

ББК 54.11

В 75

УДК 616.15(035)

54.11
P85 ✓
6167

Авторы: З. С. БАРКАГАН, Л. И. ИДЕЛЬСОН, А. И. ВОРОБЬЕВ

Рецензенты: Ю. Н. Токарев, проф., зам. директора по научной работе ЦНИИ гематологии и переливания крови МЗ СССР; В. П. Балуда, проф., руководитель отдела патологической физиологии НИИ медицинской радиологии АМН СССР.

В 75 **Руководство по гематологии: В 2 т. Т. 2/Под ред. А. И. Воробьева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985. — 368 с., ил.**

В пер.: 2 р. 10 к. 50 000 экз.

В книге представлены разделы частной гематологии: анемии и патология гемостаза. Описаны железодефицитные, гемолитические, апластические анемии; анемии, связанные с нарушением синтеза глобина, ДНК, РНК, порфиринов и др., а также порфирии, гемолитическая болезнь плода и новорожденного. В разделе о нарушениях гемостаза, кроме тромбоцитопений, тромбоцитопатий, геморрагических коагулопатий (гемофилии, дефицита других факторов свертывания), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гематогенных тромбофилий, нарушений гемостаза сосудистого и смешанного генеза и др., изложены основные методы исследования гемостаза и логика диагностического процесса. Книга предназначена для терапевтов, в том числе гематологов, а также акушеров-гинекологов, хирургов и врачей других специальностей.

Р 411202000—320
039(01)—85 92—85

ББК 54.11

БЕЛОРУССКАЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ
БИБЛИОТЕКА
ИМ. Н. А. НЕКРАСОВА

© Издательство «Медицина», 1979
© Издательство «Медицина», 1985

АНЕМИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Анемия, точнее малокровие, — это уменьшение общего количества гемоглобина, чаще всего проявляющееся уменьшением его концентрации в единице объема крови. Все острые кровопотери обязательно сопровождаются признаками анемии: бледностью, одышкой, сердцебиением при небольших нагрузках, но при этом еще не наступает разбавление крови плазмой, вызывающее падение концентрации гемоглобина. Нередко наблюдается и обратная ситуация. Например, при беременности (или сердечной недостаточности) наступает гидремия, падает концентрация гемоглобина и эритроцитов, хотя общего уменьшения массы гемоглобина и эритроцитов, т. е. малокровия, нет.

В большинстве случаев, за исключением железодефицитных состояний и талассемии, анемия сопровождается и снижением содержания эритроцитов в единице объема крови.

Поскольку анемия — всегда частный симптом какого-то общего заболевания, строгая нозологическая классификация анемий невозможна. Врачу удобно делить анемии на гипо- и гиперхромные, так как цветовой показатель позволяет направить диагностический поиск в нужном направлении. Однако классическая гиперхромная витамин B_{12} -дефицитная анемия нередко бывает нормохромной, а при гипохромной железодефицитной анемии субъективные симптомы появляются до того, как снизится цветовой показатель. Классифицирование анемии на основе патогенеза, как и нозологическое классифицирование, также не может быть выдержано до конца. Например, железодефицитная постгеморрагическая анемия, представляющая собой одно из самых массовых заболеваний человечества, может быть обусловлена менингоэнцефалитами, не компенсируемыми железом пищи, хроническими кровопотерями при геморрое или при носовых кровотечениях в связи с болезнью Ослера. Постгеморрагическая железодефицитная анемия будет отнесена к группе анемий, связанных с кровопотерей, и к группе анемий, связанных с нарушенным кровообразованием, и т. п. В настоящем руководстве анемии разделены на основные группы и отдельные формы, включая редкие; часть из них подробно не описывается. Такой прагматический подход весьма уязвим с позиций научной строгости классифицирования, но невозможно точно классифицировать болезни, объединяемые лишь одним симптомом, который может при этих болезнях и отсутствовать.

ОСТРАЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Под острой постгеморрагической анемией понимают анемию, развившуюся в результате быстрой потери значительного количества крови.

В патогенезе основных клинических проявлений острой кровопотери ведущую роль играет быстрое уменьшение общего объема крови, прежде всего ее плазменной части. Уменьшение объема циркулирующих эритроцитов ведет к острой гипоксии — появлению одышки, сердцебиения.

Коллапс или гипотония вызваны в основном потерей плазмы. Во время кровотечения и сразу после него отмечаются выброс надпочечниками катехоламинов и спазм периферических сосудов. Уменьшение объема сосудистого русла способствует компенсации. Однако длительный спазм периферических сосудов неблагоприятно действует на микроциркуляцию и может привести к шоку. Одним из важнейших механизмов саморегуляции организма является аутогемодилюция путем мобилизации собственной межтканевой жидкости и ее выброса в сосудистое русло. Если аутогемодилюция выражена недостаточно или истощается, то наступает декомпенсация и без лечения больной погибает [Климанский В. А., 1983]. В результате гипоксии, связанной с кровопотерей, повышается содержание эритропоетина, следствием чего становится повышенная пролиферация эритропоэтинчувствительных клеток с последующим увеличением процента эритрокариоцитов и выбросом ретикулоцитов.

Клиника. Острая постгеморрагическая анемия вызывает прежде всего симптомы коллапса. У больного появляются резкая слабость, головокружение, бледность, сухость во рту, холодный пот, рвота. Падает артериальное и венозное давление, уменьшается сердечный выброс крови, резко учащается пульс. Наполнение пульса становится слабым.

Клиническая картина определяется количеством потерянной крови, скоростью ее истечения и в какой-то мере зависит и от источника кровопотери. Имеются данные о неодинаковой компенсации в зависимости от источника кровотечения.

Burri с соавт. для оценки кровопотери рекомендуют использовать формулу:

$$П = K + 44lgШИ,$$

где P — потеря крови в процентах; K — коэффициент, равный 27 при желудочно-кишечной кровопотере, 33 — при полостных кровотечениях, 24 — при ранениях конечностей и 22 — при поражении грудной клетки; ШИ — шоковый индекс, равный отношению частоты пульса к систолическому давлению.

Степень анемии не является показателем количества потерянной крови. Это связано с тем, что при острой кровопотере уменьшается объем сосудистого русла. В первые часы при большой кровопотере может быть незначительное снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, соответственно не уменьшен гематокрит, и лишь исследование объема циркулирующих эритроцитов может выявить его значительное снижение.

Если кровотечение удалось остановить, то через 2—3 дня начинается снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, главным образом в результате проникновения в кровь тканевой жидкости, поэтому в первое время после кровопотери анемия нормохромная. Содержание тромбоцитов в период кровотечения может быть сниженным в связи с их потреблением в процессе тромбообразования.

Диагностика скрытого массивного кровотечения должна основываться в первую очередь на клинических признаках, подкрепленных некоторыми лабораторными данными (пробы Грегерсена, Вебера, повышение уровня остаточного азота при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и др.).

Лечение острой постгеморрагической анемии начинается с остановки кровотечения и противошоковых мероприятий. Показаниями к началу трансфузионной терапии при острой кровопотере являются продолжение кровотечения, существенное падение систолического артериального давления (ниже 90 мм рт. ст.), учащение пульса на 20 уд/мин и более. Для остановки кровотечения используют все средства патогенетической терапии. По мнению В. А. Климанского (1983), кровопотеря в пределах 10—15% исходного

объема циркулирующей крови (ОЦК) не требует трансфузионной терапии, а потеря даже 25% ОЦК требует лишь небольшой коррекции. Инфузионно-трансфузионная терапия показана в основном больным с потерей более 25% крови. Для заместительной терапии используют полиглюкин до 2 л/сут. Для улучшения микроциркуляции вводят реополиглюкин, желатиноль, альбумин. Только после восстановления кровообращения посредством гемодилюции следует использовать эритроцитную массу (30—40% кровопотери). Для улучшения реологических свойств В. А. Климанский советует разводить эритроцитную массу реополиглюкином или 5% раствором альбумина в соотношении 1:1.

При массивной кровопотере большое значение имеет скорость трансфузии. Обычно венозное давление резко снижено, локтевые вены спавшиеся, поэтому следует прибегать к пункции подключичных вен или веносекциям с последующей струйной трансфузией в 2—3 вены. Следует подчеркнуть недопустимость восполнения всей кровопотери кровью во избежание «синдрома массивных трансфузий». Необходимо помнить также о коррекции белков плазмы, для чего используют альбумин или протеин. Для коррекции водного баланса вводят изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера — Локка. Для нормализации pH используется отечественный препарат лактасол.

Переливание цельной крови, как правило, нецелесообразно, не следует также прибегать к прямым переливаниям крови.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

[Железодефицитные анемии — широко распространенные болезни, при которых снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. В результате этого нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. До развития малокровия у больных наблюдаются признаки тканевого дефицита железа — латентный дефицит железа.

Этиология и патогенез. Наиболее частой причиной железодефицитной анемии являются кровопотери, особенно длительные, постоянные, хотя и незначительные. Организм теряет больше железа, чем получает из пищи.

Физиологическое всасывание железа из пищи ограничено. Обычно мужчины получают с пищей 18 мг железа, из которых может всасываться 1—1,5 мг, женщины — 12—15 мг железа, из которых всасывается 1—1,3 мг. При повышенных потребностях организма в железе из пищи может всосаться максимум 2—2,5 мг. Следовательно, дефицит железа развивается тогда, когда организм теряет его более 2 мг/сут. Физиологические потери железа у мужчин с мочой, калом, потом, слущивающимся эпителием кожи не превышают 1 мг, поэтому при нормальном содержании железа в пище, обычном питании и нормальном кишечном всасывании и без кровопотерь у мужчин не должен развиваться дефицит железа. У женщин к тем расходам, что и у мужчин, прибавляются потери железа с кровью во время менструаций, беременности, родов, лактации. В связи с этим у женщин очень часто потребности в железе превышают всасывание железа из пищи. Это и становится наиболее частой причиной железодефицитных анемий.

У 10—25% женщин, которые считают себя практически здоровыми, за время менструации теряется более 40 мг железа, у 5% объем теряемой крови за цикл превышает 90 мл (45 мг железа); женщины, жалующиеся на большие кровопотери, теряют 100—500 мл крови (50—250 мг железа).

Суточная потребность в железе у женщин, теряющих 30—40 мл крови,

за менструацию, 1,5—1,7 мг. При обильных и длительных менструальных кровотечениях потребность в железе у женщин возрастает до 2,5—3 мг/сут, однако такое количество железа не может всосаться даже при его значительном содержании в пище. Из этого количества всасывается фактически 1,8—2 мг/сут, а 0,5—1 мг не удается пополнить. За месяц, таким образом, создается дефицит в 15—20 мг. В течение года этот дефицит увеличивается до 180—240 мг, а в течение 10 лет он возрастает до 1,8—2,4 г. Даже при меньшей кровопотере может возникнуть несоответствие между потребностью в железе и его поступлением в организм.

Большое значение в патогенезе железодефицитных анемий у женщин имеют беременность и лактация без предшествующего дефицита железа, как правило, не приводят к существенному опустошению запасов железа, однако уже вторая беременность, наступившая вскоре после первой, или первая беременность на фоне скрытого дефицита железа приводит к недостатку железа в организме. При каждой беременности, родах, лактации женщина теряет не менее 700—800 мг железа.

Значительное место в развитии железодефицитных анемий занимают кровопотери из желудочно-кишечного тракта. Они являются самой частой причиной дефицита железа у мужчин и второй по частоте причиной у женщин. Такие кровопотери могут быть следствием язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, опухолей желудка или кишечника, дивертикулов различной локализации, глистных инвазий, эрозий слизистой оболочки желудка при грыже пищеводного отверстия диафрагмы. Из глистных инвазий, вызывающих кровопотерю, следует прежде всего отметить анкилостомидоз.

Хотя кровопотери из мочевых путей редко приводят к железодефицитной анемии, все же постоянная потеря эритроцитов с мочой не может не вызвать дефицит железа. В такой же мере это относится к потере железа с мочой не в составе эритроцитарного гемоглобина, а при гемоглобинурии и особенно при гемосидеринурии у лиц с болезнью Маркиафавы — Микели или гемолизиновой формой аутоиммунной гемолитической анемии.

Имеется большая литература о железодефицитных анемиях у доноров, постоянно сдающих кровь.

Все указанные выше состояния можно охарактеризовать как хронические постгеморрагические железодефицитные анемии, обусловленные наружной потерей крови.

Значительно реже встречаются железодефицитные анемии, обусловленные кровопотерей в замкнутые полости с последующим нарушением реутилизации железа. В первую очередь это железодефицитная анемия при изолированном легочном сидерозе с постоянной кровопотерей в легочную ткань. Эритроциты путем диапедеза проникают в пространство между базальной мембраной эпителия альвеол и базальной мембраной эндотелия легочных капилляров. В результате распада эритроцитов и гемоглобина в макрофагах освобождается железо, которое откладывается в виде гемосидерина, так как в норме не предусмотрен механизм повторного использования железа, расположенного в макрофагах легких. Близок к этому патогенез железодефицитной анемии при гломических опухолях, внутрь которых изливается кровь без последующей реутилизации железа.

Такой же механизм дефицита железа возможен при эндометриозе, не связанном с полостью матки. В этих случаях кровотечение во время менструации происходит в замкнутую полость, чаще всего расположенную эктопически. Если такая киста разрывается, то возникает наружная кровопотеря в полость матки, кишечник, дыхательные пути. Если полость остается замкнутой, то железо накапливается в ней и повторно не используется.

Раньше большое значение в патогенезе железодефицитной анемии при-

давали нарушению желудочной секреции. Атрофический гастрит с ахилией считали самой частой причиной железодефицитной анемии. До настоящего времени во многих руководствах по терапии выделяют гастрогенную железодефицитную анемию. Однако ахилия может лишь способствовать развитию железодефицитной анемии при значительных потребностях в железе. Само по себе нарушение желудочной секреции не приводит к железодефицитной анемии. Как уже указывалось, хлористоводородная кислота значительно усиливает всасывание трехвалентного железа, немного — двухвалентного и практически не влияет на всасывание железа, входящего в состав гема (см. с. 123, т. I). По данным В. Н. Петрова, М. И. Щербы, всасывание железа у больных атрофическим гастритом и ахилией в среднем $7,1 \pm 1,5\%$ при норме $8,3 \pm 1,1\%$.

Пищевые продукты как животного, так и растительного происхождения содержат железо как в форме гема, так и в виде двухвалентных и трехвалентных ионов. Всасывается главным образом двухвалентное железо, входящее в состав гема. Количества железа, способного всосаться при нормальной секреции и при ахилии, достаточно, чтобы покрыть нормальные расходы железа. При повышенных расходах железа его всасывание из пищи значительно увеличивается (см. с. 124, т. I). Это увеличение больше при нормальной секреции, чем при ахилии. Следовательно, пониженная желудочная секреция может стать дополнительным фактором, способствующим развитию дефицита железа при повышенных потребностях организма в нем.

Дефицит железа у взрослых людей может быть связан с нарушением кишечного всасывания при хронических энтеритах, а также после обширных резекций тонкой кишки. В этих случаях нарушается всасывание не только железа, но и других веществ.

Железодефицитная анемия часто встречается у детей, особенно младшего возраста. Она может развиваться вследствие недостаточного получения железа ребенком от матери при недоношенности, многоплодной беременности, а также при отказе ребенка от пищи. Вероятно, в патогенезе дефицита железа у ребенка в ряде случаев имеет значение дефицит железа у матери. Железодефицитная анемия у новорожденного может быть следствием проникновения части крови плода в кровотоки матери (плодо-материнское кровоотечение) или второго близнеца. Анемия бывает иногда у детей, извлеченных при помощи кесарева сечения, так как ребенка приподнимают над плацентой и часть его крови в момент перевязывания пуповины остается в плаценте. Работами Kimber, Waintraub (1968) показано, что у детей в отличие от взрослых при дефиците железа его всасывание не увеличивается, а уменьшается, поскольку для усвоения железа из молока требуются ферменты кишечника, также содержащие железо. Сам по себе дефицит железа приводит к ряду нарушений в желудочно-кишечном тракте, способствующих усугублению этого дефицита. Значительная роль принадлежит также нарушению питания ребенка.

У детей 2—3 лет наступает относительная компенсация, содержание гемоглобина чаще всего повышается до нормы, хотя латентный дефицит железа может оставаться. В период полового созревания вновь создаются условия для дефицита железа, особенно у девушек. Усиленный рост и появление менструальных кровопотерь повышают потребность в железе. Нередко к этому присоединяются снижение аппетита и неправильное питание, иногда связанное с желанием похудеть. Имеют значение, по всей вероятности, и гормональные факторы. Так, показано, что андрогены способствуют более активному эритропоэзу и всасыванию железа, а эстрогены не обладают подобным действием. Остается спорным вопрос о роли врожденного дефицита железа в патогенезе железодефицитной анемии у подростков.

Большой интерес представляет так называемая эссенциальная, или идиопатическая, железодефицитная анемия.

Раньше эссенциальную железодефицитную анемию связывали преимущественно с нарушением всасывания железа вследствие пониженной секреторной активности желудка, а теперь показано, что у большинства таких больных всасывание железа не понижено, а повышено. В группу эссенциальных железодефицитных анемий теперь склонны относить все формы малокровия без явной причины. Диагноз «эссенциальная железодефицитная анемия» как бы освобождает врача от дальнейшего обследования больного. Однако у таких больных наиболее часто встречаются нераспознанные кровопотери из желудочно-кишечного тракта, иногда связанные с опухолью.

Под видом эссенциальной железодефицитной анемии нередко проходят другие, значительно более редкие, формы железодефицитной анемии (изолированный легочный сидероз, гломическая опухоль), а также анемии с гипохромией эритроцитов и высоким содержанием железа (талассемии, нарушения синтеза порфиринов, свинцовое отравление). Мы считаем, что диагноз «эссенциальная железодефицитная анемия» вообще не должен использоваться в практической деятельности врача.

К л и н и к а. Клинические проявления дефицита железа в организме очень многообразны и зависят от ряда факторов. При недостатке железа в организме анемия проявляется не сразу. Ей предшествует длительный период латентного дефицита железа с четкими признаками снижения запасов железа в организме без явных симптомов малокровия.

При значительном снижении гемоглобина на первый план выступают симптомы, связанные с недостаточным обеспечением тканей кислородом: слабость, головокружения, сердцебиения, одышка, обмороки. Частота этих симптомов неодинакова. Нередко больные жалуются на головную боль, чаще в душном помещении. Однако эти симптомы присущи не только железодефицитной анемии, они бывают и при других формах малокровия.

Дефициту железа свойственны так называемые сидеропенические симптомы: выраженные изменения кожи, ногтей, волос, которые не встречаются при других видах малокровия, мышечная слабость, не соответствующая глубине анемии, извращения вкуса.

У больных часто наблюдаются сухость и трещины кожи на руках и ногах, ангулярный стоматит. Трещины в углах рта при дефиците железа бывают у 10—15% взрослых людей. Мы нередко наблюдали четкую зависимость между углублением дефицита железа и появлением трещин в углах рта, исчезающих при лечении препаратами железа.

При тяжелых формах железодефицитной анемии выпуклые ногти становятся уплощенными и даже вогнутыми, резко истончаются, ломаются. Часто описывают койлонихию (ложкообразные ногти) как симптом дефицита железа у взрослых и детей.

Глоссит, выражающийся в появлении боли и покраснении языка, атрофии его сосочков, также нередко встречается при железодефицитной анемии. Бывает дисфагия, которую ошибочно расценивают как опухоль пищевода.

Характерный признак дефицита железа — мышечная слабость, наблюдаемая у большинства больных. Мышечная слабость — следствие не только анемии, но и дефицита α -глицерофосфатоксидазы, в состав которой входит железо [Finch, 1976].

Вероятно, с мышечной слабостью связан еще один симптом, часто наблюдаемый при железодефицитной анемии. Больные жалуются на императивные позывы на мочеиспускание. Нередко у девочек с дефицитом железа наблюдается ночное недержание мочи. Часто больные не способны удержать мочу при смехе, кашле, не могут остановить начавшееся моче-

испускание. Моча быстро накапливается в мочевом пузыре после травмы, взятия крови из вены, болезненного укола.

Дефицит железа вызывает поражение желудочно-кишечного тракта — нарушение желудочной секреции, иногда гистаминоупорную ахилию. Почти у половины больных обнаруживается атрофический гастрит [Петров В. Н., Рысс Е. С., Рысс Е. С., Лужис А. Р.]. Лечение препаратами железа может приводить к повышению кислотности желудочного содержимого [Кончаловский М. П., Дульцин М. С., 1936; Николаева П. М., 1971; Шерман С. И. и др., 1966]. Однако, по данным Е. С. Рысса, у больных с выраженной атрофией слизистой оболочки и гистаминоупорной ахилией лечение препаратами железа не приводило ни к улучшению гистологических показателей, ни к восстановлению секреции.

У детей при дефиците железа обнаруживаются признаки нарушения кишечного всасывания жиров, ксилозы, железа.

При дефиците железа как у взрослых людей, так и у подростков бывает извращение вкуса (*pica chlorotica*). Больные часто едят мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, особенно обращает на себя внимание употребление льда (погофагия), а также сырой крупы, теста, сырого мясного фарша. Бывает пристрастие к запаху керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, выхлопных газов машин, резины и даже мочи.

Причина этих извращений полностью не ясна. Можно только говорить о четкой зависимости этих необычных склонностей от дефицита железа, так как они полностью проходят после назначения препаратов железа и нередко рецидивируют при обострении железодефицитной анемии.

Лабораторные признаки железодефицитной анемии и. Наиболее характерный лабораторный признак железодефицитной анемии — гипохромная анемия. Хотя она наблюдается не только при дефиците, но иногда и при повышенном содержании железа; железодефицитная анемия — самая частая форма гипохромной анемии.

Содержание гемоглобина при железодефицитной анемии может колебаться от 20—30 до 110 г/л в зависимости от дефицита железа. Содержание эритроцитов может быть нормальным или сниженным до $1,5—2 \cdot 10^{12}/л$.

Снижается цветовой показатель или, что то же самое, уменьшается средняя концентрация гемоглобина.

Часто лаборатория неверно определяет цветовой показатель, что связано прежде всего с неправильным подсчетом эритроцитов. До настоящего времени во многих лабораториях используется для подсчета эритроцитов фотометрический метод. Давно показано [Воробьев А. И., 1959], что фотометрический метод дает очень большую ошибку подсчета эритроцитов в случае их необычной величины и формы. Не следует подсчитывать эритроциты в фотоколориметре. Вторая причина ошибки — использование старых методов определения гемоглобина. Большую ошибку дает гемометр Сали. Не рекомендуется применять его в практической работе. Непригодно и определение содержания гемоглобина в аммиачном или содовом растворе. Окраска такого раствора все время изменяется, оптическая плотность снижается, и ошибка становится очень большой.

Для определения гемоглобина, особенно у больных с анемией, нужно использовать цианметгемоглобиновый метод, для определения содержания эритроцитов — камерный подсчет или определение эритроцитов на приборах, регистрирующих прохождение через пункт подсчета одного эритроцита (целлоскоп или подобный ему прибор).

При неправильном определении содержания гемоглобина или эритроцитов врач получает неверный цветовой показатель. Нередко у больных с выраженной железодефицитной анемией, по ошибочным данным лаборатории, цветовой показатель оказывается близким к единице, а при про-

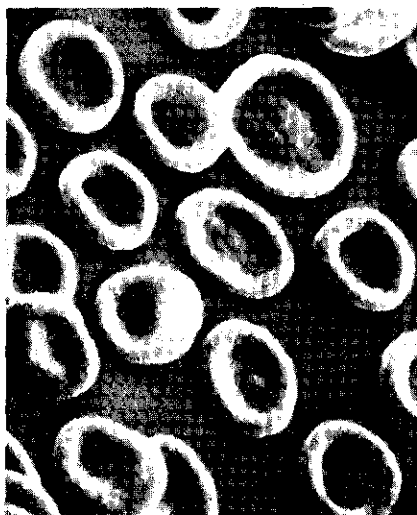


Рис. 137. Сканограмма эритроцитов при дефиците железа. В центре видны тонкие гипохромные дискоциты с широкой центральной ямкой и крутыми невысокими краями. Ув. 3000 (по А. А. Можиной).

смотре мазка крови видно, что эритроциты гипохромные.

Кроме гипохромии, железодефицитная анемия вызывает анизоцитоз эритроцитов, т. е. неодинаковую величину со склонностью к микроцитозу. При дефиците железа выражен пойкилоцитоз, эритроциты бывают самой различной формы.

На рис. 136 (см. на цвет. вкл.) показан мазок крови больного с железодефицитной анемией, на рис. 137 — эритроциты у больных железодефицитной анемией при изучении методом электронной сканирующей микроскопии. Эритроциты «худые», лишенные гемоглобина, занимающего значительный объем.

