще на передней поверхности туловища и на конечностях, в местах инъекций - крупные кровоизлияния;
- * есть старые и новые геморрагии (цветение);
- * появляются положительные симптомы жгута и щипка;
- * кровоточивость слизистых оболочек: носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные кровотечения, кровохарканье; кровотечения сразу после экстракции зубов; у женщин - маточные кровотечения в виде меноррагий;
- * могут быть осложнения в виде кровоизлияний в мозг и сетчатку;
- * тромбоциты иногда могут полностью отсутствовать;
- * гемостазиограмма: ^ длительность кровотечения, Но время свертывания.

Лечение:

- * преднизолон или метилпреднизолон в начальной дозе 1 мг/кг/сут;
- * при недостаточном эффекте доза увеличивается в 2-3 раза на 5-7 дней;
- * можно провести пульс-терапию метилпреднизолоном;
- * продолжительность гормональной терапии - от 1-4 месяцев до полугода;
- * геморрагии купируются в первые дни лечения, а тромбоциты увеличиваются постепенно;
- * при неэффективности ГКС - спленэктомия (решаем вопрос уже после полугода);
- * если и это неэффективно - химиотерапия (винкристин, азатиоприн, циклофосфамид), обычно они сочетаются с преднизолоном;

- * по показаниям: в/в большие дозы человеческого иммуноглобулина (сандоглобулин 0,25 г/кг), далее поддерживающая доза 0,5 мг/кг каждые 15 дней); Ig закрывает рецепторы макрофагов и те перестают поглощать тромбоциты;
- * плазмаферез для удаления антител;
- * курсы лечения дициноном (этамзилатом);
- * трансфузии концентрата тромбоцитов - только по жизненным показаниям;
- * диспансерное наблюдение у гематолога.

3. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением свертываемости крови (коагулопатии)

Свертывание крови - многоэтапный каскадный процесс, в котором неактивные факторы превращаются в активированные.

Система свертывания крови - это система вторичного гемостаза. Она отвечает за формирование красного тромба, в основе которого лежит фибрин.

Коагуляционные нарушения бывают наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные). До 97% всех наследственных коагулопатий составляют гемофилии. Гемофилия - это групповое понятие, т.к. вовлечены 3 фактора свертывания.

Структура гемофилий:

- * гемофилия А (дефицит VIII фактора) - 85-90%;
- * гемофилия В / болезнь Кристмаса (дефицит IX фактора) - 6-13%;
- * гемофилия С / болезнь Розенталя (дефицит XI фактора) - 0,3-0,5%.

Гемофилия А - наиболее часто встречающаяся коагулопатия с дефицитом коагулянтной части фактора VIII (антигемофильного глобулина).

* Молекулярная масса фактора VIII = 1,5 млн.

* VIII:С - прокоагулянт с антигемофильной активностью (взаимодействует с IX фактором).

* VIII:ФВ - крупномолекулярный компонент, взаимодействующий с тромбоцитами.

Контролирует адгезивные свойства и длительность кровотечения (точка взаимодействия первичного и вторичного гемостаза), регулирует активность коагулянтной части.

* VIII:АГ - тесно связан с ФВ.

* Период полувыведения из кровеносного русла VIIIк (синтезируется в печени) составляет несколько часов.

* Тот же показатель у VIII:ФВ и VIII:АГ (синтезируются в эндотелиальных клетках) - более суток.

Гемофилии А и В - наследуются по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу, в связи с чем болеют преимущественно мужчины. Женщина, наследуя X-хромосому от отца-гемофилика и здоровую X-хромосому от матери, является кондуктором гемофилии. Такие женщины, как правило, кровоточивостью не страдают, хотя уровень VIII или IX фактора у них снижен.

Гемофилия С наследуется аутосомно, болеют и мужчины, и женщины.

Степень тяжести гемофилии А определяется степенью дефицита VIIIк фактора:

- * тяжелая форма - уровень фактора менее 2%;
- * среднетяжелая - 2-5%;
- * легкая - 5% и более от нормального;
- * в норме - 60-120%.

Клиника:

- * заболевание начинается в детском возрасте;
- * первые симптомы - кровоточивость при мелких травмах слизистых оболочек;
- * в легких формах может проявляться в юношеском возрасте;
- * течение гемофилии - это периоды повышенной кровоточивости и относительного благополучия;
- * одно из характерных проявлений - гемартрозы крупных суставов конечностей при незначительных травмах: появляются сильнейшие боли, кожа гиперемирована, напряжена, горячая на ощупь, ухудшение общего самочувствия, повышение температуры, ускорена СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз;
- * при рецидивировании острых гемартрозов развиваются хронические геморрагически-деструктивные остеоартрозы с деформацией (разновидность вторичного остеоартроза), что может заканчиваться ограничением подвижности; к остеоартрозу может также приводить гипотрофия мышц, окружающих сустав;
- * тип кровоточивости - гематомный, мелких синяков и петехий нет;
- * в случае сдавления гематомой нервных стволов конечностей, сухожилий, мышц может развиваться нарушение подвижности;
- * травма глаза с ретробульбарной гематомой может привести к потере зрения;
- * может быть тяжелая ретроперитонеальная гематома;
- * бывают кровоизлияния в головной и спинной мозг;
- * в 30% - упорные почечные кровотечения;
- * желудочно-кишечные кровотечения и язвообразование;
- * кровотечения после травм и операций, возникающие через 1-5 часов (зависит от степени дефицита фактора), т.е. отсроченные.