При железодефицитной анемии уменьшено содержание не только гемоглобина, но и эритроцитов. Снижение количества эритроцитов можно объяснить как снижением пролиферативной активности ядерных эритроидных элементов [Носка Г. Д., 1970; Канев С. В., 1973; Осипова Л. А., 1978], так и усилением неэффективного эритропоэза. Кроме того, име-

ются данные о некотором укорочении продолжительности жизни эритроцитов при железодефицитной анемии. Тем не менее главным в генезе анемии остается нарушение образования гемоглобина, и поэтому цветовой показатель при железодефицитной анемии низкий.

Содержание ретикулоцитов при железодефицитных анемиях может быть в пределах нормы (до 2%), но иногда несколько повышено. Следует помнить, что повышение уровня ретикулоцитов может быть тогда, когда больные получали до исследования ретикулоцитов препараты железа. Повышение уровня ретикулоцитов может говорить также о значительном кровотечении.

Содержание лейкоцитов при железодефицитной анемии имеет тенденцию к снижению, чаще всего в результате умеренного снижения содержания нейтрофилов [Михайлова Е. Н., 1970].

Содержание тромбоцитов в большинстве случаев железодефицитной анемии оказывается в пределах нормы, реже повышено, особенно при кровотечении.

В костном мозге при железодефицитной анемии существенных патологических признаков определить не удастся. Клеточность костного мозга, как правило, нормальная. В гистологическом препарате соотношение кровяного костного мозга и жира не изменено. Иногда отмечается умеренная гиперплазия. При цитологическом исследовании костного мозга иногда обнаруживается умеренное преобладание красного ростка. Железодефицитная анемия, так же как и другие формы гипохромной анемии, нарушает гемоглобинизацию эритрокариоцитов. Увеличено количество базофильных и полихроматофильных эритроцитов за счет уменьшения количества оксифильных форм. Количество мегакариоцитов в пределах нормы или увеличено при выраженных кровотечениях.

Характерной особенностью костного мозга при железодефицитной анемии является снижение количества сидеробластов — эритрокариоцитов, содержащих гранулы железа. В норме 20—40% эритрокариоцитов костного мозга содержат единичные гранулы. При железодефицитной анемии при окраске на железо синих гранул практически выявить не удастся. Исследование сидеробластов костного мозга помогает в диагностически трудных случаях.

Среди биохимических методов диагностики железодефицитных анемий наиболее широко используется определение сывороточного железа.

Железо сыворотки в настоящее время определяют только по батофенантролиновым методикам [Peterson, 1953; Henry et al., 1958; Kok, Wild, 1960].

У нас в стране наиболее широко используются метод Henry с соавт., а также его модификации; для определения железа можно использовать набор, выпускаемый чехословацкой промышленностью.

От роданитного и ортофенантролинового методов следует отказаться, так как комплексы либо очень нестойкие, либо слабо окрашенные, что затрудняет дифференцировку нормы и патологии.

Не следует забывать о необходимости употреблять только дважды дистиллированную воду при определении железа сыворотки.

Необходимо упомянуть о двух очень важных обстоятельствах. Во-первых, кровь следует брать в специальную пробирку, пропаренную или тщательно вымытую дважды дистиллированной водой, причем вторая перегонка воды должна быть проведена через стеклянное оборудование. Обычная дистиллированная вода, которая перегоняется через металлический дистиллятор, содержит следы металла; при подогревании в кислой среде он может перейти в ионизированную форму и зависит результаты исследования. Обычно процедурные медицинские сестры получают из биохимических лабораторий специальные пробирки для взятия крови для исследования сывороточного железа. Во-вторых, больной, у которого исследуют железо сыворотки, не должен принимать препараты железа по крайней мере 5 дней.

Нормальное содержание железа сыворотки — 70—170 мкг%, или 12,5—30,4 мкмоль/л¹. Содержание железа сыворотки при выраженной железодефицитной анемии снижается до 10—30 мкг% (1,8—5,4 мкмоль/л), при нетяжелой — до 40—60 мкг% (7,2—10,8 мкмоль/л).

Кроме исследования сывороточного железа, для изучения запасов железа принято определять железосвязывающую способность сыворотки. В норме около $\frac{1}{3}$ трансферрина насыщено железом, а $\frac{2}{3}$ его свободны и могут присоединять значительное количество железа. Говоря о железосвязывающей способности сыворотки, мы имеем в виду не абсолютное количество трансферрина, а количество железа, которое может связываться с трансферрином. Раньше определяли количество железа в микрограммах, которое связывает 100 мл сыворотки. В настоящее время принято измерять, какое количество железа (в микромолях) связывает 1 л сыворотки.

В норме общая железосвязывающая способность сыворотки колеблется от 170 до 470 мкг% (30,6—84,6 мкмоль/л).

Вычитая количество железа сыворотки из общей железосвязывающей способности, мы узнаем ненасыщенную, или латентную, железосвязывающую способность. Есть еще один производный показатель — коэффициент насыщения; это процент железа сыворотки в общей железосвязывающей

¹ Для перевода содержания железа из мкг% (А) в мкмоль/л (В) следует воспользоваться формулой: $B \text{ (мкмоль/л)} = A \text{ (мкг\%)} \cdot 0,18$.

способности сыворотки. В норме он колеблется от 16 до 54, составляя в среднем $31,2 \pm 1,7$.

При железодефицитной анемии увеличивается общая железосвязывающая способность сыворотки, значительно увеличивается латентная железосвязывающая способность и резко снижается процент насыщения трансферрина. Обычно повышается общая железосвязывающая способность, но у отдельных больных этот показатель может оставаться нормальным. Считается, что определение железа и железосвязывающей способности дает представление о запасах железа в организме. Однако, например, при анемии, связанной с инфекцией и воспалением, снижается содержание железа сыворотки при нормальных его запасах.

Можно определить запасы железа по десфераловому тесту. Десферал (десфероксамин) — комплексон, избирательно выводящий из организма ион железа; его выпускает фирма Ciba (Швейцария) (100 частей десферала по массе способны связать 8,5 частей трехвалентного железа).

Источником железа, входящего в комплекс с десфералом, не может быть ни гемоглобин, ни трансферрин. Имеется определенный параллелизм между содержанием железа в запасах в виде ферритина и гемосидерина и количеством железа, выделяемого с мочой после введения десферала. Для изучения запасов железа больному вводят 500 мг десферала, после чего определяют содержание железа в суточной моче. В норме за сутки выводится 0,8—1,3 мг железа [Аполлонова Л. А., Идельсон Л. И., 1970]. У больных железодефицитной анемией после введения десферала содержание железа в моче значительно меньше, чем в норме. У некоторых больных оно падает до 0,2 мг/сут и ниже. При использовании десфералового теста следует помнить, что выделение железа с мочой отражает не только запасы железа в организме, но и активность эритропоэза и распад эритроцитов.

В настоящее время для оценки запасов железа в организме определяют ферритин сыворотки. Ферритин — белок, содержащийся в тканях, появляется в крови при некрозе печени [Reissman, Dietrich, 1956]. В последние годы разработаны очень чувствительные методы определения концентрации ферритина и показано, что у всех здоровых людей в сыворотке имеется определенное количество этого белка. Для определения сывороточного ферритина используют радиоиммунологические методы как с мечеными антителами к ферриту [Addison et al., 1972], так и с меченым ферритином [Marcus, Linberg, 1975]. В норме, по данным Jacobs с соавт. (1972), содержание ферритина составляет 12—300 мкг/л, или 12—300 нг/мл. У здоровых женщин, по данным Соок с соавт. (1979), содержание ферритина в среднем около 34 нг/мл, а у мужчин — около 94 нг/мл. По данным Hershno с соавт. (1979), у мужчин содержание ферритина сыворотки в среднем $149,0 \pm 92,5$ нг/мл, а у женщин — $75,8 \pm 42,9$ нг/мл. А. А. Замчий с соавт. (1979), исследовав 50 здоровых лиц, представили в качестве нормы у мужчин — $106 \pm 21,5$ нг/мл, а у женщин — $65 \pm 18,6$ нг/мл.

По данным Siimes с соавт. (1974), при железодефицитной анемии содержание ферритина сыворотки колеблется от 1,5 до 9 нг/мл.

Исследование концентрации ферритина в сыворотке в настоящее время считается одним из лучших методов определения запасов железа в организме, хотя она зависит от скорости освобождения ферритина из тканей и освобождения ферритина из плазмы.

При железодефицитных анемиях повышено содержание протопорфирина в эритроцитах. При низком уровне железа протопорфирина не с чем связываться и он накапливается в эритроцитах. Кроме того, при железодефицитной анемии несколько увеличен синтез протопорфирина [Идельсон Л. И., 1968; Lichtman, Feldman, 1963].

В норме содержание протопорфирина эритроцитов колеблется от 15 до 50 мкг%. При железодефицитной анемии, по нашим данным, в среднем оно составляет 106 ± 10 мкг%. У большинства больных содержание протопорфирина повышено, но у 20% больных остается в пределах нормы. Этот тест не строго специфичен. Содержание протопорфирина повышено при свинцовом отравлении в связи с нарушением активности фермента гемсинтетазы, связывающего железо с протопорфирином, а также при различных формах гемолитических анемий, поскольку в ретикулоцитах идет повышенный синтез порфиринов. Резко повышено содержание протопорфирина при наследственном заболевании — эритропоэтической протопорфирии.

Распространение железодефицитных анемий. Железодефицитные анемии широко распространены во всех странах мира. Женщины страдают этим заболеванием значительно чаще, чем мужчины.

Наиболее часто железодефицитная анемия встречается у детей, подростков, женщин детородного возраста. По данным Hutcheson, 27% детей белой расы и 40% детей-негров до 1 года обоего пола страдают железодефицитной анемией. Ю. Е. Малаховский (1980) показал, что 50% детей первого года жизни имеют железодефицитную анемию. По мере увеличения возраста распространенность анемии снижается.

Значительно учащается железодефицитная анемия в подростковом возрасте, причем у девушек намного чаще, чем у юношей. По данным Widholm с соавт. (1967), у 6,5% девушек 16—18 лет, проживающих в Финляндии, выявляется железодефицитная анемия со снижением содержания гемоглобина ниже 10 г%.

Очень широко распространена железодефицитная анемия среди женщин детородного возраста. По данным В. Н. Петрова, М. М. Щербы (1975), железодефицитная анемия особенно распространена у женщин старше 30 лет. По материалам статистики в Швеции, Франции, Великобритании, ФРГ железодефицитной анемией страдают 7,3—11% всех женщин детородного возраста, при этом скрытый тканевой дефицит железа наблюдается у 20—25% женщин. По данным В. Н. Петрова (1982), скрытый дефицит железа есть у 13,5% женщин, проживающих в средней полосе СССР. Этот процент намного больше в странах с низким уровнем жизни.

Дифференциальная диагностика железодефицитных анемий проводится с другими гипохромными анемиями, протекающими с высоким содержанием железа (талассемия, анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов и гема).

При гипохромных анемиях с высоким содержанием железа не наблюдаются трофические расстройства, свойственные железодефицитным анемиям, выпадение волос, ломкость ногтей, извращение вкуса, дисфагия.

Талассемия, в отличие от железодефицитной анемии, сопровождается признаками повышенного гемоглиза. Семейные случаи болезни, гипохромная анемия с увеличением селезенки, гипербилирубинемия за счет увеличения непрямого билирубина, мишеневидность и базофильная пунктация эритроцитов, ретикулоцитоз, раздражение красного ростка костного мозга, повышение содержания железа сыворотки характерны для гетерозиготной талассемии. При выявлении у больного таких признаков необходимо исследовать содержание фетального гемоглобина, гемоглобина A_2 для подтверждения диагноза β -талассемии. Однако все указанные выше признаки не обязательны для гетерозиготной талассемии (см. с. 79).

Железодефицитные анемии приходится дифференцировать также с анемиями, связанными с нарушением синтеза порфиринов и гема. Гипохромная анемия с базофильной пунктацией эритроцитов, ретикулоцитозом, раздражением красного ростка костного мозга с высоким содержанием

сидеробластов, сочетающаяся с приступами болей в животе, полиневритом, заставляет заподозрить свинцовое отравление. Сочетание гипохромной анемии с сахарным диабетом, увеличением печени, высоким содержанием железа дает основание думать о наследственной анемии с нарушением синтеза порфиринов. Необходима дифференциальная диагностика между железodefицитной анемией и анемией, связанной с инфекцией и воспалением. При такой анемии, так же как и при железodefицитной, может быть гипохромия эритроцитов, снижается содержание железа сыворотки. Основной причиной инфекционно-воспалительной анемии считается перераспределение железа. Его количество уменьшено в эритрокариocyтах костного мозга, но увеличено в макрофагах, в очагах воспаления. Кроме того, при анемии, связанной с инфекцией и воспалением, уменьшена железосвязывающая способность сыворотки, несколько снижены синтез порфиринов и активность эритропoзтина [Радзивиловская Э. Г., 1968; Wintrobe et al., 1947; Cartwright et al., 1951; Bothwell et al., 1966]. Дифференциальной диагностике помогает исследование железосвязывающей способности сыворотки и содержания ферритина. Этот показатель снижен при железodefицитной анемии и в пределах нормы при инфекции и воспалении. Как правило, при инфекционно-воспалительной анемии отсутствуют сидеропенические симптомы.

Когда диагноз железodefицитной анемии доказан, нужно уточнить ее генез.

Как уже говорилось выше, физиологические кровопотери у женщин могут вызывать железodefицитную анемию. *Оценить кровопотерю во время менструации по снижению гемоглобина нельзя*, так как, во-первых, даже большая кровопотеря не снижает сразу уровень гемоглобина. Во-вторых, в этих случаях бывают не массивные кровотечения, а повторяющиеся небольшие кровопотери, превышающие возможности всасывания железа для покрытия его расхода.

Величину кровопотери из желудочно-кишечного тракта можно оценить при помощи метки крови по ^{51}Cr [Цфасман А. З., 1964]. Эритроциты больного метят *in vitro*, отмывают и вводят больному, затем собирают кал и подсчитывают его радиоактивность. В норме с калом выделяется количество хрома, адекватное потере не более 2 мл крови. Этим методом показано, например, что мелена наблюдается лишь тогда, когда объем крови в кале превышает 100 мл/сут. Напомним, реакция Вебера бывает положительной лишь при выделении крови не менее 30 мл/сут, а более чувствительная проба Грегерсена нередко дает неспецифические результаты (за счет гема, содержащегося в мясе) и выявляет кровопотерю, превышающую 15 мл/сут [Bannerman, 1957].

Исследование желудочно-кишечного тракта необходимо у всех больных с железodefицитной анемией неясного генеза. Даже при обильных менструациях, продолжающихся до 6—7 дней, исследование с помощью ^{51}Cr выявляло второй источник кровотечения — потерю с калом до 20—25 мл крови. Этим источником могли быть опухоли толстой кишки, желудка, дивертикулы разных отделов кишечника, язвы.

При железodefицитных анемиях недостаточно рентгенологически исследовать желудок, а на следующий день — прохождение бария по толстой кишке, поскольку очень часто врач пропускает опухоли желудочно-кишечного тракта. Необходима ирригоскопия. Врач должен помнить, что у мужчин и менеструирующих женщин самая частая причина железodefицитной анемии — кровопотери из желудочно-кишечного тракта, и большие с опухолями составляют значительную часть больных с малокровием. Если не удастся выявить источник кровотечения рентгенологически, то необходимо эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта — гастродуоденоскопия, колоноскопия. При доказанной кровопотере из желудочно-

кишечного тракта, но не обнаруженном источнике кровотечения иногда приходится идти на диагностическую лапаротомию.

Кроме злокачественных опухолей желудка и кишечника, причиной железодефицитной анемии могут быть доброкачественные опухоли — лейомиомы, ангиомы и неопухолевые заболевания желудочно-кишечного тракта — геморрой, эрозивный гастрит при грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

Источниками кровотечения из желудочно-кишечного тракта бывают участки гиперплазированной слизистой оболочки в области анастомоза (после резекции части кишки), язвы и эрозии при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, дивертикулы толстой кишки. Трудно выявить дивертикул Меккеля, способный обусловить кровотечение из желудочно-кишечного тракта у детей, в юношеском возрасте и реже у взрослых. Дивертикул Меккеля — врожденная аномалия, связанная с дефектом обратного развития желточного протока, может локализоваться в различных участках тонкой кишки. Чаще всего он располагается в 10—20 см от слепой кишки, хотя иногда это расстояние может достигать 100 см и более. Слизистая оболочка дивертикула Меккеля похожа на слизистую тонкой кишки, но иногда ее строение приближается к слизистой оболочке желудка, и она вырабатывает пепсин и хлористоводородную кислоту. В некоторых случаях образуется пептическая язва дивертикула, она может осложняться кровотечением. Эти кровотечения могут быть сильными, угрожающими жизни больного, но чаще они незначительные и являются причиной хронической постгеморрагической железодефицитной анемии. Иногда бывают боли вокруг пупка, в правой половине живота или в правой подвздошной области. Чаще жалобы больных связаны с анемией. При исследовании кала либо химически, либо при помощи ⁵¹Cr выявляется кровопотеря, источник которой иногда не удается установить ни при рентгенологическом, ни при эндоскопическом исследовании. Лишь при лапаротомии выявляют дивертикул Меккеля и производят резекцию кишки с дивертикулом.

Если не удастся выявить причину железодефицитной анемии, то следует исключить нарушение кишечного всасывания железа у больных с тяжелыми формами хронического энтерита или после резекции большого участка тонкой кишки.

Наиболее трудно диагностируются железодефицитные анемии, связанные с кровопотерями в замкнутые полости, например при эндометриозе. В них разрастается ткань, сходная с эндометрием, и в период менструации в этой ткани происходят превращения, сходные с изменениями в слизистой оболочке матки. У части женщин, страдающих данным заболеванием, эндометриозная полость сообщается с полостью матки. В этих случаях эндометриозная полость опорожняется во время менструации, что обуславливает большую кровопотерю и приводит к развитию постгеморрагической железодефицитной анемии. При расположении эндометриоза в теле матки без связи с ее полостью или при эктопическом расположении могут быть постоянные кровотечения в замкнутую полость. В этих случаях жидкость постепенно рассасывается, гемоглобин разрушается, а железо повторно не утилизируется.

Такие же кровопотери иногда наблюдаются при гломических опухолях, гистогенетически связанные с замыкающими артериями, встречающимися в некоторых артериовенозных анастомозах (в легких, плевре, диафрагме, брыжейке). Эти опухоли могут располагаться в желудке, кишечнике, могут изъязвляться и давать постгеморрагическую анемию. Реже они располагаются в брыжейке тонкой кишки, в забрюшинном пространстве [Колпикова Л. А. и др., 1977].

При железодефицитной анемии неясной природы, особенно у детей и подростков, следует иметь в виду изолированный легочный сидероз — сравнительно редкое заболевание, характеризующееся железодефицитной анемией, связанной с кровоизлияниями в базальную мембрану альвеол, в результате чего освобождается железо, которое повторно не утилизируется и откладывается в виде гемосидерина.

Изолированный легочный сидероз может быть наследственным, но чаще это тяжелый аутоагрессивный процесс, при котором обнаруживаются антитела к базальной мембране альвеолярного эпителия. В связи с антигенной близостью базальных мембран альвеолярного эпителия и эпителия клубочков почек возможно сочетанное поражение легких и почек. Клиническая болезнь проявляется кашлем, иногда с выделением кровянистой мокроты. Кровохарканье может быть выраженным, но чаще в мокроте обнаруживаются прожилки крови. У взрослых бывают случаи изолированного легочного сидероза без кровохарканья. Болезнь сопровождается гипохромной анемией с низким содержанием железа, не поддающаяся терапии препаратами железа. Температура повышена, чаще она субфебрильная, но иногда доходит до фебрильной. В ряде случаев изолированный легочный сидероз сочетается с хроническим гломерулонефритом. Такое сочетание принято называть синдромом Гудпасчера. Иногда при изолированном легочном сидерозе пальпируется селезенка, по нашим данным, у $\frac{1}{3}$ больных.

Заболевание может начинаться остро, и тогда у больных диагностируется двусторонняя пневмония. В легких определяются укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы. Иногда болезнь развивается исподволь, в легких ни перкуторно, ни аускультативно не удается выявить изменений. Лишь рентгенологически определяются изменения, зависящие от фазы и течения болезни. В случаях легочного сидероза, описанных А. Г. Хоменко с соавт. (1978), были обнаружены выраженные изменения при рентгенографии легких. Так, при томографическом исследовании определялось диффузное поражение, как на задних, так и на передних слоях легких выявлялись равномерное распределение очагово-интерстициальных изменений и диффузно-лобулярная эмфизема. Однако не менее чем у половины больных обнаруживаются лишь незначительные изменения в легких — небольшое усиление легочного рисунка без четких очаговых тканей. Однако при обострении болезни у этих больных появлялась рентгенологическая картина очаговой пневмонии.

Нередко при изолированном легочном сидерозе увеличиваются лимфатические узлы средостения.

При синдроме Гудпасчера появляются признаки почечной патологии: артериальная гипертензия, отеки, красная моча, в случае развития почечной недостаточности возникают тошнота, рвота, поносы. При изолированном легочном сидерозе лабораторные данные указывают прежде всего на железодефицитную анемию различной выраженности (гипохромия, анисцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз). Цветовой показатель обычно 0,5—0,7. Содержание лейкоцитов нормальное или повышенное. Отмечается нейтрофилез, иногда со сдвигом до метамиелоцитов или миелоцитов. По данным Fairbanks, Beutler (1964), в 12% случаев определяется эозинофилия. Характерно повышение количества тромбоцитов. Снижается содержание железа сыворотки, увеличивается ее общая железосвязывающая способность. При изолированном легочном сидерозе значительно увеличена СОЭ, хотя нам приходилось наблюдать больных, у которых этот показатель не превышал 20 мм/ч. У части больных повышено содержание γ -глобулинов в сыворотке, иногда доходящее до 40%. В моче иногда определяются белок, умеренная гематурия. Между изолированным легочным сидерозом без поражения почек и синдромом

Гудпасчера с тяжелой прогрессивной почечной патологией существуют промежуточные формы в основном с картиной изолированного легочного сидероза и небольшими признаками поражения почек (умеренная протеинурия, микрогематурия, единичные гиалиновые цилиндры при нормальной плотности мочи, нормальном уровне креатинина и мочевины) (Ярыгин Н. Е. и др., 1980).

Мокрота может быть как нормальной, так и с прожилками крови. В ней определяется гемосидерин, расположенный в макрофагах. При отсутствии мокроты исследуют промывные воды бронхов, в которых выявляется гемосидерин.

При макроскопическом исследовании легкие плотные, коричнево-красные. Гистологически в легких определяются дегенерация, гиперплазия и десквамация эпителия альвеол. Капиллярная сеть представлена расширенными и извитыми сосудами. Определяются васкулиты и тромбозы, микроэмболы. Эпителий альвеол и межальвеолярные перегородки утолщены. В этих участках содержатся гемосидерофаги и значительное количество гемосидерина. Обнаруживаются диффузный пневмосклероз, дегенеративные изменения эластической ткани легкого.

Следует отметить, что эти изменения не строго специфичны для легочного сидероза. Они обнаруживаются при ряде болезней, сопровождающихся кровохарканьем.

Методом иммунофлюоресценции на поверхности базальной мембраны альвеолярного эпителия удается иногда при легочном сидерозе и синдроме Гудпасчера выявить антитела, чаще относящиеся к классу IgG.

Морфологические изменения в легких появляются не только посмертно, но главным образом при открытой или пункционной биопсии легкого. Эти исследования проводят тогда, когда легочный сидероз вероятен, но диагноз требует доказательства.

Анемия беременных в большинстве случаев связана с дефицитом железа. Чаще у этих женщин бывает явный или латентный дефицит железа до беременности. Следует иметь в виду, что небольшое снижение содержания гемоглобина и эритроцитов при беременности связано с гидремией. Нормальным считается уровень гемоглобина при беременности выше 110 г/л, а количество эритроцитов $3 \cdot 10^{12}$ /л и выше. В средней полосе при беременности редко наблюдается дефицит фолиевой кислоты. Он бывает у женщин, страдающих энтеритами, наследственными или приобретенными гемолитическими анемиями, злоупотребляющих алкоголем или снотворными. Исследование содержания гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа помогает поставить правильный диагноз и назначить необходимую терапию.

Лечение железодефицитной анемии — обычно простая и благодарная задача. К сожалению, далеко не всегда железодефицитную анемию лечат так, как положено.

Современные принципы лечения железодефицитной анемии следующие.

1. Невозможно устранить железодефицитную анемию без препаратов железа, лишь диетой, включающей много железа. Всасывание железа из пищи ограничено, его максимум 2,5 мг/сут. Из лечебных препаратов железа его всасывается в 15—20 раз больше. Тем не менее пища должна быть полноценной, содержать достаточное количество хорошо всасываемого железа и белка.

Поскольку лучше всего всасывается железо, входящее в состав гема, больным железодефицитной анемией прежде всего рекомендуются мясные продукты, но не сырая или почти сырая печень. В печени содержится железо в виде ферритина, гемосидерина, а также в виде гема, входящего в ферменты. Ферритин и гемосидерин всасываются хуже белков, содержащих гем, поэтому всасывание железа печени хуже, чем железа мяса, где оно в основном в форме гема. С точки зрения современных представлений о всасывании пище-

вого железа нельзя считать оправданным назначение большого количества яблок, гречневой крупы, гранатов и других продуктов растительного происхождения, содержащих железо.

2. При железодефицитной анемии не следует прибегать к гемотрансфузиям без жизненных показаний. Во многих руководствах при железодефицитных анемиях рекомендуют гемотрансфузии, но при этом реальна опасность заражения вирусом сывороточного гепатита и инфекционного мононуклеоза.

По данным различных авторов, частота сывороточного гепатита составляет от 0,5 до 20%. Кроме того, переливание эритроцитов иммунизирует больного отсутствующими у него антигенами. Это имеет особенно большое значение у девушек и молодых женщин. Иммунизация отсутствующим антигеном может приводить к выработке антител к этому антигену и повлиять на течение беременности в дальнейшем, иногда через много лет. Если у мужа будет отсутствующий у жены антиген, которым ее иммунизировали в прошлом при гемотрансфузии, и этот антиген унаследует ребенок, то возможны выкидыши, мертворождения, гемолитическая болезнь новорожденных.

Хотя с перелитой кровью в организм попадает значительное количество эритроцитов, по всей вероятности, утилизация железа чужой крови отличается от утилизации железа при разрушении собственных эритроцитов. Возможно, имеет значение различие в механизме гемолиза. Так, железо, разрушаемое в макрофагах, используется повторно очень быстро, а при внутрисосудистом разрушении эритроцитов железо, входящее в комплекс гемоглобин — гаптоглобин, откладывается в клетках паренхимы и утилизируется медленно.

Жизненными показаниями к гемотрансфузии является не уровень гемоглобина, а общее состояние больного, его гемодинамики. Гемотрансфузии можно применять тогда, когда больным с выраженной анемией, но без нарушения гемодинамики в ближайшее время предстоит операция по срочным показаниям или роды.

Трансфузия эритроцитов показана беременной с очень низким гемоглобином в родах или за 1—2 дня до родов. Гемотрансфузии не показаны беременным на более ранних сроках (до 34 нед) без жизненных показаний.

Уровень гемоглобина, при котором показаны трансфузии эритроцитной массы, определяется общим состоянием больного и компенсацией гемоглобиновой недостаточности. Чаще всего приходится прибегать к гемотрансфузиям лишь при падении гемоглобина ниже 40—50 г/л.

3. Железодефицитные анемии надо лечить препаратами железа, а не витаминами группы В, не глюкозой, не препаратами печени. Во многих руководствах до сих пор рекомендуют при лечении железодефицитных анемий, кроме препаратов железа, применять витамины В₁₂, В₆, фолиевую кислоту. Однако назначение этих препаратов не оправдано. При нормальном содержании в организме витамин В₁₂ быстро оказывается почти полностью в моче, он необходим лишь при его недостатке. При дефиците железа, как правило, дефицита витамина В₁₂ нет. Витамин В₆ участвует в синтезе порфиринов, а следовательно, гема. Он дает четкий эффект при некоторых формах наследственных анемий, связанных с нарушением синтеза порфиринов. При достаточном содержании этого витамина в организме, нормальной активности пиридоксалькиназы, необходимой для образования кофермента витамина В₆-пиридоксальфосфата, нормальной активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов, избыток витамина В₆ не ускоряет этот синтез. Такое ускорение и не требуется, так как при железодефицитной анемии увеличено количество свободного протопорфирина эритроцитов. Бессмысленно рекомендовать при железодефицитной анемии препараты печени, так как железа в них мало и его утилизацию они не усиливают.

Не оправдано также применение препаратов меди.

4. Железодефицитную анемию следует лечить в основном препаратами для приема внутрь. Препараты железа вводят парентерально лишь по специальным показаниям. Хотя парентеральное введение препаратов железа повышает уровень гемоглобина на 2—4 дня быстрее, чем прием внутрь, прибегать к ним следует лишь при нарушении кишечного всасывания. Это связано с рядом обстоятельств. Прежде всего, препараты железа для парентерального введения (феррум-лек, ектофер) нередко вызывают аллергические реакции вплоть до смертельного анафилактического шока, особенно при внутривенном введении. При внутримышечном введении препаратов железа нередко инфильтраты и абсцессы. В гематологической клинике приходится наблюдать тяжелые осложнения тогда, когда препараты железа вводили парентерально не при железодефицитных анемиях, а при других гипохромных анемиях, при которых содержание железа повышено, например при талассемии или, реже, при анемиях, связанных с нарушением синтеза порфиринов. Ошибочное назначение препаратов железа для инъекций может привести к тяжелым последствиям. Железо у этих больных откладывается в печени, поджелудочной железе, мышце сердца, надпочечниках, половых органах и приводит к тяжелому сидерозу. Прием препаратов железа внутрь никогда не приводит к тяжелым последствиям.

Внутрь назначают лишь такие препараты, которые не вызывают диспепсических явлений. Чаще такие явления (более чем у 60% больных) дает железо, восстановленное водородом. Хорошо всасывается железо в виде нуктата, сульфата, карбоната. Лактат железа входит в состав гемостимулина, но гемостимулин содержит еще кровь животных и сульфат меди. Неприятный вкус крупных таблеток гемостимулина заставляет отказаться от этого препарата у 25—30% больных. Эффективен, но также нередко дает побочное действие ферроцерон. Наряду с диспепсией, он иногда приводит к дизурии, поскольку частично выделяется почками и раздражает мочевые пути. По сравнению с другими препаратами железа ферроцерон довольно дорог.

Из отечественных препаратов наиболее эффективен феррокаль. Он содержит 0,2 г сульфата железа, а также фруктозодифосфат и лецитин. Больные хорошо переносят препарат, а сульфат двухвалентного железа легко всасывается. Фруктоза усиливает всасывание железа [Рысс Е. С., 1972]. Можно отметить и отечественный препарат ферамид — комплексное соединение железа с никотиновой кислотой.

Венгерская промышленность выпускает ферроплекс и конферон. В таблетке ферроплекса содержится 50 мг сульфата железа и аскорбиновая кислота, конферона — 200 мг сульфата железа и янтарнокислый натрий, который значительно усиливает всасывание железа.

В Югославии изготовляют орферон — глицин-сульфат железа для взрослых (в таблетках) и для детей (в малиновом сиропе). Эффективность этого препарата очень высокая. Югославская промышленность выпускает также хорошие препараты пролонгированного действия (ферроградумет, феоспан). Под влиянием феоспана уровень гемоглобина поднимается несколько медленнее, чем под влиянием орферона или феррокаля, однако этот препарат практически не дает побочных явлений, очень хорош для профилактики железодефицитных анемий у беременных.

Препараты железа для приема внутрь следует сочетать с небольшими дозами аскорбиновой кислоты, так как она усиливает всасывание железа. Феррокаль или гемостимулин назначают по 2 таблетки 3 раза в день с аскорбиновой (а не с хлористоводородной) кислотой, лучше натощак, но при плохой переносимости лекарства его можно принимать во время еды. Доза ферамида зависит от возраста ребенка (например, детям до 1 года следует назначать не более 0,1 г препарата 2 раза в день). Взрослые должны принимать не менее 0,3 г ферамида 4 раза в день. Ферроплекс назначают

по 2 таблетки, 3—4 раза в день, конферон по 1 капсуле 3—4 раза в день, назначать аскорбиновую кислоту не нужно. Действие препаратов проявляется не ранее чем через 3 нед, а состояние больных начинает улучшаться уже через 5—6 дней от начала лечения, содержание ретикулоцитов повышается через 8—12 дней, содержание гемоглобина возрастает через $2\frac{1}{2}$ —3 нед, но нормализуется в большинстве случаев только через месяц или позже. Содержание гемоглобина нередко повышается скачком.

Нормализация содержания гемоглобина при железодефицитной анемии не служит основанием для прекращения лечения. Для пополнения запасов железа в организме необходима длительная поддерживающая терапия малыми дозами того же препарата. Феррокаль, ферроплекс назначают при этом по 1 таблетке 2 раза в день, конферон — по 1 капсуле в день в течение 2—3 мес под контролем содержания железа сыворотки (этот показатель определяют после временной отмены препарата на 5 дней). При обильных менструациях после 2—3-месячного курса лечения препараты железа применяют повторно недельными курсами ежемесячно после окончания менструации. Количество таких курсов зависит от скорости снижения уровня железа и содержания гемоглобина. Если кровопотеря остается интенсивной и содержание гемоглобина после полугодового или годового перерыва в лечении падает, приходится проводить месячные курсы лечения препаратами железа 1—2 раза в год в лечебных дозах.

Препараты железа следует вводить парентерально лишь по специальным показаниям, прежде всего при нарушении кишечного всасывания железа при энтеритах или после обширных резекций тонкой кишки. Резекция $\frac{2}{3}$ желудка не является основанием для назначения препаратов железа парентерально, так как у таких больных всасывание железа практически не изменено. Однако у лиц, перенесших гастрэктомию, нередко наблюдается энтерит, при котором целесообразно парентеральное введение препаратов железа. Противопоказанием для приема внутрь препаратов железа является обострение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Этим больным назначают ектофер, фербитол или феррум-лек внутримышечно и внутривенно. Парентеральное введение может вызвать аллергические реакции, инфильтраты, а также избыточное накопление железа в организме.

Феррум-лек для внутримышечного введения — это соединение окиси трехвалентного железа с полиизомальтозой (низкомолекулярное производное полисахарида декстрана), в одной ампуле содержится 100 мг железа.

Феррум-лек для внутривенного введения — коллоидный раствор, в котором железо связано с натрий-сахаратным комплексом. Железо медленно освобождается из комплекса. В ампуле феррум-лек для внутривенного введения содержится 100 мг железа. Общая доза препарата (в ампулах) для внутримышечного и внутривенного введения рассчитывается по формуле:

$$A = K \cdot (100 - 6 \text{ Нб}) \cdot 0,0066,$$

где A — число ампул препарата на курс лечения; K — масса тела больного; Нб — содержание гемоглобина в г%. Препарат для внутримышечного введения вводят ежедневно, препарат для внутривенного введения в первый день вводят в половинной дозе, во второй — в полной, а затем вводят по 1 ампуле через день.

Ектофер, так же как и фербитол, представляет собой сорбитовый комплекс железа. Одна ампула обоих препаратов содержит 100 мг железа. Лекарство вводят внутримышечно. Показано, что 60% введенного препарата через 3 ч после инъекции проникает в кровь. Ектофер менее аллергенный, чем феррум-лек, однако при введении ектофера также бывают аллергические реакции, иногда развиваются инфильтраты.

Таблица 1. Расчет дозы ектофера

Масса тела больного, кг	Однократ- ная доза, мл	Общее число доз на курс в зависимости от уровня гемоглобина, г/л							
		53	60	68	75	83	90	98	105
30	1,0								
40	1,0								
50	1,5								
60	2,0	24	22	20	18	16	14	12	10
70	2,0								
Более 70	2,0								

В табл. 1 показан расчет дозы ектофера в зависимости от массы тела больного и выраженности анемии.

При лечении легочного сидероза и синдрома Гудпасчера следует иметь в виду, что, с одной стороны, это железодефицитная анемия, трудно поддающаяся терапии, но требующая железозаместительного лечения, а с другой — тяжелое, по-видимому, аутоиммунное заболевание, диктующее необходимость иммунодепрессивной терапии.

Лечение преднизолоном дает определенный положительный эффект при изолированном легочном сидерозе, значительно менее эффективен этот препарат при синдроме Гудпасчера, хотя у некоторых больных лечение глюкокортикоидами оказывается успешным [Алмазов В. А. и др., 1972]. По нашим данным, несомненно полезна комбинированная терапия, включающая преднизолон, антикоагулянты (гепарин, курантил) и иммунодепрессантные препараты (азатиоприн, циклофосфан). Циклофосфан назначают по 400 мг через день, на курс 8—10 г. Лечение иммунодепрессантами проводится под контролем количества лейкоцитов и тромбоцитов. При снижении количества лейкоцитов до $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (1500 в 1 мкл) лечение циклофосфаном должно быть временно прекращено. За последнее время появились работы, в которых показана достаточно высокая эффективность лечения массивным плазмаферезом в сочетании с иммунодепрессантами [Rossen et al., 1976; Johnson et al., 1978]. Предполагается, что при помощи плазмафереза выводятся из плазмы наработанные антитела, а иммунодепрессантные препараты ограничивают производство новых. Необходимо применять препараты железа. Лечение десфералом при изолированном легочном сидерозе не показано.

Профилактика требуется при скрытом дефиците железа без малокровия, когда имеются условия для развития железодефицитной анемии, например у доноров, постоянно сдающих кровь, особенно у женщин, у беременных, особенно в тех случаях, когда до беременности отмечались обильные и длительные менструации, когда беременности следуют одна за другой. Профилактическое назначение препаратов железа необходимо всем женщинам, у которых много лет менструации продолжаются более 5 дней. Дефицит железа часто развивается у детей от матерей с дефицитом железа, у недоношенных и близнецов. Дефицит железа часто развивается у девушек, в период полового созревания, особенно при быстром росте, усиленных занятиях спортом (в результате увеличения массы мышц, содержащих железо), при недостаточном питании. Дефицит железа, как правило, наблюдается при постоянной и трудно устранимой кровопотере (грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пожилых людей, дивертикулез ки-

печника). Часто наблюдается дефицит железа при носовых кровотечениях, связанных с болезнью Рандю — Ослера.

Во всех этих случаях целесообразна профилактика дефицита железа малыми дозами железосодержащих препаратов. Необходимо, чтобы в пище было достаточное количество всасываемого железа, содержащегося прежде всего в мясе. Много работ посвящено обогащению солями железа пищевых продуктов. Такие продукты используются для вскармливания детей младшего возраста [Andelman, Sered, 1966; Mønsen et al., 1967]. В. Н. Петров (1982) представляет данные о профилактике скрытого дефицита железа при помощи жележного мармелада, содержащего 12 и 25 мг сульфат закисного железа.

Для профилактики анемии у беременных, постоянных доноров, лиц, непрерывно теряющих кровь, целесообразно назначать 1—2 таблетки ферроплекса. Беременным с вероятным скрытым дефицитом железа малые дозы железосодержащих препаратов нужно принимать в течение всей беременности, после родов и в период лактации. А. Я. Ярошевский с соавт. (1970) рекомендовали для профилактики дефицита железа у доноров брать у доноров-женщин кровь не чаще 1—2 раза в год, у доноров-мужчин — 2—3 раза в год. После сдачи крови авторы назначали донорам небольшие дозы препаратов железа в течение 2 нед. При выявлении отчетливого дефицита железа В. Н. Петров рекомендует более продолжительные курсы лечения (до 1—1½ мес). Отдельным лицам рекомендуется пропускать очередную сдачу крови.

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ИЛИ УТИЛИЗАЦИИ ПОРФИРИНОВ

Наследственные и приобретенные анемии, связанные с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема, гипохромные, с высоким содержанием железа в организме и гемосидерозом органов. Наследственные анемии встречаются сравнительно редко, преимущественно у мужчин. Приобретенные формы чаще всего связаны с интоксикациями. Наиболее частой причиной приобретенного нарушения синтеза порфиринов является свинцовое отравление, а также дефицит витамина В₈.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ПОРФИРИНОВ

В 1945 г. Cooley описал братьев с овалоцитозом, выраженной гипохромией эритроцитов с высоким содержанием железа сыворотки. Болезнь была выявлена только у мужчин в 5 поколениях. В 1949 г. Mills, Lucia сообщили о двух братьях с гипохромной железорефрактерной анемией. Один из братьев умер, и на аутопсии был выявлен гемосидероз органов. В 1957 г. Heilmeyer с соавт. опубликовали данные о двух братьях с гипохромной анемией, у которых при исследовании костного мозга были обнаружены сидеробласты в значительном количестве. Heilmeyer впервые выдвинул понятие «сидероахрестическая анемия», указывая, что при ней наблюдаются гипохромия эритроцитов, повышенное содержание железа в сыворотке, отложение железа в органах с картиной гемосидероза, увеличение числа сидеробластов костного мозга с кольцевым расположением железа. Эти нарушения Heilmeyer связывал со снижением активности ферментов, участвующих в синтезе гема.

Термин «сидероахрестическая анемия» нам представляется неудачным. При этой болезни главное нарушение касается не использования железа, а образования порфиринов. В настоящее время наметилась тенденция

относится к группе сидероахретических анемий все случаи, при которых в эритроцитах обнаруживается много железа. Однако это может быть при самых различных заболеваниях, так как утилизация железа нарушается не только в связи с дефектным синтезом порфиринов, но и при нарушении образования глобина при талассемии, снижении эритропоэза у больных миелодиспластической анемией или при аутоиммунной гемолитической анемии с антителами к эритрокариоцитам костного мозга, когда в костном мозге отсутствуют ядродержащие клетки красного рода (так называемая параниральная красноклеточная аплазия). Вместо термина «сидероахретические анемии» мы используем обозначение «анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов».

Патогенез. Наследственное нарушение синтеза порфиринов чаще встречается у мужчин, так как наследование сцеплено с X-хромосомой. Реже встречается аутосомно-рецессивный тип наследования. Эта форма болезни бывает и у женщин. У большинства больных содержание свободного протопорфирина эритроцитов снижено, у некоторых повышено содержание копропорфирина и уропорфирина эритроцитов.

Нейлмеуер предположил, что при этом нарушается активность декарбоксилазы копропорфириногена, осуществляющей синтез протопорфирина из копропорфириногена. Вероятно, чаще болезнь связана с нарушением синтеза δ -аминолевулиновой кислоты. Такие нарушения обнаруживаются в значительной части случаев анемии у мужчин и, вероятно, во всех случаях анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов у женщин.

Нарушение образования протопорфирина обуславливает невозможность связывания железа и вследствие этого его накопления в организме. Если железо поступает преимущественно в печень, то развивается ее цирроз, при отложении железа в поджелудочной железе возникает сахарный диабет. Накопление железа в яичках приводит к евнухоидизму, в надпочечниках — к надпочечниковой недостаточности. Отложение железа в мышце сердца обуславливает недостаточность кровообращения.

Клинические проявления болезни зависят от выраженности анемии. Жалобы обычно сводятся к слабости, повышенной утомляемости. С детства у больных обнаруживается умеренная гипохромная анемия. С годами малокровие углубляется. Появляются клинические признаки избыточного отложения железа в организме. Может развиться выраженная мышечная слабость, иногда обнаруживаются признаки сахарного диабета, у части больных периодически появляются боли в животе, неприятные ощущения в области правого подреберья, возможны одышка, отеки на ногах, сердцебиение.

При объективном обследовании у части больных выявляется темная окраска кожи, обнаруживается увеличение печени, иногда селезенки.

Картина крови. Анемия в юности в большинстве случаев бывает относительно небольшой — гемоглобин 80—90 г/л, но содержание гемоглобина постепенно снижается, достигая 40—60 г/л. Цветовой показатель обычно резко снижен — 0,4—0,6. Содержание ретикулоцитов чаще всего нормальное или несколько уменьшенное. Содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, содержание тромбоцитов нормальны до тех пор, пока не развиваются тяжелые изменения печени. Эритроциты в мазке резко гипохромны, есть небольшая мишеневидность, анизоцитоз, пойкилоцитоз. В костном мозге отмечаются резкое раздражение красного ростка, увеличение количества базофильных эритрокариоцитов и уменьшение гемоглобинизированных форм.

Содержание железа сыворотки значительно повышено — 62,7—88,5 мкмоль/л (350—550 мкг%). Насыщение трансферрина у большинства больных составляет почти 100%. После внутримышечного введения

500 мг десферала у больных с нарушением синтеза порфиринов выводится железа 5—10 мг/сут при норме 0,6—1,2 мг/сут. В костном мозге при специальной окраске выявляется большое количество сидеробластов, в большинстве эритрокариоцитов гранулы железа кольцом окружают ядро. Такое расположение железа связано с тем, что при недостаточном включении железа в молекулу гема металл откладывается в митохондриях, где в нормальной митохондриальной матрице происходит синтез гема из протопорфирина и железа. Методом электронной микроскопии обнаруживается железо в пространных между кристами митохондрий. Митохондрии выглядят набухшими, их форма изменена кристы видны не очень отчетливо [Hammond et al., 1969]. В норме в эритрокариоцитах митохондрии лежат вокруг ядра, и расположенные гранулы железа вокруг ядра говорят о его присутствии в митохондриях, а не в цитоплазме как обычно (в различных участках клетки обнаруживается 1—2 гранулы железа). Макрофаги костного мозга содержат также много железа в виде ферритина (в основном в митохондриях).

Митохондрии, нагруженные железом, изменены не только морфологически, но и функционально. Митохондрии, полученные из нормальных эритрокариоцитов, подвергнутся набуханию и лизису при инкубации в среде с избытком железа [Cargright, Deiss, 1975]. Возможно, избыток железа в митохондриях приводит к разобщению между окислением и фосфорилированием и, вероятно, обуславливает внутрикостномозговую гибель эритрокариоцитов, а также неэффективный эритропоэз.

У части больных анемией, связанной с нарушением синтеза порфиринов, повышено содержание сахара в крови, что связано с отложением железа в поджелудочной железе.

У некоторых больных снижено содержание протопорфирина эритроцитов до 0,035—0,088 мкмоль/л (до 2—5 мкг%) при норме 0,266—0,888 мкмоль/л (15—50 мкг%) и повышено содержание копропорфирина до 610—762 нмоль/л (до 40—50 мкг%) при норме 91,6 нмоль/л (6 мкг%). Содержание уропорфирина эритроцитов обычно нормальное. Бывает снижено содержание как протопорфирина, так и копропорфирина эритроцитов, а также содержание предшественников порфириногена и δ -аминолевулиновой кислоты. Содержание порфиринов и их предшественников в моче остается нормальным.

Иногда диагностика помогает исследование биосинтеза порфиринов *in vitro* из δ -аминолевулиновой кислоты: к эритроцитам большого количества δ -аминолевулиновую кислоту, из которой за 4 ч инкубации при покачивании образуется большое количество порфиринов (уропорфин, копропорфин и протопорфин). У части больных обнаруживается нормальный синтез уропорфирина и копропорфирина при значительном уменьшении синтеза протопорфирина [Идельсон Л. И., 1968; Neimeyer, 1965]. У некоторых больных, особенно у женщин, страдающих данной формой болезни, нарушен синтез не порфиринов из δ -аминолевулиновой кислоты, а самой этой кислоты.

Дифференциальная диагностика. О нарушении синтеза порфиринов можно думать в случаях гипохромной анемии у мужчин с высоким содержанием железа в сыворотке. Высокое содержание железа в сыворотке крови при гипохромии эритроцитов возможно при талассемии и талассемии встречаются гораздо чаще, чем наследственные анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов. Так же, как и при талассемии, при анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, обнаруживаются признаки неэффективного эритропоэза, мишеневидные эритроциты, базофильная пунктация эритроцитов.

Для талассемии более характерно увеличение селезенки, содержание железа в сыворотке, как правило, ниже, чем при анемии, связанной с нарушением

синтеза порфиринов. Для этой формы анемии более типичны, чем при талассемии, сидеробласты с кольцевым расположением железа. Диагностика помогает определению содержания порфиринов эритроцитов и исследование биосинтеза порфиринов *in vitro* из δ -аминолевулиновой кислоты. Необходимо исследовать содержание фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 для исключения β -талассемии. Талассемия наследуется по доминантному типу, т. е. гетерозиготная талассемия обнаруживается в различных поколениях семьи. Наследование анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, сцеплено с X-хромосомой, т. е. болеют лишь мужчины одного поколения или через 1—2 поколения, мать передает болезнь, унаследовав ее либо от отца, либо от матери, которая в свою очередь унаследовала болезнь от своего отца. Значительно реже болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу (больны 1 или 2 члена семьи одного поколения одного пола).

Низкий цветовой показатель с высоким содержанием железа наблюдается при приобретенных нарушениях синтеза порфиринов, в частности при свинцовом отравлении. Свинцовое отравление проявляется базофильной пунктацией эритроцитов, мишеневидностью, сидеробластами в костном мозге с кольцевым расположением ферритина, что, как правило, обнаруживается и при наследственном нарушении синтеза порфиринов. Однако при свинцовом отравлении есть поражение нервной системы, часто бывают боли в животе, не увеличена селезенка (иногда она увеличена при наследственном нарушении синтеза порфиринов). Из биохимических признаков при свинцовом отравлении отмечается повышение содержания в моче δ -аминолевулиновой кислоты и копропорфирина, в эритроцитах — повышение содержания протопорфирина. При наследственном дефекте синтеза порфиринов содержание δ -аминолевулиновой кислоты и копропорфирина мочи нормальное, содержание протопорфирина в эритроцитах понижено, а не увеличено. При изучении биосинтеза порфиринов *in vitro* из δ -аминолевулиновой кислоты порфиринов, тогда как при наследственном дефекте синтеза порфирина и копропорфирина идет нормально, нарушен лишь синтез уропорфирина. Кроме того, при свинцовом отравлении в моче обнаруживается увеличенное количество свинца, особенно после введения комплексона.