Лабораторные показатели:

- * в период ремиссии - No;
- * при обширных гематомах и кровотечениях - постгеморрагическая анемия различной степени тяжести;
- * тромбоциты - в норме;
- * длительность кровотечения - в норме;
- * ретракция кровяного сгустка не нарушена (учитывается от момента свертывания);
- * удлинение времени свертывания (в пробирке), в норме - 5-7 минут;
- * удлинение АЧТВ (наиболее важный показатель для гемофилии, связан с VIII, IX и XI факторами), в норме - 35-40 сек;
- * протромбиновое время (характеризует процесс свертывания при запуске его по внешнему механизму) - в норме;
- * тромбиновое время (характеризует состояние конечного этапа процесса свертывания) - в норме (14-16 сек).

Лечение:

Первоочередная задача - заместительная терапия гемопрепаратами. К сожалению, могут быть осложнения:

* перенос инфекции (ВИЧ, гепатит В, С);

* пирогенные и аллергические реакции;

* (!) образование ингибитора к необходимому фактору свертывания;

* перенос невирусных патогенов (т.н. прионов - трансмиссионные спонгиформные энцефалопатии: болезнь Крейтцфельда-Якоба (СJD), ее новый вариант (NVCJD), бычий спонгиформный энцефалит (БСЭ)).

Осложнения, связанные с лечением гемофилии

Осложнение

I поколение: криопреципитат и СЗП

II поколение: концентраты низкой и средней степени чистоты

III поколение: плазматические факторы высокой степени чистоты, рекомбинантные факторы

Перенос вирусов

Объемная перегрузка

Аллергические реакции

Образование ингибитора

Гемолиз

Тромбоз

Иммунная агрессия

Фактор VIII: есть рекомбинантный и моноклональный очищенный, растворы не содержат ВИЧ и гепатита. Нет рекомбинантного IX фактора, но есть моноклональный очищенный.

Необходимые дозы факторов при кровотечениях у гемофиликов

Клиническая активность

Легкие кровоизлияния в суставы или мягкие ткани

20 ед/кг 1 раз в сутки

40 ед/кг 1 раз в сутки

Тяжелые кровоизлияния в суставы или мягкие ткани

40 ед/кг 1 раз, затем по 20 ед каждые 12 ч

80 ед/кг 1 раз, затем по 40 ед каждые 12 ч

“Compartment”-синдром

40 ед/кг 1 раз, затем по 20 ед каждые 12 ч до разрешения

80 ед/кг 1 раз, затем по 40 ед каждые 12 ч до разрешения

Рваная рана со швами

20 ед/кг 1 раз при наложении швов, затем через день до снятия швов

40 ед/кг 1 раз при наложении швов, затем через день до снятия швов

Чистка и пломбирование зубов

20 ед/кг 1 раз в день и т.д.

40 ед/кг 1 раз в день и т.д.

Период полураспада

12 часов

24 часа

Новый препарат - десмопрессин: 0,4 мкг/кг увеличивает концентрацию VIII фактора на 300-400% через 300 мин.

Ингибитор VIII фактора - образование нейтрализующих IgG к VIII фактору - на фоне лечения примерно у 15% больных с тяжелой гемофилией А и у 4% - с гемофилией В.

Уровень ингибитора определяется по уровню VIII фактора, оставшегося в нормальной плазме после 2 часов инкубации с плазмой больного, и измеряется в единицах Бетезды (ЕБ). Низкий титр ингибитора - 10 ЕБ (может быть преодолен повышением количества вводимого фактора). Если более 40 (высокий) - существуют различные протоколы лечения (эффективность достижения гемостаза до 95%).

Препарат протромбинового комплекса (ППСБ).

Активированный протромбиновый комплекс (АППСБ).

2 препарата: аутоплекс и фейба (активация по внешнему пути).

Болезнь Рандю-Ослера - наследственная геморрагическая телеангиэктазия.

Характеризуется очаговым истончением сосудистой стенки из-за недоразвития субэндотелиального слоя и малого содержания в нем коллагена.

геморрагический диатез патогенез тромбоцитарный

Литература

1. Копылов А.П. Особенности внутренних болезней Мн: ВШ, 2007, 365с
2. Пирогов К.Т. Внутренние болезни, М: ЭКСМО, 2005
3. Симаков К.П. Профилактика и лечение диатезов, Мн: Светач, 2007г....