Дифференциальную диагностику приходится проводить со всеми заболеваниями, при которых в организме есть избыток железа; в первую очередь — гемохроматозом (наследственное заболевание, при котором в организме накапливается большая избыток железа, связанный с нарушением ограничения всасывания железа из пищи). При гемохроматозе у больных нет анемии. Утилизация железа, образование гемоглобина при гемохроматозе не страдают. В костном мозге нет характерных кольцевых сидеробластов.

Высокое содержание железа обнаруживается при заболеваниях со снижением плацдарма кроветворения, например при апластических анемиях и частичной красноклеточной аплазии, при которой отсутствует красный росток кроветворения. Из-за резкого уменьшения плацдарма эритропоэза при обоих заболеваниях и вследствие частых гемотрансфузий в организме накапливается избыток железа. Оно откладывается во всех органах и вызывает гемосидероз, сходный с таковым при нарушении синтеза порфиринов. Их отличает друг от друга цветовой показатель: он нормальный при частичной красноклеточной аплазии и апластической анемии и резко снижен при нарушении синтеза порфиринов. При последней форме содержания ретикулоцитов периферической крови нормальное или слегка повышенное, содержание эритрокариоцитов костного мозга резко повышенное. При частичной красноклеточной аплазии содержание ретикулоцитов резко понижено, а эритрокариоцитов в костном мозге чрезвычайно мало.

Для апластической анемии типичны резкое снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов, количества мегакариоцитов в костном мозге, а также большое количество жира в трепанате.

Заболевание приходится дифференцировать с приобретенной дизэритропоэтической анемией или, как ее часто называют, рефрактерной сидеробластной анемией.

Общими для обоих заболеваний являются выраженный неэффективный эритропоэз, резкое раздражение красного ростка костного мозга при не большом количестве ретикулоцитов, множество сидеробластов с кольцевым расположением ферритина, высокое содержание железа сыворотки и большое количество железа в моче после введения десферала, увеличение печени и нередко селезенки. Однако дизэритропоэтической анемией обычно болеют пожилые люди, а наследственной анемией — молодые. Цветовой показатель при дефекте синтеза порфиринов резко снижен, а при дизэритропоэтической форме — близок к норме, хотя при этом морфологически нередко выявляются две популяции эритроцитов: гипохромные (гиперхромные (или нормохромные)). Приобретенная форма болезни сопровождается изменениями белой крови — выраженным палочкоядерным сдвигом (до 30—40%), нередко периферическим моноцитом без моноцитоза в костном мозге. Этих изменений нет при наследственной форме болезни. При дизэритропоэтической форме содержание железа сыворотки близко к норме или нерезко увеличено, а при наследственной форме отмечается резкое увеличение сывороточного железа. Наследственная форма болезни обуславливает изменения в количестве порфиринов эритроцитов при приобретенной форме эти изменения значительно меньше. Лишь у отдельных больных повышено содержание протопорфирина эритроцитов.

Лечение наследственной анемии, связанной с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов, нужно начинать с попытки получить ремиссию при помощи витамина B_6 . У животных с дефицитом витамина B_6 , кроме дерматита, глоссита и поражения нервной системы, развивается гипохромная микроцитарная анемия с увеличением содержания железа сыворотки и отложением железа в органах. Впервые витамин B_6 использовали для лечения анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов. Harris с соавт. в 1956 г. был получен четкий терапевтический эффект.

Опубликовано много сообщений о лечении так называемой сидерохрестической анемии витамином B_6 [Harrigan et al., 1960; Verloop, 1960 и др.].

Имеет значение не дефицит витамина B_6 , а активизация ферментной реакции под влиянием избытка кофермента витамина B_6 — пиридоксальфосфата. Не у всех больных с наследственным нарушением синтеза порфиринов эффективен витамин B_6 , почти у половины он бесполезен. Дозы витамина B_6 для лечения данной болезни должны быть большими (6% раствор по 5—8 мл/сут). Эффективнее витамина B_6 пиридоксальфосфат. Он выпускается в таблетках по 20 мг и в ампулах по 10 мг. Этот препарат вводят по 30—40 мг/сут внутримышечно или назначают внутрь по 80—120 мг/сут. он действует быстрее, чем витамин B_6 . Мы наблюдали больного, у которого ремиссию удавалось получить, лишь применяя пиридоксальфосфат.

Можно предположить, что основное нарушение синтеза порфиринов связано не с поражением ферментов, участвующих в этом синтезе, а с нарушением активности пиридоксалькиназы эритрокариоцитов, необходимо для образования пиридоксальфосфата из витамина B_6 .

Для выведения железа из организма необходимо длительно применять десферал по 500 мг/сут. Целесообразно 3—6 раз в год проводить месячные

курсы лечения десфералом. Иногда само лечение десфералом приводит к ремиссии.

Прогноз — удовлетворительный, если оказывает эффект витамин В₆, или пиридоксальфосфат и применяется десферал, и значительно хуже при поздно начатом лечении и необратимых изменениях, связанных с сидерозом органов.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ПОРФИРИНОВ

Анемия, связанная со свинцовым отравлением

При попадании большого количества свинца в организм развивается анемия, обусловленная прежде всего нарушением образования порфиринов. Кроме того, при свинцовом отравлении повышается гемолиз в связи с нарушением как мембраны эритроцитов, так и активности некоторых ферментов.

Отравление вызывают растворимые соли свинца. Чаще оно наблюдается у лиц, имеющих контакт со свинцом на производстве. По данным А. М. Рашевской с соавт. (1973), отравления свинцом бывают при добыче свинцовых руд, выплавке свинца, в аккумуляторном производстве, производстве белил, сурика, глета, при плавке баббита и заливке баббитом подшипников, в кабельном производстве, при свинцовой пайке водородным пламенем, изготoвлении дроби, пуль, в полиграфическом производстве, при малярных работах с применением свинцовых красок, работах, связанных с применением инсектофунгицидов, содержащих свинец.

В настоящее время тяжелые профессиональные отравления свинцом наблюдаются крайне редко. В современном полиграфическом производстве практически исключены свинцовые отравления. За рабочими, имеющими контакт со свинцом, ведется тщательное медицинское наблюдение.

Бытовое отравление свинцом возможно при употреблении пищи из глиняной посуды кустарного производства, если она покрыта глазурью со свинцовым суриком или глетом. Органические кислоты пищи образуют со свинцом растворимые соли, и развивается свинцовое отравление.

Свинцовое отравление возможно при выплавке свинца без соблюдения предосторожностей. Такая причина отравления возможна у детей.

Описаны легкие отравления свинцом у детей, которые берут в рот окрашенные свинцовыми красками предметы, газеты.

Клинические проявления свинцового отравления сводятся к поражению нервной системы, желудочно-кишечного тракта и крови.

Нетяжелое свинцовое отравление вызывает астению, головную боль, головокружение, снижение памяти, плохой сон, боли в конечностях.

Более тяжелое отравление свинцом приводит к выраженным расстройствам нервной системы, прежде всего к синдрому двигательного полиневрита. Поражаются преимущественно разгибатели кистей и пальцев рук, редко сгибатели. Тяжелые отравления свинцом вызывают тетрапарезы. Иногда развиваются чувствительные расстройства, появляются боли в конечностях, болезненность по ходу нервов. Возможны признаки энцефалопатии, отмечаются нистагм, дизартрия, тремор. Изредка у детей бывают отек мозга, кома, эпилептиформные судороги.

При тяжелом свинцовом отравлении повышается артериальное давление, иногда до высоких цифр.

Поражение желудочно-кишечного тракта может быть при нетяжелом отравлении свинцом. Оно выражается в резком снижении аппетита. При легкой интоксикации рентгенологически выявляется лишь ускоренная эвакуация бария из желудка.

При тяжелой свинцовой интоксикации возникают свинцовые колики —

резкие схваткообразные боли в животе, запор, не поддающийся никакой терапии. В этот период нередко повышается температура до субфебрильных цифр. Рентгенологически при свинцовой колике в одних участках желудочно-кишечного тракта обнаруживаются выраженные спастические явления, в других — атония.

Вид больного при свинцовом отравлении своеобразный — землистая бледность с сероватым оттенком, связанная как с анемией, так и спазмом сосудов и отложением в коже порфиринов. Нередко выявляется свинцовая кайма на деснах в виде узкой лиловой полосы, в основном у передних зубов по краю десны.

Изменения крови при нетяжелом свинцовом отравлении состоят в умеренной гипохромной анемии, при тяжелом — обнаруживается выраженная гипохромная анемия. Морфологическое исследование мазков определяет нерезко выраженную мишеневидность эритроцитов, их базофильную пунктацию (рис. 138, см. на цвет. вкл.). Содержание ретикулоцитов, как правило, повышено до 3—8%, лейкоцитов — не изменено. СОЭ в пределах нормы. Содержание тромбоцитов у больных остается нормальным, но при очень тяжелом свинцовом отравлении снижается. В костном мозге увеличивается количество эритрокариоцитов, при окраске на железо обнаруживается много гранул железа, кольцом окружающих ядро.

Содержание железа сыворотки у больных со свинцовым отравлением увеличено, иногда сильно, реже нормальное.

Самым характерным биохимическим признаком свинцового отравления является увеличение содержания в моче δ -аминолевулиновой кислоты в десятки раз по сравнению с нормой, оно достигает 40—100 мг/г креатинина (при норме 0,5—1,5 мг/г). Содержание порфибилиногена при свинцовом отравлении увеличивается лишь в 2—3 раза, а иногда остается нормальным. Уровень копропорфирина обычно повышен в 5—10 раз по сравнению с нормой. Содержание уропорфирина мочи обычно нормальное.

При свинцовом отравлении увеличено содержание свободного протопорфирина в эритроцитах, иногда до 5,13—6,8 мкмоль/л (300/400 мг%).

Патогенез. Основная роль принадлежит нарушению синтеза порфиринов. Свинец блокирует сульфгидрильные группы в активных центрах двух ферментов, участвующих в синтезе гема: дегидразы δ -аминолевулиновой кислоты и гемсинтетазы. В результате в моче накапливается δ -аминолевулиновая кислота, а в эритроцитах — протопорфирин.

В связи с нарушением синтеза гема увеличивается содержание железа сыворотки, оно откладывается в органах.

В патогенезе анемии при свинцовом отравлении имеют значение, по всей вероятности, и другие механизмы. Так, по данным Peddington, White (1974), при свинцовом отравлении несколько снижена скорость биосинтеза глобина, особенно α -цепи. Это также способствует развитию гипохромии. Кроме того, при свинцовом отравлении определенную роль играет повышенный гемолиз. Свинец фиксируется на мембране эритроцитов [Clarkson, Kelsch, 1958], нарушая активность Na^+ , K^+ -зависимой АТФ-азы, что приводит к снижению концентрации калия в эритроцитах и укорочению продолжительности их жизни [White, Selhi, 1975].

По данным А. Г. Алданазарова (1974), при свинцовом отравлении снижается количество НАД и НАДФ. Скорее всего поражение нервной системы при свинцовом отравлении также связано с нарушением синтеза гема и образования АТФ в нервной клетке [Музыка В. И., 1974].

Базофильно-пунктированные эритроциты содержат остатки митохондрий. Базофильные гранулы состоят из измененной РНК, окружающей митохондрии.

При свинцовом отравлении снижается активность фермента пиримидин-

5-нуклеотидазы [Valentine et al., 1976]. Можно предполагать, что базофильная пунктация эритроцитов обусловлена нарушением активности этого фермента, так как наследственный дефицит активности пиримидин-5-нуклеотидазы всегда сопровождается выраженной базофильной пунктацией эритроцитов [Valentine et al., 1973; 1974; Viver-Corróns et al., 1976; Beutler, 1976].

Дифференциальную диагностику проводят прежде всего с железодефицитной анемией, а боли в животе наводят на ошибочную мысль о кровопотере из желудочно-кишечного тракта в связи с язвой или опухолью желудка или кишечника. Базофильная пунктация эритроцитов, мишеневидность, высокое содержание железа сыворотки, повышенный гемолиз, выраженная астения или полиневрит, особенно в совокупности с данными анамнеза, помогают диагностике свинцового отравления.

Нередко приходится дифференцировать гетерозиготную талассемию и свинцовую интоксикацию. Гетерозиготной талассемии также, как и свинцовой интоксикации, свойственны гипохромная анемия, базофильная пунктация эритроцитов, повышение содержания ретикулоцитов, резкое раздражение красного ростка костного мозга, высокое содержание железа сыворотки. Однако нормальное содержание δ -аминолевулиновой кислоты при талассемиях, нормальные размеры селезенки при свинцовом отравлении, наличие больных родственников, изменения в соотношениях между фракциями гемоглобина при талассемии позволяют поставить правильный диагноз.

Свинцовую интоксикацию приходится отличать от различных форм гемолитических анемий, так как при свинцовой интоксикации повышено содержание ретикулоцитов, раздражен красный росток костного мозга, иногда несколько повышен уровень билирубина. Иногда при свинцовом отравлении бывает положительной прямая проба Кумбса, что скорее всего связано с непосредственным влиянием свинца на мембрану эритроцитов и неспецифической сорбцией белков сыворотки на поверхности эритроцитов. Изредка при тяжелой свинцовой интоксикации в моче обнаруживается гемосидерин, что при гипохромии эритроцитов дает основание ставить ошибочный диагноз болезни Маркиафавы—Микели или гемолизиновой формы аутоиммунной гемолитической анемии.

Свинцовую интоксикацию приходится дифференцировать с острой перемежающейся порфирией, для которой характерны полиневрит, иногда тетраплегия, боли в животе, красный цвет мочи, повышение содержания копропорфирина в моче. Однако в отличие от свинцовой интоксикации при острой перемежающейся порфирии не бывает гипохромной анемии с высоким содержанием железа, базофильной пунктацией эритроцитов. В моче при острой перемежающейся порфирии прежде всего увеличено содержание порфобилиногена, в значительно меньшей степени — δ -аминолевулиновой кислоты, тогда как при отравлении свинцом увеличено содержание δ -аминолевулиновой кислоты, а содержание порфобилиногена бывает нормальным или незначительно повышается. Реакция Эрлиха с мочой на порфобилиноген всегда положительна при острой перемежающейся порфирии и отрицательна при свинцовом отравлении.

Лечение свинцового отравления заключается в выведении свинца из тканей при помощи различных комплексонов. Наибольшее применение нашел тетадин-кальций (натрий-кальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты). Этот препарат вводят внутривенно капельно или струйно по 20 мл 10% раствора в день. После трехкратного введения необходим 3—4-дневный перерыв, а затем 3 введения препарата повторяют. После первого и второго курса лечения комплексоном желательнее исследовать содержание свинца и δ -аминолевулиновой кислоты в моче. Если содержание свинца в моче остается высоким, а δ -аминолевулиновой кислоты —

повышенным, то 3-дневный курс лечения тетагин-кальцием повторяют 1 или 2 раза.

В большинстве случаев 3 курса терапии тетагин-кальцием вылечивают свинцовое отравление. Определенное действие на неврологическую симптоматику оказывает аденозинмонофосфат (препараты аденил, фосфаден). Применение аденозинмонофосфата у больных со свинцовым отравлением и полиневритом, по нашим данным, ускоряет восстановление движений в конечностях.

Анемия, связанная с повышенным потреблением витамина В₆

Суточная потребность человека в витамине В₆, равная 1 мг, легко покрывается за счет как пищи, так и биосинтеза витамина в кишечнике. Дефицит витамина В₆ возникает крайне редко и лишь у грудных детей на искусственном вскармливании либо при повышенной потребности в этом витамине.

Гипохромная анемия с высоким содержанием железа выявлена при дефиците витамина В₆ у собак, кур, обезьян. Snyderman с соавт. (1953) пытались лечить микрофелию у детей диетой, лишенной пиридоксина. У одного из них через 130 дней развилась гипохромная нормоцитарная анемия с резким разражением красного ростка костного мозга без признаков повышенного гемолиза периферических эритроцитов. Содержание ретикулоцитов было снижено. После внутривенного введения 50 мг пиридоксина возник ретикулоцитарный криз с последующей нормализацией показателей крови. Потребление витамина В₆ повышается при применении препаратов изоникотиновой кислоты. В 1962 г. Redleaf описал больного, принимавшего по поводу туберкулеза ИНГА-17, у которого развилась гипохромная анемия с высоким содержанием сывороточного железа, поддавшаяся лечению витамином В₆. Аналогичные наблюдения описали Kohn с соавт. (1962), McCurdy (1963).

В 1966 г. McCurdy, Donohoe представили дополнительно 3 наблюдения с гипохромной анемией с анизоцитозом и пойкилоцитозом. Встречались единичные мишеневидные эритроциты. У всех больных анемия развилась после приема ИНГА-17. В результате введения витамина В₆ у всех больных анемия исчезла.

Пиридоксаль, соединяясь с производным изоникотиновой кислоты, образует изоникотиновый гидразид пиридоксала, который выводится из организма с мочой. Рядом работ показано влияние изоникотиновой кислоты на активность пиридоксалькиназы, фермента, необходимого для образования активной, коферментной формы витамина В₆, пиридоксальфосфата. В присутствии препаратов изоникотиновой кислоты количество пиридоксаль-5-фосфата, образовавшегося из пиридоксина, уменьшается. Тем не менее у большинства больных применение противотуберкулезных препаратов без витамина В₆ не вызывает анемию. Лишь в редких случаях развивается гипохромная анемия с повышенным содержанием сывороточного железа и его отложением в органах. Лечение витамином В₆ эффективно. Скорее всего анемия развивается лишь у лиц с нарушением синтеза порфиринов или образования пиридоксальфосфата. В пользу этого говорит описание анемии, развившейся у 2 братьев после применения ИНГА-17 и поддавшейся лечению витамином В₆. Высказанную концепцию подтверждает также неполная нормализация показателей крови после лечения. Хотя содержание гемоглобина и эритроцитов становится нормальным, морфологически определяется значительное количество гипохромных эритроцитов, имеются анизоцитоз и пойкилоцитоз. Скорее всего у больных возникает легкая латентная форма анемии, связанной с нарушением синтеза

порфиринов, которая проявляется лишь после воздействия лекарства, практически безвредного для здоровых лиц. Относительный дефицит пиридоксальфосфата может наступить при карциноидной опухоли кишечника [Идельсон Л. И., Разевиг Н. Д.]. По всей вероятности, это связано с повышенным синтезом серотонина из триптофана. В реакции участвует пиридоксальфосфат.

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ДНК И РНК, — МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК, — большая группа как наследственных, так и приобретенных заболеваний. Эти анемии объединяет присутствие в костном мозге мегалобластов — своеобразных больших клеток красного ряда с нежной структурой и необычным расположением хроматина в ядре, асинхронной дифференцировкой ядра и цитоплазмы.

Синтез ДНК нарушается при дефиците витамина B_{12} , фолиевой кислоты, некоторых редких наследственных заболеваниях, связанных с нарушением активности ферментов, участвующих в образовании коферментной формы фолиевой кислоты либо в утилизации оротовой кислоты (оротовая ацидурия).

В принятых у нас классификациях анемий выделяют витамин B_{12} (фолиево)-дефицитную анемию. В связи с этим нередко больным с мегалобластной анемией назначают как витамин B_{12} , так и фолиевую кислоту. В действительности комбинированный дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты наблюдается редко, лишь при нарушениях кишечного всасывания. Чаще наблюдаются изолированный дефицит витамина B_{12} и, реже, в высоко-развитых странах изолированный дефицит фолиевой кислоты.

АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА B_{12} (ПЕРНИЦИОЗНЫЕ АНЕМИИ)

Анемии, обусловленные дефицитом витамина B_{12} , независимо от причин этого дефицита характеризуются появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритрокариотитов, снижением количества эритроцитов и в меньшей степени гемоглобина (гиперхромия эритроцитов), тромбоцитопенией, лейкопенией и нейтропенией, атрофическими изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и изменениями нервной системы в виде фуникулярного миелоза.

Пернициозную, или злокачественную, анемию описал Addison в 1849 г. Biermer в 1872 г. назвал болезнь «прогрессирующей пернициозной анемией». Приблизительно в это же время Fenwick показал, что при пернициозной анемии наблюдается атрофический гастрит.

Ehrlich обнаружил при этой болезни в костном мозге крупные клетки со своеобразной структурой хроматина и назвал «мегалобластами».

Еще в начале XX века пернициозная, или злокачественная, анемия, или анемия Аддисона — Бирмера, была одним из наиболее частых заболеваний крови, не поддающимся никакой терапии.

В 1926 г. Minot, Murphy показали, что сырая печень эффективна при пернициозной анемии; в 1930 г. Castle предположил, что в мясе содержится «внешний фактор», который объединяется с «внутренним фактором», и при этом образуется какое-то гемопозитическое вещество, которое всасывается и откладывается в печени. В дальнейшем, однако, стало ясно, что

«внутренний фактор» необходим для всасывания «внешнего фактора» витамина B_{12} . Витамин B_{12} в 1948 г. одновременно выделили Smith в Великобритании и сотрудники Folkers в США.

Внутренний фактор сохранил до настоящего времени свое название. Благодаря работам Glass с соавт. (1956), Gräsbeck с соавт. (1956), Ellenbosen, Highley (1967) внутренний фактор человека и свиньи был очищен. Это термолabile, щелочестойчивый гликопротеин с молекулярной массой 50 000—60 000. В присутствии витамина B_{12} 2 молекулы внутреннего фактора объединяются и образуют димер с молекулярной массой 115 000; 1 мг внутреннего фактора связывает 25 мг витамина B_{12} . У человека внутренний фактор образуется в фундальной части и в области тела желудка. Методом ауторадиографии показано, что внутренний фактор секретируется париетальными клетками желудка.

Содержание внутреннего фактора в желудке вначале определяли по совместному эффекту желудочного сока и источника витамина B_{12} при пернициозной анемии, в дальнейшем изучали всасывание меченого цианкобаламина. Для определения внутреннего фактора используют также радиоиммунологический метод.

Витамин B_{12} содержится в мясе, яйцах, сыре, молоке, печени, почках. Витамин B_{12} в пище связан с белком. Он освобождается при кулинарной обработке и в желудке под влиянием протеолитических ферментов, после чего связывается с внутренним фактором. Комплекс витамин B_{12} — внутренний фактор связывается со специфическими рецепторами в нижней и средней частях подвздошной кишки. Витамин B_{12} всасывается медленно, его всасывание при помощи внутреннего фактора ограничено. У человека одновременно может всасываться не более 1,5 мкг витамина B_{12} или 6—9 мкг/сут. Незначительная часть витамина B_{12} (около 1%) может всасываться без внутреннего фактора в желудочном соке. Витамин B_{12} всасывается из пищи по первому механизму, связанному с секрецией внутреннего фактора. После приема большой дозы витамина или потребления большого количества печени, особенно неденатурированной, содержащей значительное количество витамина B_{12} , всасывание может произойти по второму механизму.

Витамин B_{12} в плазме крови связывается с белками плазмы — транскобаламинами (пока известно 3 белка — транскобаламины I, II и III). Основное количество витамина B_{12} передается клеткам костного мозга транскобаламином II. Этот белок синтезируется печенью.

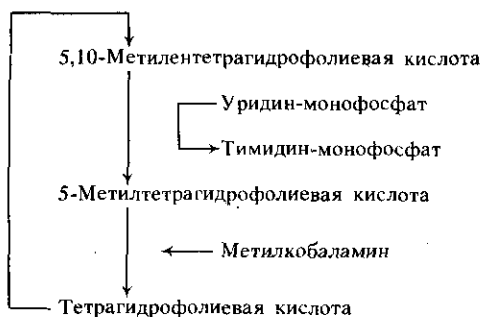
Содержание витамина B_{12} в организме взрослого здорового человека составляет 2—5 мг. Печень — основной орган, в котором содержится витамин B_{12} . Запасы витамина в организме настолько велики, что требуется 3—6 лет для развития дефицита витамина B_{12} при нарушении его всасывания. Потери витамина B_{12} с мочой и калом составляют у взрослого человека 2—5 мкг/сут. Так как из пищи всасывается не весь витамин B_{12} , человек должен получать 3—7 мкг витамина в день.

У млекопитающих и человека обнаружены две ферментные реакции, требующие участия одного из двух коферментов витамина B_{12} . В первой реакции участвует метилкобаламин, во второй — 5-дезоксиденозилкобаламин.

Первая из этих реакций обеспечивает нормальное эритробластическое кроветворение, в ее ходе из уридин-монофосфата образуется тимидин-монофосфат, включаемый в ДНК. Для синтеза тимидин-монофосфата необходима активная коферментная форма фолиевой кислоты — 5,10-метилентетрагидрофолиевая кислота. При этом из 5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты образуется 5-метилтетрагидрофолиевая кислота, затем тетрагидрофолиевая кислота. Из тетрагидрофолиевой кислоты может вновь образоваться 5,10-метилентетрагидрофолиевая кислота, пригодная для синтеза тимидин-монофосфата, после чего цикл повторяется. Коферментная форма витамина B_{12} , метилкобаламин, необходима для образования тетрагидрофолиевой кислоты. В ходе этой реакции синтезируется метионин из гомоцистеина. Без витамина B_{12} нарушается эта циклическая реакция, в результате чего страдает синтез тимидин-монофосфата, а следовательно, и ДНК.

В норме меченый тимидин и уридин включаются в молекулу ДНК. При дефиците как витамина B_{12} , так и фолиевой кислоты включение в ДНК меченого тимидина остается нормальным, а включение уридина резко снижается.

Вторая реакция, в которой участвует витамин B_{12} , не имеет отношения к фолиевой кислоте и не влияет на кроветворение. Эта реакция необходима для нормального обмена жирных кислот. При распаде некоторых жирных кислот образуется пропи-



оновая кислота. Распад пропионовой кислоты обеспечивается рядом ферментных реакций, в ходе которых синтезируется производное янтарной кислоты, входящее в цикл Кребса. Одним из промежуточных продуктов распада является производное метилмалоновой кислоты. Метилмалоновая кислота образуется также при распаде аминокислот валина, метионина. Кофермент витамина B_{12} дезоксиаденозилкобаламин участвует в образовании янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты.

При дефиците витамина B_{12} в организме накапливается токсичная метилмалоновая кислота, нарушается синтез жирных кислот.

Этиология. Дефицит витамина B_{12} в организме может наступить в результате нарушения его всасывания по трем причинам: отсутствие секреции внутреннего фактора, поражение тонкой кишки, конкурентное поглощение большого количества витамина B_{12} в кишечнике.

Наиболее частая причина нарушения всасывания витамина B_{12} — атрофия слизистой оболочки желудка, при которой отсутствует секреция хлористоводородной кислоты, пепсина и внутреннего фактора. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка могут быть следствием различных причин. В ряде работ говорится о роли наследственных факторов в патогенезе витамин B_{12} -дефицитных анемий, связанных с нарушением секреции внутреннего фактора [Callender, Denborough, 1957]. По данным Chanarin (1976), среди родственников $1/3$ больных пернициозной анемией также встречается это заболевание. Имеются описания витамин B_{12} -дефицитной анемии у однояйцевых близнецов, хотя иногда лишь один из них болел витамин B_{12} -дефицитной анемией. Описана аутосомно-рецессивная наследственная форма витамин B_{12} -дефицитной анемии у детей, связанная с отсутствием внутреннего фактора в желудочном соке при нормальной секреции пепсина и хлористоводородной кислоты. В других случаях витамин B_{12} -дефицитной анемии ее наследование и даже наследственное предрасположение установить не удастся. У большинства больных так называемой пернициозной анемией в сыворотке крови обнаруживаются антитела, направленные против цитоплазмы париетальных клеток желудка [Thomas, Jewell, 1979]. Однако это само по себе еще не говорит о том, что витамин B_{12} -дефицитная анемия — аутоиммунное заболевание. Такие же антитела обнаруживаются иногда при хроническом атрофическом гастрите без нарушения всасывания витамина B_{12} . Более чем в половине случаев «пернициозной» анемии в сыворотке крови обнаруживаются антитела против внутреннего фактора. Roze, Chanarin (1969) нашли антитела против внутреннего фактора в желудочном соке больных.

De Aizriga с соавт. (1983) выявили цитотоксическую активность, связанную с IgG сыворотки, у всех 60 исследованных больных витамин B_{12} -дефицитной анемией и не обнаружили ее в 158 контрольных сыворотках. Она была направлена против антигенов мембраны париетальных клеток желудка. Под влиянием антител сыворотки и комплемента париетальные

клетки желудка набухали и лизировались. Эти данные дают серьезное основание предполагать, что антитела против мембраны париетальных клеток желудка имеют отношение к патогенезу витамин B_{12} -дефицитной анемии.

При ряде форм витамин B_{12} -дефицитной анемии у детей роль иммунных механизмов весьма вероятна. Иногда витамин B_{12} -дефицитные анемии сочетаются с аутоиммунным тиреоидитом, гипогаммаглобулинемией. В отличие от наследственной формы при аутоиммунной ювенильной форме витамин B_{12} -дефицитной анемии также нарушена секреция хлористоводородной кислоты и пепсина. В других случаях роль аутоагрессии маловероятна.

Нарушение секреции внутреннего фактора может стать следствием токсического воздействия на слизистую оболочку желудка, например алкоголя, особенно неразведенного спирта.

Таким образом, нарушение секреции внутреннего фактора может быть следствием различных причин, как наследственных, так и приобретенных. Витамин B_{12} -дефицитная анемия развивается после гастрэктомии. После резекции $2/3$ желудка количество внутреннего фактора обычно оказывается вполне достаточным для связывания витамина B_{12} и обеспечения его всасывания.

Вторая по частоте причина дефицита витамина B_{12} — нарушение его всасывания в кишечнике в связи с тяжелым хроническим энтеритом у лиц, перенесших резекцию тощей кишки, при целиакии, при тропической спру. Всасывание витамина B_{12} нарушается при снижении секреции трипсина, который в норме разрушает R-протеин, имеющий большее сродство с витамином B_{12} , чем внутренний фактор. Всасывание витамина B_{12} нарушено и при синдроме Имерслунд—Гресбека (см. с. 41).

Конкурентный расход витамина B_{12} наблюдается при инвазии широким лентецом, когда паразит поглощает много витамина B_{12} , а также при синдроме «слепой петли», когда в результате наложения анастомозов остаются участки тонкой кишки, через которые не проходит пища. В этих участках большое количество кишечной микробной флоры поглощает витамин B_{12} . Такая же ситуация наблюдается при множественном дивертикулезе тонкой кишки.

В настоящее время имеются описания ряда случаев дефицита транскобаламина II, в результате чего нарушена передача витамина B_{12} тканям, несмотря на его нормальное всасывание и содержание в организме.

Патогенез клинических проявлений дефицита витамина B_{12} . Изменения в кроветворении и эпителиальных клетках связаны с нарушением образования тимидина и, следовательно, с нарушением деления клетки. Клетки увеличиваются в размерах и несколько напоминают клетки эмбриона. Это позволило предположить, что мегалобластное кроветворение — возврат к эмбриональному кроветворению. Мегалобластное кроветворение было представлено как вариант нормального кроветворения. В настоящее время сходство мегалобластов с эмбриональными красными ядерными клетками считают чисто внешним; остается открытым вопрос о причинах неэффективного эритропоэза, т. е. костномозговой гибели эритрокариоцитов при дефиците витамина B_{12} .

Патогенез неврологических нарушений при витамин B_{12} -дефицитных анемиях сложен и изучен пока недостаточно. По всей вероятности, изменения в нервной системе имеют отношение к нарушению не синтеза ДНК, а обмена жирных кислот. Как пропионовая, так и метилмалоновая кислота, которые накапливаются при дефиците витамина B_{12} , токсичны для нервной клетки. Кроме того, в нерве, полученном при биопсии у больного витамином B_{12} -дефицитной анемией, синтезируются жирные кислоты, отличные от

нормальных. Различие в структуре жирных кислот может приводить к нарушению образования миелина, а затем и к повреждению аксона.

Клинические проявления дефицита витамина В₁₂. Независимо от причин дефицита витамина В₁₂ происходит поражение кровяной ткани, пищеварительной и нервной систем. Постепенно у больного появляется утомляемость, слабость, сердцебиение, одышка при физической нагрузке. Многие больные в течение ряда лет жалуются на диспепсические расстройства.

Чаще витамин В₁₂-дефицитная анемия бывает у пожилых людей, но возможна и у молодых.

Больные чаще бывают полными с одутловатым, при выраженной анемии бледно-желтушным лицом. У большинства больных даже при тяжелой анемии выявляется легкая желтушность склер. Иногда при дефиците витамина В₁₂ определяется субфебрильная температура. Некоторые больные жалуются на боли в языке. На языке обнаруживаются участки воспаления, иногда афты, атрофия сосочков. Вопреки существующему представлению, лишь у 1/4 больных с дефицитом витамина В₁₂ имеются субъективные или объективные признаки глоссита. Так называемый лакированный язык встречается лишь у 1/10 больных. Вообще глоссит при анемии — не патогномоничный признак дефицита витамина В₁₂, глоссит бывает и при железодефицитной анемии.

У ряда больных немного увеличена селезенка, а иногда и печень. Желудочная секреция у большинства больных с дефицитом витамина В₁₂ резко снижена. Если причиной дефицита витамина В₁₂ служит приобретенное нарушение секреции внутреннего фактора, то в желудочном соке отсутствуют хлористоводородная кислота и пепсин. При дефиците витамина В₁₂ вследствие нарушения кишечного всасывания или инвазии широким лентецом секреция хлористоводородной кислоты, как правило, снижается, однако сильные активаторы желудочной секреции могут ее усиливать.

При рентгеноскопии желудка нередко обнаруживают нарушения эвакуаторной деятельности, уплощенные и сглаженные складки. При фиброгастроудоденоскопии устанавливают атрофию слизистой оболочки желудка, подтверждаемую данными гистологического исследования.

Одним из характерных признаков дефицита витамина В₁₂ является поражение нервной системы, которое принято называть фуникулярным миелозом. Наиболее ранние симптомы — парестезии и нарушения чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавками, ощущение холода, «ватных ног», ползания мурашек, онемение в конечностях. Реже бывают опоясывающие боли, напоминающие табетические.

Нередко бывает выраженная мышечная слабость, возможны мышечные атрофии. К явлениям полиневрита присоединяется поражение спинного мозга. Нижние конечности поражаются в первую очередь, чаще симметрично. При прогрессировании процесса нарушаются поверхностная чувствительность, способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. Поражение может распространяться на живот и даже выше. Руки поражаются реже и меньше, чем ноги. В тяжелых случаях нарушается вибрационная и глубокая чувствительность. У некоторых больных теряется обоняние, слух, нарушается вкус.

Г. А. Алексеев наблюдал у больных тяжелые трофические расстройства, нарушение функции тазовых органов.

Иногда у больных появляются психические нарушения, бред, слуховые и зрительные галлюцинации, описаны эпилептические приступы. В самых тяжелых случаях наблюдаются кахексия, арефлексия, стойкие параличи нижних конечностей.

Картина крови. При дефиците витамина B_{12} наблюдается анемия, чаще гиперхромная, реже нормохромная, цветовой показатель может повышаться до 1,3, но нередко близок к единице. Эритроциты большие, часто слегка овальной формы, во многих обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота); типичны макроцитоз, анизоцитоз эритроцитов, базофильная пунктация (рис. 139, см. на цвет. вкл.). Нередко в периферической крови обнаруживаются эритрокариоциты. Количество ретикулоцитов у большинства больных снижено или нормальное, количество лейкоцитов снижается главным образом в результате снижения количества нейтрофилов, часто снижено количество тромбоцитов. Иногда снижение тромбоцитов очень значительное, но функция тромбоцитов при этом, как правило, не нарушена и кровоточивость бывает крайне редко.

В костном мозге обнаруживается разражение красного ростка. По внешнему виду красные ядерные клетки, мегалобласты отличаются от нормальных прежде всего своеобразными морфологией ядра и расположением хроматина (рис. 140, см. на цвет. вкл.). Мегалобласты большие, с нежной хроматиновой сетью ядра не только на ранних, но и на поздних стадиях созревания, когда ядро нормоцита имеет значительно более грубый глыбчатый хроматин. Промежутки между глыбами хроматина в нормоците представляют собой вытянутые дорожки или многоугольники, промежутки между сетями хроматина в мегалобласте окрашены, хотя и менее интенсивно, чем хроматиновая сеть. Эти промежутки меньше, они округлые. Ядро нормоцита напоминает растрескавшуюся землю, тогда как ядро мегалобласта похоже на такую же землю, но испещренную каплями небольшого дождя.

Кроме своеобразной структуры ядра, мегалобласты отличаются асинхронизмом созревания ядра и цитоплазмы: ранней гемоглобинизацией цитоплазмы при отставании развития ядра. Изменения в клетках миелоидного ряда в костном мозге также значительные. Клетки увеличены в размерах, встречаются очень большие метамиелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы. Отмечается полисегментированность нейтрофилов. Количество мегакариоцитов обычно нормальное, однако в тяжелых случаях наблюдаются уменьшение количества мегакариоцитов, изменения в их ядрах, напоминающие изменения в мегалобластах. Степень гемоглобинизации бывает разной. У некоторых больных в костном мозге почти отсутствуют оксифильные формы мегалобластов («синий костный мозг»), у других больных почти все мегалобласты гемоглобинизированы. Отмечаются значительные дегенеративные изменения в ядре клеток, появляются клетки с ядрами, напоминающими тутовую ягоду или тревовый туз. Иногда встречаются клетки Гизе — «неправильной формы с широкой бледно-голубой цитоплазмой и ядром нежно-ячеистой структуры, располагающимся несколько эксцентрично» [Алексеев Г. А., 1970].

Витамин B_{12} -дефицитную анемию сопровождает умеренная гипербилирубинемия. Билирубин повышается за счет непрямого до 28—47 мкмоль/л. Это повышение уровня билирубина связано в первую очередь с внутрикостномозговым распадом эритрокариоцитов, содержащих гемоглобин, но несколько укорочена продолжительность жизни периферических эритроцитов.

Содержание железа сыворотки бывает обычно нормальным или несколько повышенным до начала лечения. В период лечения в связи с быстрой утилизацией содержание железа в сыворотке снижается, однако это снижение не говорит о малых запасах железа.

Диагностика и дифференциальная диагностика. За последнее время число больных с дефицитом витамина B_{12} уменьшилось, поскольку диагностированные случаи подлежат постоянному диспансерному наблюдению. Однако больные с любыми анемиями неустановленной этио-

логии часто получают витамин B_{12} , который вызывает ремиссии при его дефиците. Это недопустимо, так как заболевание остается не диагностированным, больных не берут под диспансерное наблюдение, им не проводят противорецидивные курсы лечения. Нельзя начинать лечение витамином B_{12} до установления точного диагноза.

Обнаружение анемии в сочетании с лейкопенией и тромбоцитопенией у пожилого человека дает основание в первую очередь предполагать у него анемию, связанную с дефицитом витамина B_{12} . Предполагается подкреплять небольшую желтушность склер, боли в языке, парестезии. Однако эти признаки не обязательны, иногда они появляются лишь при выраженном дефиците витамина.

Дефициту витамина B_{12} свойственны макроцитоз и анизоцитоз эритроцитов, гиперхромия, некоторая овоидность клеток, наличие в эритроцитах телец Жолли, полисегментированность нейтрофилов.

При выявлении у больного цитопении с высоким или нормальным цветовым показателем необходима пункция костного мозга. В миелограмме выявляются признаки мегалобластной анемии.

Дифференциальная диагностика B_{12} -дефицитной анемии проводится с другими анемиями, при которых также снижается содержание лейкоцитов и тромбоцитов и есть признаки повышенного гемолiza (повышение уровня билирубина, увеличение селезенки).

Повышенный гемолиз сочетается с панцитопенией при аутоиммунной панцитопении, болезни Маркиафавы—Микели. При аутоиммунной панцитопении тромбоцитопения чаще, дает геморрагический синдром, чем при дефиците витамина B_{12} , чаще повышено содержание ретикулоцитов, а при дефиците витамина B_{12} оно обычно снижено. В костном мозге при дефиците витамина B_{12} выявляются мегалобласты, тогда как при аутоиммунной панцитопении чаще обнаруживаются нормальные эритрокарициты, но могут встречаться единичные мегалобласты, что зависит от относительного дефицита фолиевой кислоты, связанного с резким увеличением плацдарма эритропоэза.

При болезни Маркиафавы—Микели обычно обнаруживается внутрисосудистый гемолиз (появление черной мочи, гемосидерина в моче, повышение содержания свободного гемоглобина в плазме). Внутрисосудистый гемолиз нехарактерен для мегалобластных анемий. В связи с постоянным выделением с мочой гемосидерина при болезни Маркиафавы—Микели чаще снижается содержание железа, и анемия бывает гипохромной, а не гиперхромной, как при мегалобластных анемиях.

Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике возникают у больных, которые лечились небольшим количеством витамина B_{12} (1—2 инъекции). У этих больных еще не успевает повыситься уровень гемоглобина, но уже исчезают из костного мозга типичные мегалобласты, а в периферической крови выявляется ретикулоцитоз. Мегалобласты могут исчезнуть также под влиянием фолиевой кислоты, поэтому нельзя назначать больным с неясными анемиями препараты, содержащие фолиевую кислоту (ундевит, декамевит, гендевит, пентовит и др.). Это иногда дает основание для неправильной диагностики аутоиммунной гемолитической анемии, тем более что у больных с витамином B_{12} -дефицитной анемией иногда при помощи пробы Кумбса или агрегатмагглютинационной пробы на поверхности эритроцитов выявляются антитела. В этих случаях помогает исследование всасывания радиоактивного витамина B_{12} . Можно, конечно, оценивать в этих случаях результат лечения *ex juvantibus* по повышению содержания гемоглобина при введении витамина B_{12} без глюкокортикостероидов и других лекарств.

При обнаружении в костном мозге большого количества мегалобластов

возникает вопрос о причине мегалобластной анемии. Выявление ахилии, атрофии слизистой оболочки желудка у пожилого человека или у молодого, употреблявшего неразведенный этанол, можно думать о нарушении секреции внутреннего фактора.

Для диагностики дефицита витамина B_{12} используют микробиологические методы определения содержания витамина B_{12} в сыворотке (пост-ряда микроорганизмов — *Escherichia coli*, *Euglena gracilis*, *Lactobacillus Leichmannii* — зависит от количества этого витамина). Пост *Escherichia coli* зависит не только от витамина B_{12} , поэтому рекомендуют пользоваться двумя другими микроорганизмами. Витамин B_{12} в сыворотке можно определять радиоиммунологическими методами. Нормальное содержание витамина B_{12} в сыворотке 200—1000 пг/мл, при его дефиците снижается до 10—150 пг/мл.

Используется витамин B_{12} , меченный радиоактивным кобальтом. Всасывание изучают либо по радиоактивности кала после приема витамина, либо по включению меченого витамина в клетки печени, либо по суммарному счету радиоактивности тела. Очень широко применяется метод Шиллинга, заключающийся в том, что больному дают меченый витамин B_{12} , а затем вводят 1000 мкг нерадиоактивного витамина B_{12} . В норме более 10% принятого радиоактивного витамина должно выделиться с мочой. При нарушении всасывания витамина B_{12} радиоактивность в моче может не появиться, и тогда думают о нарушении либо секреции внутреннего фактора, либо кишечного всасывания витамина. Если нарушена секреция внутреннего фактора, то прием внутрь совместно с витаминном концентрате внутреннего фактора приводит к нормализации всасывания витамина, при нарушении всасывания в кишке прием концентрата внутреннего фактора эффекта не дает.

Для диагностики дефицита витамина B_{12} в организме определяют метилмалоновую кислоту в моче, лучше после приема валлина.

Во всех случаях дефицита витамина B_{12} следует исключить инвазию широким лентецом. В кале иногда выявляются обрывки стробилы, яйца паразита.

Необходимо также выяснить, не наложен ли у больного анастомоз с оставлением слепой петли. Важно выяснить объем операции, если у больного резецировалась часть желудка. Гастрэктомия чаще приводит к витамин B_{12} -дефицитной анемии в связи с отсутствием внутреннего фактора. При резекции $2/3$ желудка дефицит витамина B_{12} , как правило, не развивается.

При дефиците витамина B_{12} необходимо рентгенологическое исследование желудка и фиброгастродуоденоскопия для исключения рака желудка. Частое сочетание дефицита витамина B_{12} и рака желудка объясняется атрофией слизистой оболочки желудка при обоих видах патологии.

Дефицит витамина B_{12} приходится дифференцировать с дефицитом фолиевой кислоты. Следует отметить, что дефицит фолиевой кислоты в высокоразвитых странах встречается значительно реже, чем дефицит витамина B_{12} . Он бывает при голодании у детей, редко у больных алкоголизмом, при употреблении противосудорожных препаратов, при беременности у женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками или страдающих наследственной гемолитической анемией.

При дефиците фолиевой кислоты не бывает фуникулярного миелоза, желудочная секреция может быть снижена, однако гистаминоупорная ахимия с атрофией слизистой оболочки желудка нехарактерна. Диагностике помогают исследование содержания фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке, изучение всасывания витамина B_{12} .

Появление в костном мозге мегалобластов заставляет проводить дифференциальную диагностику с острым лейкозом, эритромиелозом.

Мегалобласты в костном мозге обнаруживаются при лечении цитостатическими препаратами (метотрексат, цитозар). Это связано с их влиянием на синтез ДНК. Часто при этом выявляются разрушенные клетки, голые ядра.

Кроме описанных причин мегалобластных анемий, очень редко у детей бывает наследственные заболевания, связанные с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе пуриновых или пиримидиновых оснований (наследственное нарушение активности ферментов, участвующих в образовании коферментных форм фолиевой кислоты, оротовая ацидурия, синдромы Леш-Найана и Роджерса). Все эти формы выявляются в раннем детстве, сопровождаются нарушением роста, умственного развития, иногда подagraй, глухотой и сахарным диабетом. Они не поддаются лечению ни витамином В₁₂, ни фолиевой кислотой. При оротовой ацидурии в моче выявляются своеобразные кристаллы оротовой кислоты (качественная проба).

Обнаружение мегалобластной анемии у маленьких детей требует разграничивать наследственные формы болезни и приобретенные, связанные с недостаточным поступлением в организм фолиевой кислоты.

Патологическая анатомия. Больные витамин В₁₂-дефицитными анемиями в настоящее время от этого заболевания не умирают. В прошлом при пернициозной анемии находили жировую дистрофию паренхиматозных органов, гиперплазию кроветворной ткани костного мозга, высокое содержание в нем железа.

При биопсии слизистой оболочки желудка не находят каких-либо патогномоничных изменений. Слизистая оболочка атрофична, лимфоциты, обнаруживаемые на ней, иногда содержат антитела к комплексу витамина В₁₂ с внутренним фактором [Baug et al., 1968].

Лечение витамин В₁₂-дефицитных анемий — задача, в настоящее время легкая и благодарная. Болезнь, ранее называемая пернициозной, злокачественной, анемией, теперь вылечивается за несколько дней.

Основной метод лечения — парентеральное введение витамина В₁₂ или назначение его внутрь в очень больших дозах (5—10 мг), иногда вместе с внутренним фактором. Однако при этом очень быстро вырабатываются антитела к чужеродному свиному белку и всасывание нарушается.

Для парентерального введения применяют цианкобаламин и оксикобаламин. Водный раствор цианкобаламина очень быстро проникает в кровь, максимальная концентрация в сыворотке отмечается через 1½ — 2 ч после введения. Введение 1 мг цианкобаламина значительно превышает количество, которое может связаться транскобаламинами плазмы. Почти все введенное количество выводится с мочой [Ю. Л. Милевская, 1960], из 1 мг цианкобаламина в организме остается лишь 50—80 мкг.

Гидроксикобаламин из места инъекции всасывается так же быстро, как и цианкобаламин, концентрация его в сыворотке становится максимальной через 2 ч после введения. Однако в отличие от цианкобаламина гидроксикобаламин значительно лучше связывается с белком сыворотки. После введения 1 мг препарата в организме остается 25—33%.

Для лечения витамин В₁₂-дефицитной анемии цианкобаламин назначают по 200—400 мкг в тяжелых ситуациях 2 раза в сутки, чаще 1 раз в сутки. Препарат вводят в течение 4—6 нед. Гидроксикобаламин достаточно вводить через день по 1 мг/сут в течение 4 нед.

Имеются препараты пролонгированного действия — комплексы суспендированного в масле витамина. Препарат поступает в кровь медленно, из

возникает вопрос о причине мегалобластной анемии. Выявление ахилии, атрофии слизистой оболочки желудка у пожилого человека или у молодого, употреблявшего неразведенный этанол, можно думать о нарушении секреции внутреннего фактора.

Для диагностики дефицита витамина B_{12} используют микробиологические методы определения содержания витамина B_{12} в сыворотке (пост ряда микроорганизмов — *Escherichia coli*, *Euglena gracilis*, *Lactobacillus*, *Leichmannii* — зависит от количества этого витамина). Пост *Escherichia coli* зависит не только от витамина B_{12} , поэтому рекомендуют пользоваться двумя другими микроорганизмами. Витамин B_{12} в сыворотке можно определять радиоиммунологическими методами. Нормальное содержание витамина B_{12} в сыворотке 200—1000 пг/мл, при его дефиците снижается до 10—150 пг/мл.

Используется витамин B_{12} , меченный радиоактивным кобальтом. Всасывание изучают либо по радиоактивности кала после приема витамина, либо по включению меченого витамина в клетки печени, либо по суммарному счету радиоактивности тела. Очень широко применяется метод Шиллинга, заключающийся в том, что больному дают меченый витамин B_{12} , а затем вводят 1000 мкг нерадиоактивного витамина B_{12} . В норме более 10% принятого радиоактивного витамина должно выделиться с мочой. При нарушении всасывания витамина B_{12} радиоактивность в моче может не появиться, и тогда думают о нарушении либо секреции внутреннего фактора, либо кишечного всасывания витамина. Если нарушена секреция внутреннего фактора, то прием внутрь совместно с витамином концентрата внутреннего фактора приводит к нормализации всасывания витамина, при нарушении всасывания в кишке прием концентрата внутреннего фактора эффекта не дает.

Для диагностики дефицита витамина B_{12} в организме определяют метилмалоновую кислоту в моче, лучше после приема валина.

Во всех случаях дефицита витамина B_{12} следует исключить инвазию широким лентецом. В кале иногда выявляются обрывки стробилы, яйца паразита.

Необходимо также выяснить, не наложен ли у больного анастомоз с оставлением слепой петли. Важно выяснить объем операции, если у больного резецировалась часть желудка. Гастрэктомия чаще приводит к витамин B_{12} -дефицитной анемии в связи с отсутствием внутреннего фактора. При резекции $2/3$ желудка дефицит витамина B_{12} , как правило, не развивается.

При дефиците витамина B_{12} необходимо рентгенологическое исследование желудка и фиброгастроуденоскопия для исключения рака желудка. Частое сочетание дефицита витамина B_{12} и рака желудка объясняется атрофией слизистой оболочки желудка при обоих видах патологии.

Дефицит витамина B_{12} приходится дифференцировать с дефицитом фолиевой кислоты. Следует отметить, что дефицит фолиевой кислоты в высокоразвитых странах встречается значительно реже, чем дефицит витамина B_{12} . Он бывает при голодании у детей, редко у больных алкоголизмом, при употреблении противосудорожных препаратов, при беременности у женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками или страдающих наследственной гемолитической анемией.

При дефиците фолиевой кислоты не бывает фуникулярного миелоза, желудочная секреция может быть снижена, однако гистаминопорная ахимия с атрофией слизистой оболочки желудка нехарактерна. Диагностике помогают исследование содержания фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке, изучение всасывания витамина B_{12} .

Появление в костном мозге мегалобластов заставляет проводить дифференциальную диагностику с острым лейкозом, эритромиелозом.

Мегалобласты в костном мозге обнаруживаются при лечении цитостатическими препаратами (метотрексат, цитозар). Это связано с их влиянием на синтез ДНК. Часто при этом выявляются разрушенные клетки, голые ядра.

Кроме описанных причин мегалобластных анемий, очень редко у детей бывают наследственные заболевания, связанные с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе пуриновых или пиримидиновых оснований (наследственное нарушение активности ферментов, участвующих в образовании коферментных форм фолиевой кислоты, оротовая ацидурия, синдромы Леш-Найана и Роджерса). Все эти формы выявляются в раннем детстве, сопровождаются нарушением роста, умственного развития, иногда подагрой, глухотой и сахарным диабетом. Они не поддаются лечению ни витамином В₁₂, ни фолиевой кислотой. При оротовой ацидурии в моче выявляются своеобразные кристаллы оротовой кислоты (качественная проба).

Обнаружение мегалобластной анемии у маленьких детей требует разграничивать наследственные формы болезни и приобретенные, связанные с недостаточным поступлением в организм фолиевой кислоты.

Патологическая анатомия. Больные витамином В₁₂-дефицитными анемиями в настоящее время от этого заболевания не умирают. В прошлом при пернициозной анемии находили жировую дистрофию паренхиматозных органов, гиперплазию кроветворной ткани костного мозга, высокое содержание в нем железа.

При биопсии слизистой оболочки желудка не находят каких-либо патогномоничных изменений. Слизистая оболочка атрофична, лимфоциты, обнаруживаемые на ней, иногда содержат антитела к комплексу витамина В₁₂ с внутренним фактором [Baur et al., 1968].

Лечение витамином В₁₂-дефицитных анемий — задача, в настоящее время легкая и благодарная. Болезнь, ранее называемая пернициозной, злокачественной, анемией, теперь вылечивается за несколько дней.

Основной метод лечения — парентеральное введение витамина В₁₂ или назначение его внутрь в очень больших дозах (5—10 мг), иногда вместе с внутренним фактором. Однако при этом очень быстро вырабатываются антитела к чужеродному свиному белку и всасывание нарушается.

Для парентерального введения применяют цианкобаламин и оксикобаламин. Водный раствор цианкобаламина очень быстро проникает в кровь, максимальная концентрация в сыворотке отмечается через 1½ — 2 ч после введения. Введение 1 мг цианкобаламина значительно превышает количество, которое может связаться транскобаламинами плазмы. Почти все введенное количество выводится с мочой [Ю. Л. Милевская, 1960], из 1 мг цианкобаламина в организме остается лишь 50—80 мкг.

Гидроксикобаламин из места инъекции всасывается так же быстро, как и цианкобаламин, концентрация его в сыворотке становится максимальной через 2 ч после введения. Однако в отличие от цианкобаламина гидроксикобаламин значительно лучше связывается с белком сыворотки. После введения 1 мг препарата в организме остается 25—33%.

Для лечения витамином В₁₂-дефицитной анемии цианкобаламин назначают по 200—400 мкг в тяжелых ситуациях 2 раза в сутки, чаще 1 раз в сутки. Препарат вводят в течение 4—6 нед. Гидроксикобаламин достаточно вводить через день по 1 мг/сут в течение 4 нед.

Имеются препараты пролонгированного действия — комплексы суспендированного в масле витамина. Препарат поступает в кровь медленно, из

1 мг в организме остается 90—98%, однако после введения подобных препаратов остаются плохо рассасывающиеся инфильтраты.

Фолиевая кислота при дефиците витамина B_{12} не показана. Более того, лечение одной фолиевой кислотой без витамина B_{12} может ухудшить состояние больного, усилить неврологическую симптоматику. Лечение препаратами железа не требуется, если нет дефицита железа. Такое сочетание встречается сравнительно редко.

На 3—4-й день от начала введения витамина B_{12} начинает увеличиваться содержание ретикулоцитов. Максимальный подъем ретикулоцитов выявляется на 5—8-й день и зависит от выраженности анемии.

После курса лечения необходим курс закрепляющей терапии: в течение 2 мес цианкобаламин вводят еженедельно, а затем постоянно 2 раза в месяц по 400—500 мкг. Оксикобаламин можно вводить реже: в течение 3 мес его вводят 1 раз в неделю, а затем постоянно 1 раз в месяц по 500 мкг.

Сразу после гастрэктомии при нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов лечение начинают с поддерживающих доз.

Гемотрансфузии следует применять лишь по жизненным показаниям (коматозное состояние или резкое нарушение гемодинамики).

Лечение сырой печенью в настоящее время не применяется, поскольку есть более эффективные методы, а сырая печень может стать причиной тяжелых пищевых токсикоинфекций, глистных инвазий.

Нет необходимости применять при дефиците витамина B_{12} и препараты печени для парентерального введения (витогепат, сирепар и др.), так как содержание витамина B_{12} в них низкое.

В случае инвазии широким лентецом следует провести дегельминтизацию. С этой целью применяют фенасал: 2 г на ночь и повторно утром, запивая водой. Для повышения эффективности препарата на второй день назначают 0,5 г дихлорофена.

При фуникулярном миелозе назначают большие дозы витамина B_{12} (1000 мкг ежедневно). В настоящее время имеется коферментная форма витамина B_{12} , аденозилкобаламин; он участвует в обмене жирных кислот и при фуникулярном миелозе эффективнее цианкобаламина и гидроксикобаламина. Препарат применяют по 500 мкг ежедневно. Так как этот кофермент не влияет на кроветворение, его следует применять параллельно с цианкобаламином или гидроксикобаламином.

Во всех случаях дефицита витамина B_{12} применение витамина должно привести к быстрой и стойкой ремиссии. Неэффективность витамина B_{12} говорит о неправильном диагнозе.

Наследственные формы витамин B_{12} -дефицитной анемии, проявляющейся с детства

С детства проявляются формы витамин B_{12} -дефицитной анемии, обусловленные наследственным нарушением секреции внутреннего фактора или всасывания витамина B_{12} и отсутствием белка плазмы, переносящего витамин B_{12} , — транскобаламина.

Наследственное нарушение секреции внутреннего фактора наследуется аутосомно-рецессивно и описано у 24 мальчиков и 23 девочек [Langmead, Doniach, 1937; Peterson, Dunn, 1946; McIntyre et al., 1965; Donaldson, 1975]. В течение первого года у детей показатели крови нормальные. На втором году жизни появляются резкая слабость, понос, раздражительность. Ребенок худеет, исчезает аппетит, появляются восковая бледность, часто желтизна склер и кожи. Иногда наступает атрофия слизистой оболочки языка с покраснением сосочков. Нередко увеличиваются печень и селезенка. Желудочная секреция может быть нормальной. Гистологически при этом нет

признаков атрофии слизистой оболочки желудка. Иногда резко снижаются спинальные рефлексы, вплоть до атаксии. Картина крови и костного мозга не отличается от таковой при других формах витамин В₁₂-дефицитной анемии. Содержание витамина В₁₂ в сыворотке снижается. Всасывание меченого витамина В₁₂ также снижено. Прибавление нормального нейтрализованного желудочного сока или концентрата внутреннего фактора нормализует всасывание.

Описан случай [Katz et al., 1972] дефицита витамина В₁₂ у мальчика 13 лет, у которого содержание внутреннего фактора было нормальным, если судить по связыванию витамина В₁₂ и по иммунологической реакции с антителами против внутреннего фактора. Однако внутренний фактор не обеспечивал всасывание витамина В₁₂. Прибавление нормального желудочного сока и концентрата внутреннего фактора нормализовало всасывание витамина. Сделан вывод, что у больного синтезируется функционально неактивный внутренний фактор. Клинические и гематологические проявления такие же, как и при обычной форме витамин В₁₂-дефицитной анемии. Лечение не отличается от лечения других форм витамин В₁₂-дефицитной анемии.

Синдром Имерслунд—Гресбека. Это редкая наследственная форма проявляется мегалобластной анемией с нормальной или субнормальной желудочной секрецией, нормальным содержанием в желудке внутреннего фактора, нарушением всасывания витамина В₁₂ без нарушения всасывания других веществ и в большинстве случаев протеинурией. В настоящее время описано более 100 наблюдений синдрома [Левицкая С. В. и др., 1961; Синявская О. А., Мамаева С. Н., 1979; Imerslund et al., 1960; Gräsbeck et al., 1960; Donaldson et al., 1975; Campbell et al., 1981; Chanarin, 1982]. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно. Болеют дети обоего пола. Чаще всего болезнь проявляется в возрасте до двух лет, хотя иногда и значительно позже. Клинические и гематологические признаки такие же, как и при других формах витамин В₁₂-дефицитной анемии. Имеется лишь один дополнительный симптом — протеинурия без каких-либо других изменений в моче. Она наблюдается у 90% больных с синдромом Имерслунд—Гресбека.

Всасывание витамина В₁₂ резко нарушено, хотя активность внутреннего фактора в желудочном соке больного нормальная. Прибавление желудочного сока здорового человека и концентрата внутреннего фактора не приводит к нормализации всасывания. Нарушение всасывания витамина В₁₂ может быть связано с изменением структуры рецептора в тонкой кишке, присоединяющего комплекс витамина В₁₂ с внутренним фактором, либо с процессом проникновения витамина В₁₂ через энтероциты — клетки, выстилающие тонкую кишку. Mackenzie с соавт. (1972) получили биоптат слизистой оболочки тонкой кишки у одного больного с синдромом Имерслунд—Гресбека и показали, что гомогенат этой слизистой оболочки связывает комплекс витамина В₁₂ с внутренним фактором, как в норме. На основании этих данных сделан вывод, что при синдроме Имерслунд—Гресбека нарушается проникновение витамина, а не связывание комплекса с энтероцитом. Однако обследован лишь один больной. Возможно, что в некоторых случаях нарушен процесс проникновения витамина, а в других — функция рецептора. Пока не ясен механизм протеинурии. При длительном наблюдении не удается выявить признаков почечной недостаточности. Протеинурия остается после лечения больных витамином В₁₂, в период гематологической ремиссии. При гистологическом исследовании почек в большинстве случаев патологических изменений обнаружить не удается. В отдельных случаях выявляются признаки хронического мембранозного гломерулонефрита.

Дифференциальная диагностика бывает трудна, в особенности тогда.

когда больной попадает под наблюдение в период ремиссии после «комплексного» лечения анемии. Помогают выявление немотивированной небольшой протеинурии без других изменений в моче, а также исследование всасывания меченого витамина В₁₂ и исследование костного мозга в период обострения до начала лечения.

Лечение не отличается от лечения других форм витамин В₁₂-дефицитной анемии.

Наследственный дефицит транскобаламина II. Описано 5 семей, в которых дети страдали этой крайне редкой формой патологии [Nakimi et al., 1971; Natrig et al., 1974; Bugman et al., 1979]. Из 3 типов транскобаламина лишь транскобаламин II участвует в переносе витамина В₁₂ в костный мозг. При дефиците этого белка развивается мегалобластная анемия, чаще у детей в возрасте нескольких недель. Анемия у всех больных была резко выражена, отмечались тромбоцитопения, нейтропения. Были все признаки витамин В₁₂-дефицитной анемии (глоссит, поражение нервной системы). Содержание внутреннего фактора в желудочном соке нормально, нарушения всасывания витамина В₁₂ не выявлено. Общая способность сыворотки связывать витамин В₁₂ у данной категории больных не нарушена из-за нормального количества транскобаламина I и III. Транскобаламина II в тех же сыворотках очень мало или совсем нет.

Лечение проводилось большими дозами витамина В₁₂ постоянно. Эффективно одновременное введение свежей донорской плазмы.

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Анемии, обусловленные дефицитом фолиевой кислоты, независимо от причин этого дефицита сопровождаются появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритрокариотцов, панцитопенией, макроцитозом и гиперхромией эритроцитов, иногда психическими расстройствами.

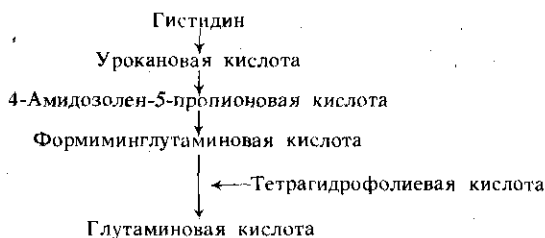
Фолиевая кислота — птероилглутаминовая кислота состоит из трех компонентов: птеридинового кольца, парааминобензойной кислоты (они вместе составляют птероевую кислоту) и глутаминовой кислоты. Молекулярная масса фолиевой кислоты 441. Фолиевая кислота активна в виде производных тетрагидрофолиевой кислоты.

У человека содержится 5—10 мг фолиевой кислоты в различных формах. В отличие от витамина В₁₂, запасы которого могут истощиться при нарушении его поступления в организм лишь за несколько лет, запасы фолиевой кислоты исчерпываются за 4 мес. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 100—200 мкг и увеличивается во много раз при беременности, гемолитических анемиях. Общее количество поступающей фолиевой кислоты при полноценном питании составляет 500—600 мкг/сут. Фолаты широко представлены в различных пищевых продуктах, их много в печени, дрожжах, шпинате, мясе. Более 50% фолиевой кислоты может разрушиться при кулинарной обработке пищи.

Фолиевая кислота всасывается в верхнем отделе тонкой кишки. Способность кишечника всасывать фолиевую кислоту намного превышает суточную потребность в витамине. Имеется некоторое ограничение всасывания фолиевой кислоты: при введении фолиевой кислоты в дозе 0,01—0,1 мкг/мл около 50% всасывается за 20 мин, а при ее концентрации 10 мкг/мл всасывается около 23%.

Фолиевая кислота участвует в синтезе пиримидиновых оснований, вместе с коферментом витамина В₁₂ — в синтезе тимидин-монофосфата из уридин-монофосфата (см. с. 33, а также в синтезе пуриновых оснований).

Коферменты фолиевой кислоты включаются в ряд реакций. В частности, тетрагидрофолат участвует в синтезе глутаминовой кислоты



Патогенез. Дефицит фолиевой кислоты так же, как и дефицит витамина B_{12} , приводит к мегалобластной анемии.

Всасывание фолиевой кислоты нарушено у лиц, перенесших резекцию части тонкой кишки, особенно тощей, а также при тропической спру и целиакии. Дефицит фолиевой кислоты так же, как и дефицит витамина B_{12} , наблюдается при синдроме слепой петли. Описаны редкие случаи наследственного нарушения транспорта фолиевой кислоты через стенку кишечника и в спинномозговую жидкость. Всасывание других веществ в кишечнике при этом не нарушено. Дефицит фолиевой кислоты наблюдается у новорожденных при недonoшенности, нарушении кишечного всасывания, вскармливании козьим молоком, содержащим мало фолиевой кислоты.

Всасывание фолиевой кислоты нарушается у лиц, длительно принимающих противосудорожные препараты типа дифенилгидантоина (дифенин) и фенобарбитала (люминал), больных алкоголизмом.

Повышенный расход фолиевой кислоты при беременности может приводить к ее дефициту. Следует, однако, отметить, что у женщин, живущих в высокоразвитых странах, дефицит фолиевой кислоты во время беременности наблюдается в настоящее время редко. Он встречается при плохом питании и повышенной потребности в витамине, у беременных, страдающих гемолитической анемией и расходующих в связи с этим большое количество фолиевой кислоты, злоупотребляющих алкоголем до беременности.

Клинические проявления. Больные с дефицитом фолиевой кислоты жалуются на общую слабость, головокружение. В отличие от больных с дефицитом витамина B_{12} боли в языке у них бывают редко. Парастезий и других признаков фуникулярного миелоза не наблюдается.

Дефицит фолиевой кислоты встречается у детей, у молодых женщин; при нем обычно не бывает полноты, одутловатости лица. Склеры глаз чаще иктеричны. В отличие от дефицита витамина B_{12} , при дефиците фолиевой кислоты редко наблюдаются гистаминауропная ахилия, атрофический гастрит, хотя понижение желудочной секреции бывает часто.

Для дефицита фолиевой кислоты, так же как для дефицита витамина B_{12} , характерны появление в периферической крови макроцитоза, гиперхромной анемии с анизоцитозом, пониженным количеством ретикулоцитов, тромбоцитопения и лейкопения. В костном мозге обнаруживаются мегалобласты.

Изменения в нервной системе при дефиците фолиевой кислоты отличаются от таковых при витамин B_{12} -дефицитной анемии. У лиц, страдающих эпилепсией, дефицит фолиевой кислоты приводит к учащению и утяжелению приступов. Это особенно важно, поскольку прием противосудорожных препаратов, включая люминал, может приводить к нарушению всасывания фолиевой кислоты. В ряде работ показано, что дефицит фолиевой кислоты приводит к обострению шизофрении, более тяжелым клиническим проявлениям и меньшей эффективности терапии.

Диагностика и дифференциальная диагностика. О дефиците фолиевой кислоты можно думать в случае обнаружения мегалобластной анемии у новорожденных, у лиц, употребляющих против-

судорожные препараты, злоупотребляющих алкогольными напитками, у беременных, страдающих гемолитической анемией, у больных с тяжелым гемолитическим кризом.

Для дифференциальной диагностики между дефицитом витамина B_{12} и дефицитом фолиевой кислоты определяют содержание фолиевой кислоты в сыворотке и особенно в эритроцитах микробиологическим методом. В качестве тест-микроба используют *Streptococcus faecalis*, *Lactobacillus casei*. Используется также радиоиммунологическое определение фолиевой кислоты [Rothenberg, da Costa, 1976]. В норме содержания фолиевой кислоты в сыворотке колеблется по данным разных авторов от 3 до 25 нг/мл. Содержание фолиевой кислоты в эритроцитах, по данным Chanarin (1969), колеблется в норме от 100 до 425 нг/мл. При дефиците фолиевой кислоты ее уровень снижается в сыворотке и в эритроцитах. При дефиците витамина B_{12} содержание фолиевой кислоты в сыворотке чаще повышается, в эритроцитах — понижается (незначительно) либо остается нормальным.

Для диагностики дефицита фолиевой кислоты применяют нагрузочный метод: больной принимает 15 г гистидина, после чего определяют содержание формиминглутаминовой кислоты в моче. В норме основная часть гистидина образует глутаминовую кислоту. С мочой выводится от 1 до 18 мг формиминглутаминовой кислоты. При дефиците фолиевой кислоты за 8 ч после приема гистидина с мочой выделяется от 20 до 1500 мг формиминглутаминовой кислоты [Chanarin, 1964]. Значительное количество формиминглутаминовой кислоты выводится с мочой после приема гистидина у лиц, получавших метотрексат. При дефиците витамина B_{12} , циррозе печени выведение с мочой формиминглутаминовой кислоты повышается, но меньше, чем при дефиците фолиевой кислоты. Нормальное содержание в моче метилмалоновой кислоты при увеличении содержания формиминглутаминовой кислоты после приема гистидина говорит о дефиците фолиевой кислоты, а не витамина B_{12} . Диагностике помогает также радиологическое исследование: при дефиците витамина B_{12} , связанного с нарушением секреции внутреннего фактора, всасывание меченого витамина B_{12} нарушено, а при дефиците фолиевой кислоты витамин B_{12} всасывается нормально.

Kass (1976) предложил использовать для дифференциальной диагностики дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты окраску костного мозга ализарином красным. По данным автора, окрашиваются мегалобласты, образовавшиеся вследствие дефицита витамина B_{12} , а не фолиевой кислоты.

При дефиците фолиевой кислоты ее прием приводит к повышению содержания ретикулоцитов, а витамин B_{12} оказывается неэффективным. Следует отметить, что при дефиците витамина B_{12} прием фолиевой кислоты повышает уровень ретикулоцитов.

Лечение проводится препаратами фолиевой кислоты в дозе 5—15 мг/сут, достаточной даже при нарушенном всасывании фолиевой кислоты. Обычно не приходится прибегать к парентеральному введению фолиевой кислоты. При выявлении дефицита фолиевой кислоты во время беременности или лактации следует назначать ту же дозу препарата, а после нормализации эритропоэза ее можно уменьшить до 1 мг/сут на весь период беременности и лактации.

Профилактика должна проводиться у беременных, страдающих наследственными и приобретенными формами гемолитической анемии, талассемии. Доза фолиевой кислоты при этом должна быть не более 5 мг/сут.

Прогноз фолиеводефицитных анемий хороший. Рецидивы не наступают, если в период ремиссии проводится их профилактика.

Наследственное нарушение всасывания фолиевой кислоты. Описаны 4 детей из 3 различных семей [Luhby et al., 1961; Lanakovsky et al., 1969; Santiago-Porteto

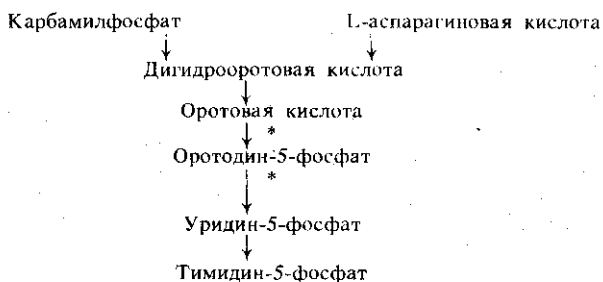
et al., 1973]. У детей была мегалобластная анемия, связанная с нарушением всасывания фолиевой кислоты. Две девочки были родными сестрами. Родители были здоровы. В другой семье родители — двоюродные братья (брат и сестра). Болезнь наследуется, по всей вероятности, аутосомно-рецессивно. Впервые заболевание проявлялось у детей в возрасте 3—4 мес в виде гипохромной анемии, нейтропении, тромбоцитопении, мегалобластов в костном мозге. У всех детей было нарушенным психическое развитие, в одном случае обнаружен дефект экстрапиримидной системы. Витамин B_{12} эффекта не давал, помогал прием больших доз фолиевой кислоты или введение препарата парентерально. Молекулярный механизм нарушения всасывания фолиевой кислоты неизвестен.

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В СИНТЕЗЕ ПУРИНОВЫХ ИЛИ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Наследственное нарушение активности ферментов, участвующих в образовании коферментных форм фолиевой кислоты. В 1967 г. появилось сообщение Akaawa с соавт. о случае наследственной мегалобластной анемии, связанной со снижением активности фермента фолатредуктазы печени и, по всей вероятности, клеток костного мозга, необходимого для образования из фолиевой кислоты тетрагидрофолиевой кислоты. Мегалобластная анемия была обнаружена у ребенка в возрасте 6 мес. Всасывание витамина B_{12} было нормальным. Отмечалось нарушение в образовании глутаминовой кислоты из гистидина. Введение внутрь и парентерально 100 мг фолиевой кислоты эффекта не давало, употребление 100 мг 5-формилтетрагидрофолиевой (фолиновой) кислоты привело к ремиссии, нормализации гистидиновой пробы, измененной при дефиците фолиевой кислоты.

В 1956 г. Akaawa с соавт. описали 3 детей-японцев, у которых было выявлено снижение активности метил-тетрагидрофолат-циклогидразы. Этот фермент необходим для образования 10-формил-тетрагидрофолиевой кислоты из 5,10-метил-тетрагидрофолиевой кислоты. Небольшие психические нарушения, очень умеренная гиперхромная анемия и нарушение образования глутаминовой кислоты из гистидина — характерные черты болезни, выявленной авторами.

Наследственное нарушение активности ферментов, участвующих в метаболизме оротовой кислоты. Тяжелая мегалобластная анемия наступает в результате наследственного нарушения образования уридин-5-фосфата из оротовой кислоты. Это редкая форма нарушения пиримидинового синтеза, сопровождающаяся нарушением роста и задержкой умственного развития, была впервые описана в 1959 г. Huguley с соавт., а затем Becraft с соавт. (1965), Haggard, Lockhart (1967), Fox с соавт. (1969).



При недостаточной активности ферментов, участвующих в образовании уридин-5-фосфата и оротидин-5-фосфата (на схеме отмечены звездочкой), развивается мегалобластная анемия. При этом содержание оротовой кислоты в моче увеличивается с 1,4—1,6 мг/сут до 1 г/сут. В норме меченые тимидин, уридин и оротовая кислота включаются в молекулу ДНК. При оротовой ацидурии включение тимидина и уридина не меняется, включение оротовой кислоты резко нарушается. В отличие от этого при дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты нарушается включение в молекулу ДНК уридина и оротовой кислоты. С применением уридина в дозе 0,9—1,5 г/сут для лечения наследственной анемии, сопровождающейся выделением орото-

вой кислоты, была получена полная ремиссия со снижением содержания оротовой кислоты в моче. Это, вероятно, связано с участием уридина в регуляции синтеза оротовой кислоты из карбамилфосфата и L-аспарагиновой кислоты по механизму обратной связи.

Наследственная мегалобластная анемия при синдроме Леш-Найана. Синдром Леш-Найана — редкое наследственное заболевание. Наследование рецессивное, сцепленное с X-хромосомой. Заболевание вызывает тяжелые клинические проявления, включающие нарушение психического развития, признаки тяжелого поражения спинного мозга, подагру и мегалобластную анемию.

В основе синдрома лежит нарушение активности фермента гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы. Адениловая и гуаниловая кислоты по механизму обратной связи тормозят образование пуринов [Seegmiller et al., 1967; Kelley et al., 1969; Ghadimi et al., 1970]. В 1970 г. было установлено (van der Zee) положительное влияние аденина на клиническое течение и обмен пуринов при синдроме Леш-Найана. Аденин вводили больному 6 раз в день по 250 мг. На 18-й день увеличилось содержание ретикулоцитов, содержание мочевой кислоты в моче. Аденин по механизму обратной связи тормозит биосинтез гипоксантина, однако оставалось неясным, почему после введения этого препарата из костного мозга исчезали мегалобласты.

Наследственная мегалобластная анемия при синдроме Роджерса. В 1969 г. Rogers с соавт. описали сложный наследственный синдром у девочки 11 лет — сахарный диабет, глухота, мегалобластная анемия, не поддававшаяся лечению ни витамином B_{12} , ни фолиевой кислотой, ни уридином. Только после применения витамина B_1 в дозе 50 мг/сут содержание гемоглобина повысилось с 58 до 136 г/л. Этому предшествовал подъем ретикулоцитов до 22%. Исчезли лейкопения и тромбоцитопения.

В том же году Niederhoff, Künzer описали аналогичное заболевание у девочки 12 лет, страдавшей с 3-летнего возраста сахарным диабетом, глухотой и мегалобластной анемией. Содержание гемоглобина снижалось до 60 г/л (6 г%). После безрезультатной терапии витамином B_{12} , фолиевой кислотой, пиридоксином, никотинамидом, пантотенатом, уридином применили тиамин в дозе 20 мг/сут. Удалось добиться подъема содержания ретикулоцитов и нормализации показателей эритроцитов и лейкоцитов. Отмена тиамин привела к падению содержания гемоглобина. Повторное назначение тиамин вновь сопровождалось хорошим терапевтическим эффектом. Признаков гиповитаминоза B_1 не было ни у первой, ни у второй больной. Содержание тиамин и активность тиаминзависимого фермента, транскетаказы эритроцитов были нормальными.

Механизм действия тиамин в этих случаях остается неясным.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов

Наследственный микросфероцитоз

Наследственный микросфероцитоз, известный под названием болезни Минковского — Шоффара, — аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, связанное с дефектом белков мембраны эритроцитов, в результате чего нарушается ее проницаемость, поступает избыточное количество ионов натрия. Это приводит к набуханию эритроцитов, нарушению способности эритроцитов деформироваться, отщеплению в селезенке части их поверхности, укорочению продолжительности их жизни и разрушению макрофагами селезенки.

Заболевание описано более 100 лет назад [Vanlair, Masius, 1871]. В конце XIX века установлено наследование болезни [Murchison, 1885; Wilson, 1890; Minkowsky, 1900; Chauffard, 1907].

Болезнь широко распространена в различных странах Европы (частога 1 : 5000). Значительно реже болезнь встречается в Японии, странах Африки.

Н а с л е д о в а н и е. Микросфероцитоз наследуется по доминантному типу аутосомно. В большинстве случаев у одного из родителей удается обнаружить микросфероцитоз. Иногда у ребенка заболевание протекает тяжело, а у отца или матери болезнь выявляется лишь после просмотра мазка крови. Однако у родителей 20—25% больных самый тщательный анализ не устанавливает признаков заболевания [Grimes, 1980]. Это можно объяснить либо вариабельностью болезни, связанной с особенностями кровообращения в селезенке, либо мутацией в половых клетках родителей, не больных микросфероцитозом, что наблюдается сравнительно редко. Все описанные больные являются гетерозиготными носителями гена болезни.

П а т о г е н е з. В основе нарушений при микросфероцитозе лежит дефект структуры мембраны эритроцитов. Вначале считали главным нарушение структуры липидов, однако в дальнейшем было показано, что после спленэктомии содержание липидов становится нормальным. В 1970 г. начались исследования белков мембраны эритроцитов при наследственном микросфероцитозе. Полученные противоречивые данные были связаны с недостаточно разработанной техникой исследования [Jacob et al., 1970; Weed, 1973; Gompertz, 1973; Greenquist и Shohet, 1974; Beutler, 1976]. За последние годы появились новые методические возможности для изучения структуры мембранного скелета эритроцитов. Установлено, что у мышей с наследственным микросфероцитозом отсутствует белок мембраны — спектрин [Greenquist et al., 1973; Lux, 1979].

Sheeby, Ralston (1978) у 2 больных с микросфероцитозом обнаружили нарушение структуры спектрина: он не экстрагировался из мембраны при тех условиях, при которых экстрагировался спектрин нормальных эритроцитов. Agre (1982) описал семью с редкой рецессивной формой наследования микросфероцитоза. В эритроцитах больных было резко снижено количество спектрина. Wolfe с соавт. (1982) обследовали 6 семей, члены которых страдали обычным доминантно-наследуемым микросфероцитозом. В одной из этих семей авторы обнаружили нарушение связывания спектрина с другим белком мембраны, который обозначен 4.1. Авторы рассматривают это как дефект структуры участка молекулы спектрина. Этот дефект установлен у всех членов этой семьи, страдающих микросфероцитозом. Burke, Shotton (1983) показали в различных семьях больных микросфероцитозом неодинаковые нарушения: в одних случаях нарушено образование тетрамерной формы спектрина из димерной, в других — отсутствовал белок мембраны эритроцитов, обозначаемый 4.2. По-видимому, микросфероцитоз — не одно, а несколько заболеваний, имеющих схожую клиническую картину. Те или иные изменения в структуре мембранного белка ведут к повышенной проницаемости мембраны эритроцитов, пассивному проникновению через нее внутрь клетки ионов натрия. Активный транспорт натрия из эритроцита при микросфероцитозе компенсаторно повышен, но относительный избыток ионов натрия внутри клетки все же приводит к повышенному накоплению в ней воды. Сферическая форма эритроцитов и особенности структуры белка нарушают способность эритроцитов деформироваться в узких участках кровотока, например, при переходе из межсинусных пространств селезенки в синусы.

Способность селезенки разрушать эритроциты связана со своеобразием селезеночного кровообращения. Кровь входит через селезеночную артерию, которая сразу распадается на трабекулярные артерии. Они проходят через трабекулы, а затем в качестве центральной артерии входят в белую пульпу. Затем кровь входит в красную пульпу. Красная пульпа селезенки состоит из синусов — продолговатых кровеносных сосудов и участков, расположенных между синусами, так называемых селезеночных связей. Большая часть крови в норме проходит по пути «закрытого» кровообращения, а определенная ее часть попадает в межсинусовые пространства, но там не задерживается. Селезеночные межсинусовые пространства и селезеночные связи пересечены ретикулиновыми волокнами. Здесь располагаются макрофаги, участвующие в секвестрации эритроцитов. В этих участках кровь протекает медленно, а там, где ретикулиновая сеть почти отсутствует, ток крови значительно более быстрый.

При микросфероцитозе определенная часть крови проникает в межсинусовые пространства. Там эритроциты подвергаются воздействию ряда неблагоприятных

факторов. В межсинусовых пространствах снижена концентрация глюкозы и холестерина, что способствует еще большему набуханию эритроцита.

При прохождении через узкую щель такие эритроциты не могут деформироваться. Кроме набухания, имеет значение нарушение эластичности клеток. Это ведет к замедленному продвижению эритроцитов и их застою в селезеночных связках. В конечном итоге каждый эритроцит проходит через узкую щель, но при этом он может потерять часть поверхности.

Теряя часть поверхности, эритроциты способны не гемолизироваться. Края оборвавшейся оболочки соединяются, эритроцит вновь поступает в кровяное русло. Способность эритроцита сохраняться, несмотря на дефект в оболочке, — вероятно, физиологическое приспособление. Эритроцит теряет ядро, денатурированные частицы белка, гранулы железа, не теряя части оболочки. При микросфероцитозе утрата части оболочки и поверхности клетки приводит к постепенному уменьшению эритроцита. Для разрушения необходимо, чтобы эритроцит вновь попал в межсинусовое пространство и опять прошел через узкую щель в синус. Несколько таких оборотов приводят эритроцит к гибели. В большинстве случаев эритроциты проходят другим путем, минуя межсинусовые пространства, и погибают постепенно. Когда изменения в структуре оболочки эритроцитов достигают определенного уровня, они разрушаются макрофагами селезенки.

Клиническая картина. Как и при многих других формах наследственной гемолитической анемии, при микросфероцитозе происходит преимущественно внутриклеточный распад эритроцитов. Это обуславливает клинические проявления болезни — желтуху, увеличение селезенки, большую или меньшую анемию, склонность к образованию камней в желчном пузыре, соответствующие морфологические изменения эритроцитов, ретикулоцитоз.

Все эти признаки по отдельности неспецифичны. Они встречаются и при других формах гемолитической анемии.

Наиболее тяжелые формы микросфероцитоза проявляются в подростковом периоде или у взрослых, а у детей его находят тогда, когда обследуют семьи пробандов. Если болезнь с детства имеет выраженные клинические проявления, то бывают деформации скелета, особенно черепа. У больных выявляются башенный квадратный череп, микрофтальмия, высокое небо, изменяется расположение зубов. У ряда больных укорочены мизинцы. Эти признаки наблюдаются и при других формах наследственных гемолитических анемий.

Увеличение селезенки (от незначительного до выраженной спленомегалии) очень характерно для микросфероцитоза. В большинстве случаев неосложненный микросфероцитоз не дает увеличения печени. Значительная часть больных жалуются на боли в правом подреберье, что связано с образованием камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях; это одно из самых частых осложнений микросфероцитоза. Образование камней связано с высоким содержанием билирубина в желчи. Камни чаще билирубиновые, но встречаются и смешанные, в которых содержится холестерин. Сравнительно редкое осложнение микросфероцитоза — трофические язвы голени.

Картина крови. Выраженность анемии при микросфероцитозе различная, у значительной части больных она небольшая. Содержание гемоглобина 90—100 г/л, в период криза снижается до 40—50 г/л, особенно у маленьких детей. Гемолитические кризы при микросфероцитозе чаще всего провоцируются инфекцией.

Морфологическая картина эритроцитов при микросфероцитозе показана на рис. 141, 142; склонность к шарообразной форме, уменьшение диаметра, увеличение толщины. В нормальных эритроцитах (в тонком месте мазка) видно центральное просветление, при микросфероцитозе оно отсутствует.

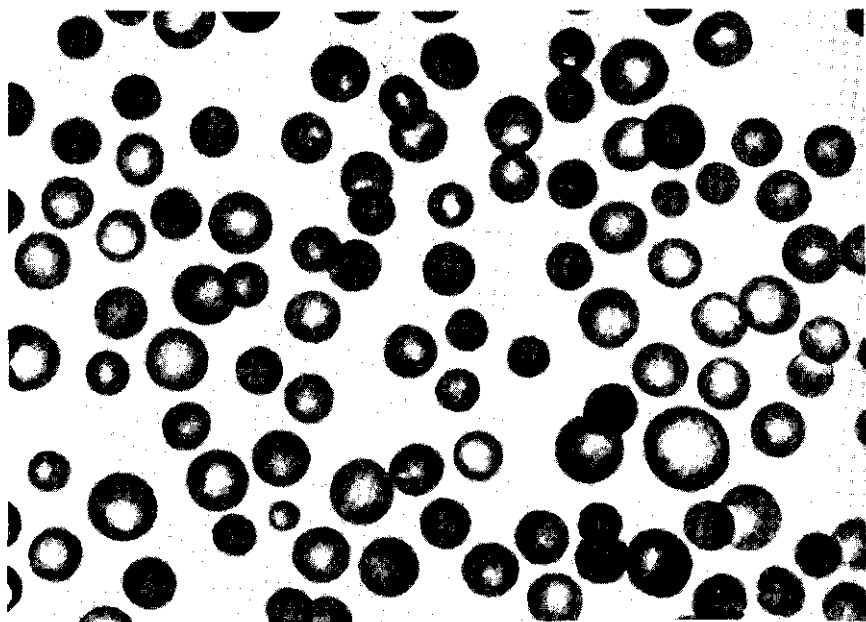


Рис. 141. Морфология эритроцитов при наследственном микросфероцитозе. Ув. 450.

Средний диаметр обычно уменьшен, при легких формах болезни он может быть лишь слегка ниже нормы или даже нормальным.

Средний объем эритроцитов при микросфероцитозе чаще остается нормальным — $70-105 \text{ мк}^3$. Толщина эритроцитов, как правило, увеличена до $2,5-3 \text{ мк}$ (в норме $1,9-2,1 \text{ мк}$). Нормальное соотношение диаметра и толщины колеблется от 3,4 до 3,9, при микросфероцитозе оно значительно меньше. Содержание гемоглобина в эритроцитах нормальное или несколько выше нормы. Цветовой показатель при микросфероцитозе близок к единице.

Количество микросфероцитов при наследственном микросфероцитозе бывает различным. У некоторых больных большинство эритроцитов — микросфероциты; у них обычно есть выраженные признаки повышенного гемолиза. У родственников больных микросфероцитозом, не предъявляющих жалоб, у которых болезнь выявляется лишь при активном осмотре, чаще всего обнаруживается небольшой процент микросфероцитов.

Leblond, de Boisfleure Bessis в 1973 г. при помощи сканирующего электронного микроскопа показали, что при микросфероцитозе нередко лишь 5% эритроцитов является по-настоящему микросфероцитами. Большая часть клеток — переходные формы от дискообразных клеток к микросфероцитам.

Следует помнить, что микросфероцитоз неспецифичен для микросфероцитарной гемолитической анемии. Он часто встречается при аутоиммунных гемолитических анемиях, иногда при наследственных дизэритропоэтических анемиях.

Содержание ретикулоцитов при микросфероцитозе может быть различным в зависимости от выраженности заболевания, времени обследования больного и обычно не превышает 10%. Однако бывают случаи, когда количество ретикулоцитов повышается до 50—60% (после гемолитического

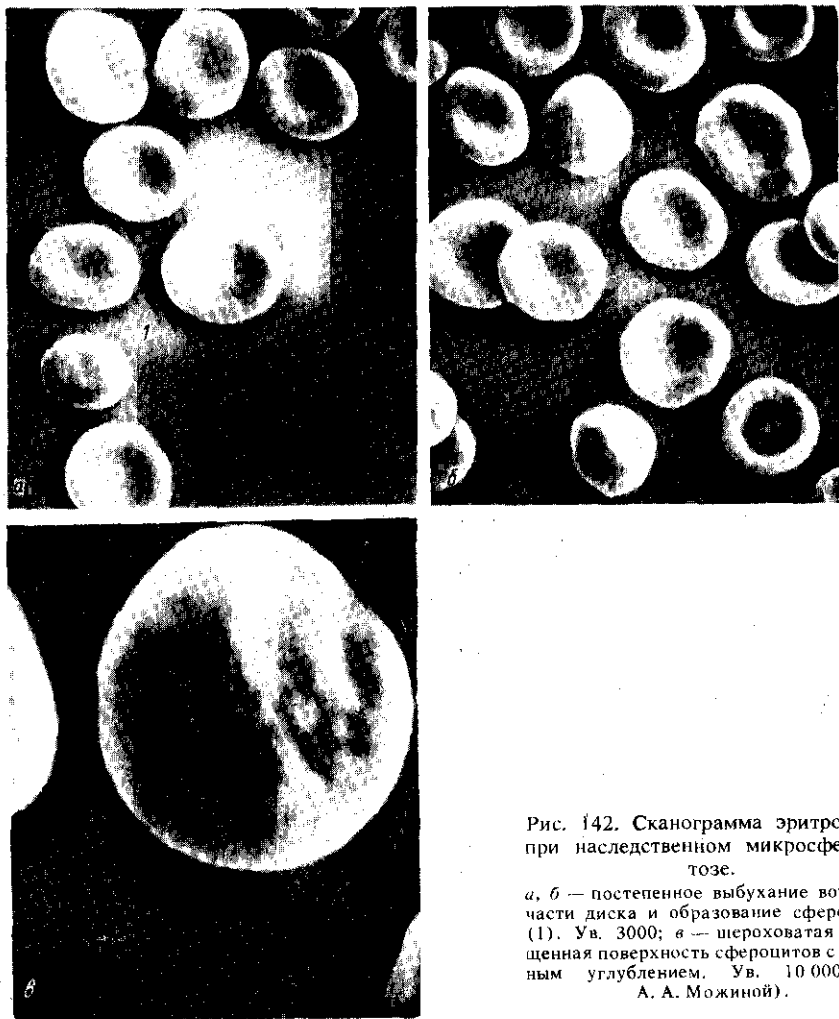


Рис. 142. Сканограмма эритроцитов при наследственном микросфероцитозе.

а, б — постепенное выбухание вогнутой части диска и образование сфероцитов (1). Ув. 3000; в — шероховатая сморщенная поверхность сфероцитов с точечным углублением. Ув. 10 000 (по А. А. Мажинной).

криза). В период гемолитических кризов в периферической крови могут появиться единичные эритрокариоциты.

Количество лейкоцитов при микросфероцитозе чаще нормальное, в период кризов наблюдается лейкоцитоз, иногда с выраженным нейтрофильным сдвигом. Количество тромбоцитов остается в большинстве случаев нормальным.

Изменение осмотической резистентности эритроцитов при микросфероцитозе издавна считалось одним из характерных признаков болезни. В 1907 г. этот тест был предложен Chauffard. В дальнейшем работой Haden (1934) было установлено, что имеется параллелизм между сфероцитозом эритроцитов и понижением их осмотической резистентности. Нормальная кривая осмотической резистентности при графическом изображении имеет сигмовидную форму. В случае микросфероцитоза кривая становится растянутой, она резко сдвинута влево. Это значит, что гемолиз начинается в

концентрации, близкой к физиологическому раствору, иногда уже в 0,75% растворе поваренной соли гемолизуется 7—10% эритроцитов. Такие выраженные изменения бывают не у всех больных. У ряда больных, несмотря на наличие микросфероцитоза, осмотическая резистентность не изменена. В этих случаях диагностике помогает исследование осмотической резистентности после суточной инкубации эритроцитов в стерильных условиях. В норме после суточной инкубации эритроциты становятся слегка менее резистентными к изменению осмотического давления. При микросфероцитозе даже в тех случаях, где исследование в тот же день оказывается недостаточно убедительным, исследование осмотической резистентности после суточной инкубации выявляет повышенную хрупкость эритроцитов.

Для микросфероцитоза характерным считается спонтанный лизис эритроцитов после двухсуточной инкубации. Еще в 1941 г. Dacie, установивший этот факт, писал, что имеет место четкая корреляция между изменением осмотической резистентности неинкубированной крови и степенью аутогемолиза. Если в норме разрушается 0,4—4,5% эритроцитов через 48 часов, то при микросфероцитозе 30—40% эритроцитов. Selvin и Dacie (1954) установили, что прибавление глюкозы к эритроцитам препятствует гемолизу. В норме под влиянием глюкозы аутогемолиз падает до 0,03—0,4%. При микросфероцитозе степень аутогемолиз с 50% снижается до 10%.

Следует подчеркнуть, что оба описанных теста — понижение осмотической резистентности и повышение аутогемолиза, корригируемое глюкозой, не строго специфичны для микросфероцитоза. Они нарушаются в такой же, а иногда и в большей мере при некоторых формах аутоиммунной гемолитической анемии, при наследственных анемиях, связанных с дефицитом ферментов эритроцитов.

А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант (1964) показали, что серьезную помощь в идентификации наследственного микросфероцитоза оказывает метод кислотных эритрограмм. Они обследовали 123 больных гемолитическими анемиями, в том числе 55 с наследственным микросфероцитозом, и выявили специфические изменения эритрограмм. Этот метод предложен И. И. Гительзоном и И. А. Терсковым и использован А. И. Воробьевым в некоторой модификации. А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант обнаружили, что при микросфероцитозе на кислотной эритрограмме отмечаются резкое удлинение гемолиза, смещение его максимума вправо. При этом максимум не превышает 10%. Отмывание эритроцитов от плазмы значительно ускоряет гемолиз. Этот феномен свойствен только микросфероцитозу.

Как правило, наблюдается раздражение красного ростка костного мозга. В норме соотношение лейко : эритро составляет 3 : 1. При микросфероцитозе, как и при многих других видах гемолитических анемий, это соотношение изменяется — количество красных ядерных элементов становится равным количеству белых или даже превышает его.

По данным Ф. Б. Репиной (1970), интенсивность эритропоэза, измеренная по методу Е. Н. Мосягиной (исследование скорости созревания ретикулоцитов при микросфероцитозе), возрастает в 10—15 раз. Соотношение между различными элементами красного ряда чаще обычное. Масса костного мозга резко увеличена. Количество жира в трепанате уменьшено. Иногда после гемолитического криза появляются единичные мегалобласты, что, вероятно, связано с быстрым расходом фолиевой кислоты.

Уровень гипербилирубинемии у больных микросфероцитозом зависит от тяжести заболевания и периода обследования больного. Вне кризов содержание билирубина может колебаться от нормальных цифр до 57—76 ммоль/л, в период криза оно сильно повышается. Гипербилирубинемия связана не только с интенсивностью распада эритроцитов, но и со скоростью образования билирубина-диглюкуронида из свободного билирубина в печеночной клетке.

При нормальном функциональном состоянии печени и сравнительно небольшом увеличении распада эритроцитов содержание билирубина может быть нормальным.

Естественно, что уровень и тип билирубина изменяются при осложнении микросфероцитарной гемолитической анемии обтурационной желтухой. В этих случаях содержание билирубина повышается иногда до гигантских цифр. Как правило, в моче у больных билирубин не обнаруживается, но при обтурации желчных путей конкрементами возможна и билирубинурия.

Содержание уробилина в моче, как и при других формах гемолитической анемии, может быть повышенным. Однако у ряда больных реакция на уробилин в моче оказывается отрицательной, так как его содержание в моче зависит в первую очередь от функционального состояния печени — нормальная печень в состоянии освободить плазму от значительного количества уробилина.

Проба Кумбса, как правило, отрицательная. Сообщения о положительной пробе Кумбса при наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии чаще связаны с диагностической ошибкой. Однако в редких случаях возможны сочетания наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии с аутоиммунной гемолитической анемией. Доказать это сочетание можно, только обнаружив микросфероцитоз у других членов семьи, страдающих наследственным микросфероцитозом.

Описаны случаи острой аплазии костного мозга при микросфероцитозе [Воробьев А. И., 1967; Tileston, 1922; Dameshek, Bloom, 1948; Gausen, 1951]. Высказывались различные гипотезы о происхождении этих апластических кризов. Мы не считаем апластические кризы при микросфероцитозе следствием износа эритрона, связанного с усиленной работой. Вряд ли также можно проводить аналогию между апластическими кризами при микросфероцитозе и аутоиммунной гемолитической анемией. При аутоиммунных гемолитических анемиях апластические кризы встречаются чаще и связаны с разрушением эритрокариоцитов и других форменных элементов костного мозга под влиянием антител. При микросфероцитозе апластические, или, как их называет Г. А. Алексеев (1970), арегенаторные, кризы встречаются во много раз реже. У наблюдаемых нами 360 больных мы ни разу не отметили апластического криза. При появлении криза прежде всего нужно верифицировать диагноз, убедиться, что сфероцитоз не связан с аутоиммунной гемолитической анемией у данного больного. Тем не менее имеются единичные описания апластических кризов при микросфероцитозе, доказанном обследованием членов семей больных. В 1981 г. появились работы Pattisson с соавт., Sergeant с соавт., в которых было показано, что при апластических кризах у больных серповидноклеточной анемией выявляется заражение одним и тем же вирусом, относящимся к группе парвовирусов. Kelleher с соавт. (1983), Mortimer (1983) выявили при апластических кризах у больных микросфероцитозом ту же вирусную инфекцию. Mortimer проанализировал 16 описаний апластических кризов при микросфероцитозе и отметил, что почти во всех случаях кризы возникали сразу у нескольких членов семьи, пораженных микросфероцитозом. Во всех случаях они появлялись после инфекции и, что самое главное, никогда не повторялись. Видимо, не всякая, а лишь строго определенная инфекция может вызывать эти кризы. Остается открытым вопрос о механизме воздействия вируса; неясно, как влияет данная вирусная инфекция на кроветворение у здоровых людей.

Морфологические изменения в органах при микросфероцитозе характерны для гемолитических анемий — желтушная окраска большинства органов, гиперплазия костного мозга в плоских и трубчатых костях, главным образом за счет

элементов красного ряда. При этом хорошо сохранены клетки белого и мегакариопитарного рядов.

Л. А. Данилова, исследовав 54 селезенки после спленэктомии у больных микро-сфероцитозом, пришла к выводу, что при этом заболевании уменьшаются размеры и количество селезеночных фолликулов. Резко выражено кровенаполнение пульпы. Венозные синусы представляют собой узкие щели, сжатые полнокровной пульпой. В других участках синусы расширены, содержат бледно окрашенные, с нечеткими контурами эритроциты и их обломки. Отмечена гиперплазия эндотелия синусов. В межсинусовых пространствах обнаруживается большое количество гемолизированных эритроцитов. Гемосидероз пульпы был преимущественно очаговым.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а микро-сфероцитоза сводится прежде всего к диагностике гемолитической анемии вообще. Многим больным долго ставят диагноз хронического гепатита или даже цирроза печени, а анемию считают следствием этих заболеваний. Во всех случаях желтухи с увеличением селезенки необходимо тщательное обследование больного независимо от содержания гемоглобина. Преимущественное увеличение содержания непрямого билирубина, ретикулоцитов, выявляемый при просмотре мазка микро-сфероцитоз дают основание для правильного диагноза. Затем необходима дифференциальная диагностика аутоиммунной гемолитической анемии и микро-сфероцитоза, так как аутоиммунные гемолитические анемии часто дают симптоматический микро-сфероцитоз. В этой ситуации помогают тщательное выяснение анамнеза, давности заболевания, наличие подобного заболевания у родственников, выявление изменений скелета (башенный череп, короткий мизинец, высокое верхнее небо), постановка проб, позволяющих выявить аутоантитела, исследование кислот-ной эритрограммы.

При выявлении небольшого количества микро-сфероцитов и нормального или незначительного повышенного содержания ретикулоцитов необходима стерильная пункция для исключения наследственной дизэритропоэтической анемии, при которой в костном мозге обнаруживаются двуядерные эритрокариоциты, а в периферической крови — нерезко выраженный микро-сфероцитоз.

Диагностические трудности возникают в случаях сочетания наследственного микро-сфероцитоза с острым вирусным гепатитом. У больных микро-сфероцитозом, заболевших острым гепатитом, течение гепатита необычное: выраженный холестаз, очень длительная желтуха без интоксикации. У больного наследственным микро-сфероцитозом трудно различить холестаз, связанный с гепатитом, и обтурацию, обусловленную желчекаменной болезнью. В пользу гепатита говорят отсутствие выраженного болевого приступа, изменения активности ферментов.

Л е ч е н и е. Основным методом лечения микро-сфероцитоза является спленэктомия. При микро-сфероцитозе резко укорочена продолжительность жизни эритроцитов. Разрушение эритроцитов, их секвестрация, исследуемая по накоплению ^{51}Cr , осуществляются преимущественно в селезенке.

Трудно сказать, кому принадлежит приоритет спленэктомии при микро-сфероцитозе. Dawson (цит. по Casie) сообщает, что к нему в клинику в 1927 г. поступил мальчик 14 лет, которому была произведена холецистэктомия и спленэктомия в связи с обнаружением гемолитической анемии с повышенной осмотической резистентностью и микро-сфероцитами. У матери больного за 40 лет до этого (в 1887 г.) Spencer Wells удалил селезенку. Он предполагал у большой опухоли и ошибочно сделал лапаротомию. С 9 лет больная страдала желтухой, однако после операции выздоровела.

Несколько успешных спленэктомий произвел в 1912 г. Winter. В дальнейшем работы ряда авторов [Фаерман И. Л., 1937; Львов Г. С., 1956; Гроздов Д. М., Пациора М. Д., 1962; Алексеев Г. А., 1962; Истманова Т. С.,

1963; Лорие Ю. И., 1967; Полотерова И. Д., 1970; Teleston, 1922; Canslan, 1922; Kaznelson, 1924; Thompson, 1936] дали основание считать спленэктомию высокоэффективной при микросфероцитозе.

Показанием к спленэктомии при микросфероцитозе являются постоянная или возникающая в виде кризов анемия, значительная гипербилирубинемия даже без анемии, появление болей в правом подреберье; отставание в развитии у детей. Мы считаем непоказанной спленэктомию у лиц с полной компенсацией гемолиза, выявляемых лишь при семейном обследовании.

В ряде работ представлены данные о большей частоте и тяжести инфекционных заболеваний у маленьких детей, перенесших спленэктомию. Без серьезных показаний нельзя рекомендовать спленэктомию у детей моложе 10 лет, хотя приходится направлять на спленэктомию детей в значительно более раннем возрасте в связи с частыми и тяжелыми гемолитическими кризами.

После спленэктомии практически у всех больных нормализуются общее состояние и уровень гемоглобина. Уровень билирубина и содержание ретикулоцитов значительно снижаются. Следует отметить четкую корреляцию между тяжестью гемолиза до спленэктомии и содержанием билирубина и ретикулоцитов после операции.

Наиболее серьезными, хотя и редкими осложнениями послеоперационного периода, не связанными с хирургической техникой, являются тромбозы как легочных, так и мезентериальных сосудов. Повышение содержания тромбоцитов в послеоперационном периоде выше $700-800 \cdot 10^9/\text{л}$ требует назначения препаратов, способных уменьшать агрегацию тромбоцитов (курантил 0,05 г 3 раза в день); целесообразно назначать также гепарин по 5000 ЕД 2 раза в день в кожу живота.

Хотя микроцитоз и сфероцитоз остаются после спленэктомии, степень сфероцитоза уменьшается. Исчезают наиболее мелкие формы микросфероцитов.

После спленэктомии по поводу микросфероцитоза или по другим показаниям в крови обнаруживаются тельца Жолли, сидероциты.

Совершенно бесполезна и тактически не оправдана холецистэктомия у больных микросфероцитозом без спленэктомии. У многих больных камней в желчном пузыре не обнаруживается.

Как правило, холецистэктомия оказывается ненужной после спленэктомии. Однако при сильных болях в правом подреберье, подозрении на наличие камней необходимо тщательно обследовать больного. Камни в желчном пузыре (а не густая слизистая масса) служат показанием к комбинированной операции (спленэктомия и холецистэктомия).

При выявлении микросфероцитоза у беременных при умеренной анемизации и спокойном течении болезни беременность можно сохранить и не прибегать к кесареву сечению. В дальнейшем у таких женщин по показаниям можно выполнить спленэктомию. Трансфузии эритроцитов необходимо проводить лишь по жизненным показаниям, при тяжелых гемолитических или апластических кризах. Спленэктомию в большинстве случаев проводится без трансфузий эритроцитов.

Глюкокортикостероиды Dasie (1963) рекомендует при апластических кризах. Нам не приходилось их применять у наших больных.

Дуоденальные зондирования, слабительные и спазмолитические средства показаны при болях в правом подреберье. Курортное лечение можно рекомендовать в связи с повышенной склонностью к образованию камней в желчном пузыре и желчевыводящих протоках.

Прогноз болезни всегда хороший при вовремя сделанной спленэктомии.

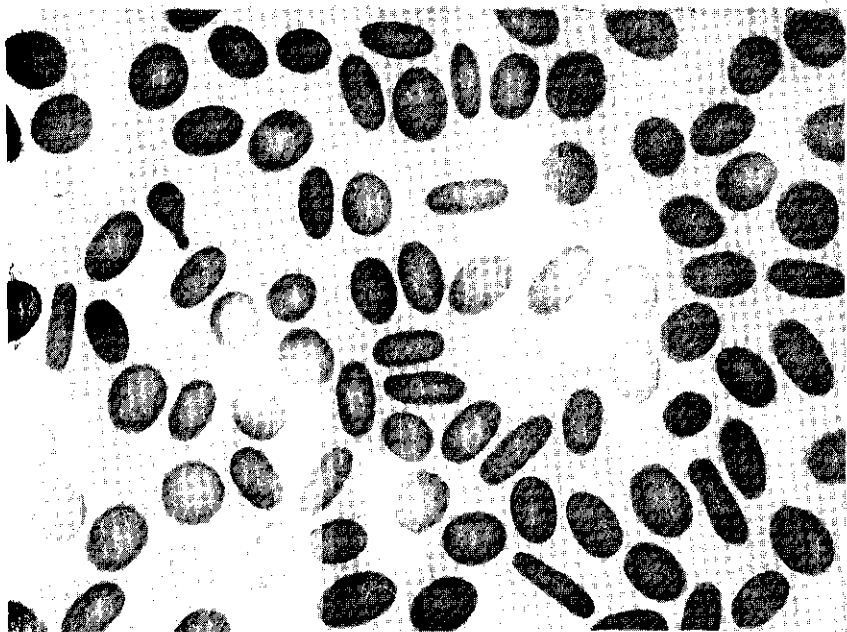


Рис. 143. Морфология эритроцитов при наследственном эллиптоцитозе. Ув. 450.

Наследственный эллиптоцитоз

Наследственный эллиптоцитоз (или овалоцитоз) — аутосомно-доминантно наследуемая аномалия эритроцитов, связанная с нарушением структуры мембраны эритроцитов. У большинства носителей аномалия не дает клинических проявлений, но у части больных сопровождается гемолитической анемией с внутриклеточным распадом эритроцитов, преимущественно в селезенке.

Овальные или эллипсообразные эритроциты в норме обнаруживаются у птиц, рептилий, верблюдов и лам. У здоровых людей содержание овальных эритроцитов может достигать 10% [Dacie, 1963]. У больных наследственным эллиптоцитозом эллиптоциты составляют 25—75%.

Этиология и патогенез. Частота гена эллиптоцитоза в популяции составляет 0,02—0,04% [Casal, 1968], т. е. заболевание встречается так же часто, как и микросфероцитоз, однако диагностируется реже, поскольку у значительной части носителей нет никаких проявлений болезни.

Goodball с соавт. (1953), Lower, Sandler (1954) показали, что ген эллиптоцитоза сцеплен с генами системы резус. Однако в дальнейшем совпадение антигенов системы резус с эллиптоцитозом наблюдалось только в некоторых случаях эллиптоцитоза с выраженными клиническими проявлениями.

Gompertz с соавт. (1973) исследовали белки мембраны эритроцитов больных эллиптоцитарной гемолитической анемией и 3 людей с аномалией эритроцитов без клинических проявлений. При бессимптомной аномалии нарушения в белковом составе мембран отсутствовали, при эллиптоцитарной гемолитической анемии на электрофореграмме не было нескольких фракций, относящихся к белкам мембраны эритроцитов. Tchernia с соавт.

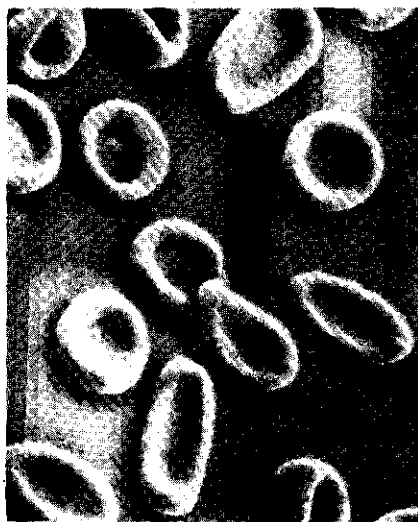


Рис. 144. Морфология эритроцитов при эллиптоцитозе. Исследование в сканирующем микроскопе. Ув. 3 000. (по А. А. Можинной).

(1982) при исследовании мембран эритроцитов больной гомозиготным эллиптоцитозом обнаружили снижение количества белка 4.1. У родителей больной, гетерозиготных носителей эллиптоцитоза, содержание этого белка мембраны было также уменьшенным. Возможно, бывают формы эллиптоцитоза с другим молекулярным дефектом. Так, в 1980 г. Lio, Palek сообщили о нарушении образования тетрамера белка спектрина у больного с наследственным эллиптоцитозом.

Предположение, что гемолитическая анемия наблюдается при гомозиготном носительстве гена, не подтверждается генетическим анализом описанных случаев. В некоторых семьях, где дети наследовали заболевание от одного из родителей, у части детей было бессимптомное носительство гена, а у других — гемолитическая анемия. Возможно, что для проявления болезни требуется наследование еще какого-то признака.

Клинические проявления в большинстве случаев отсутствуют.

Эллиптоциты выявляются при случайном анализе крови (рис. 143, 144). Самое тщательное обследование этих людей не показывает никаких признаков повышенного гемолиза. Клинические признаки эллиптоцитарной гемолитической анемии практически не отличаются от проявлений микросфероцитоза. Часто увеличена селезенка, так как в ней происходит преимущественная секвестрация эритроцитов. У больных могут быть анемия различной выраженности, раздражение красного ростка костного мозга, повышение содержания ретикулоцитов и непрямого билирубина. Объем эритроцитов, концентрация гемоглобина в эритроцитах не отличаются от нормы.

Морфологическое исследование крови позволяет поставить диагноз, однако нередко наряду с эллиптоцитозом в мазке обнаруживается определенное количество микросфероцитов, выявляется пойкилоцитоз. При эллиптоцитарной гемолитической анемии понижена осмотическая резистентность эритроцитов, повышен аутогемолиз, который полностью корригируется глюкозой.

Описано много случаев сочетания эллиптоцитоза с другими формами наследственной анемии, например с серповидноклеточной анемией, талассемией.

Дифференциальная диагностика проводится с симптоматическим эллиптоцитозом, возможным при сублейкемическом миелозе. В этом случае помогает исследование гистоморфологии и архитектоники костного мозга. Очень важно обследовать родственников больных. Овоидные эритроциты могут выявляться и при витамине В₁₂-дефицитной анемии.

Лечение не требуется при аномалии; при эллиптоцитарной гемолитической анемии спленэктомия столь же эффективна, как и при микросфероцитозе.

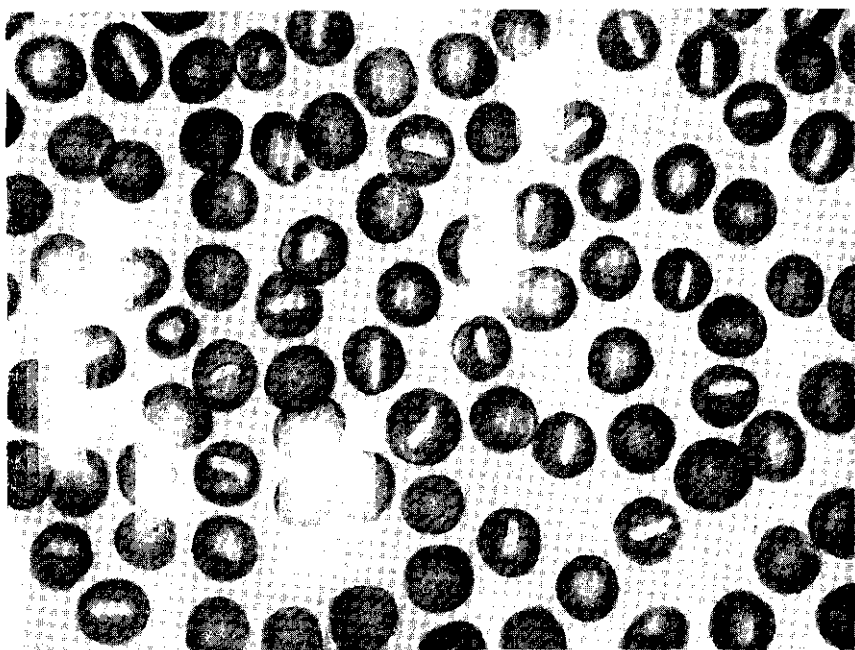


Рис. 145. Морфология эритроцитов при наследственном стоматоцитозе. Ув. 450.

Наследственный стоматоцитоз

Наследственный стоматоцитоз — аутосомно-доминантно наследуемая аномалия или группа аномалий эритроцитов, связанных с дефектом белков мембраны эритроцитов, сопровождающихся у части носителей гемолитической анемии с признаками внутриклеточного гемолиза с преимущественным разрушением эритроцитов селезенкой и характерной формой эритроцитов. Эта форма наследственной гемолитической анемии была выделена в 1961 г. Lock с соавт. У матери и дочери была увеличена селезенка, резко понижена осмотическая резистентность эритроцитов. Спленэктомия эффекта не дала. Большая часть эритроцитов у обоих больных имела своеобразную форму. Неокрашенный участок в центре эритроцита, ограниченный двумя изогнутыми линиями, соединенными по бокам, несколько напоминал форму рта, и авторы называли такие эритроциты стоматоцитами. Анемия у обоих больных была довольно выраженной. Содержание гемоглобина снижалось до 40—50 г/л в период криза, обычно составляя 70—90 г/л. Глюкоза в значительной степени корригировала аутогемолиз.

В дальнейшем появились сообщения о стоматоцитозе с различными клиническими проявлениями от полной компенсации до тяжелой гемолитической анемии [Идельсон Л. И. и др., 1975; Miller et al., 1965, и др.].

В 1971 г. Miller с соавт. описали семью шведско-германского происхождения, в которой у 44 из 162 обследованных определялся стоматоцитоз без признаков малокровия. Авторы обнаружили выраженную анемию у 3 детей, родители которых были дальними родственниками.

Патогенез. Скорее всего при стоматоцитозе так же, как и при микросфероцитозе, нарушение конформационной структуры некоторых бел-

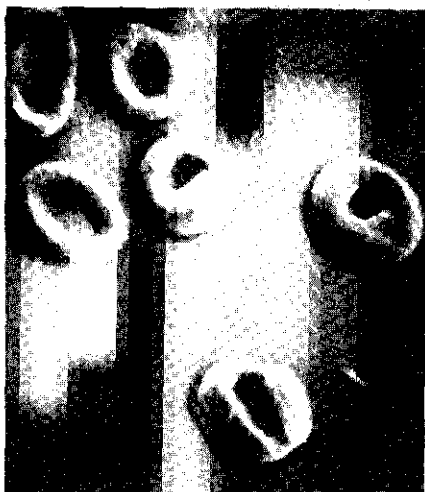


Рис. 146. Сканограмма эритроцитов при наследственном стоматоцитозе. Дискциты с поперечно расположенными углублениями прямоугольной формы. Ув. 3000 (по А. А. Мозиной).

га. Уровень гемоглобина вне криза 80—100 г/л, а в период криза он нередко резко падает и повышается уровень непрямого билирубина. Так же как и при микросфероцитозе, есть склонность к образованию камней. Имеются изменения скелета.

Диагностика наследственного стоматоцитоза основывается на обнаружении стоматоцитов в мазке крови (рис. 145, 146). Необходимо просматривать мазок (хорошо фиксированный во избежание артефакта) в тонком месте. При выявлении аномалии еще несколько раз берут кровь для исследования, чтобы убедиться в отсутствии ошибки. Желательно также исследовать в этих случаях в эритроцитах содержание натрия и калия. Для стоматоцитоза характерны резкое снижение содержания калия в эритроцитах и повышение содержания натрия.

Лечение не требуется, если стоматоцитоз выявляется как бессимптомная аномалия. При тяжелых кризах, с постоянно низким уровнем гемоглобина, выраженной желтухе, склонности к образованию камней рекомендуется спленэктомия. Состояние больных после спленэктомии значительно улучшается, у большинства повышается уровень гемоглобина, однако признаки повышенного гемолиза чаще всего остаются.

Наследственный пиропойкилоцитоз

Это своеобразная, редкая наследственная гемолитическая анемия, связанная с нарушением структуры белков мембраны эритроцитов; она сопровождается тяжелым внутриклеточным гемолизом и пониженной стойкостью эритроцитов к изменению температуры.

Заболевание описали Zarkowsky с соавт. (1975); Wiley с соавт. (1976), Palek с соавт. (1981). У детей с раннего возраста выявлялась резкая желтушность, отмечалось значительное увеличение селезенки и печени. Содержание гемоглобина падало до 50—55 г/л, содержание ретикулоцитов повышалось до 30%. В мазках крови

ков мембраны приводит к повышению ее проницаемости для одновалентных ионов — калия и натрия.

По данным Schröter, Ungefehr (1976), пассивное проникновение натрия в клетку повышено почти в 50 раз — 128 ммоль/л эритроцитов в 1 ч при норме 2,6 ммоль/л. Пассивный выход калия из эритроцитов при стоматоцитозе увеличен лишь в 5 раз.

Возможно, стоматоцитоз объединяет несколько нозологических форм. Пока не ясно, почему в одних случаях стоматоцитоз сопровождается клиническими проявлениями, а в других нет.

Клинических проявлений и аномалия, по-видимому, не дает у большинства носителей. У больных с гемолитической анемией клиническая картина напоминает микросфероцитоз, есть признаки внутриклеточного гемолиза (повышение билирубина, увеличение селезенки, отсутствие гемосидерина в моче). Повышено содержание ретикулоцитов, имеется раздражение красного ростка костного мозга.

появлялись микросфероциты, выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, фрагментация эритроцитов, выраженная базофильная пунктация эритроцитов, значительное количество эритрокариоцитов. Осмотическая резистентность эритроцитов была пониженной. Отмечался значительный аутогемолиз, который лишь частично корригировался глюкозой. Активность исследованных ферментов была нормальной, патологии структуры гемоглобина не выявлено. Болезнь обуславливает повышенную чувствительность эритроцитов к небольшому нагреванию (до 48°C): эритроциты резко деформируются, появляются выраженная фрагментация, пойкилоцитоз. В норме такая деформация наступает при 51—52°C. В эритроцитах при пиропойкилоцитозе обнаруживается необычно высокая концентрация ионов кальция в результате их повышенного проникновения внутрь клетки и замедленного выведения. При пиропойкилоцитозе обнаружен дефект в конформационной структуре белка спектрина. Этот белок нестабилен, имеет тенденцию к повышенной агрегации. Его количество при пиропойкилоцитозе уменьшено. Спленэктомия дает некоторый, хотя и неполный, эффект.

Гемолитическая анемия, связанная с наследственным отсутствием Rh-антигенов (болезнь Rh_{null})

Vos с соавт. (1961), а в дальнейшем Levine с соавт. (1965) описали лиц, у которых полностью отсутствовали антигены системы резус. Эти эритроциты были обозначены как Rh_{null}. В настоящее время описано всего несколько десятков человек с данной антигенной аномалией.

Schmidt, Holland в 1969 г. сообщили о гемолитической анемии у этих людей, названной «болезнью Rh_{null}». У больных имеется нетяжелая гемолитическая анемия с небольшим увеличением селезенки, укорочением продолжительности жизни эритроцитов, повышением количества ретикулоцитов, появлением небольшого количества микросфероцитов, стоматоцитов, понижением осмотической резистентности эритроцитов. Исследование активности 20 ферментов эритроцитов не выявило существенных отклонений; не установлено и признаков нестабильности гемоглобина.

В одном эритроците имеется не менее 30 000 участков антигенов системы резус. Levine с соавт. (1973) выдвинули следующую гипотезу патогенеза гемолитической анемии у лиц с болезнью Rh_{null}. Антигены системы резус являются липопротеинами, поэтому их дефицит отражается на проницаемости мембраны, что приводит к развитию гемолитической анемии. В отличие от антигенов системы АВ0, которые являются липопротеинами, не определяющими структуру самой мембраны, Smith, Sinceair (1977) изучали состав жирных кислот, входящих в фосфатидилэтаноламин мембраны, и текучесть мембраны у больных с болезнью Rh_{null}. Авторы обнаружили повышенное содержание предельной стеариновой кислоты и пониженное — непредельных кислот (олеиновой и линоленовой). Кроме того, выявлена пониженная текучесть мембран. Это может быть следствием изменения как липидов мембраны, так и белков (Shinitzky, Libar, 1976). Указанное предположение подтверждается данными Vordowicz с соавт. (1982), которые показали, что у больного с болезнью Rh_{null} снижено количество мембранного гликопротеина, уменьшено количество антигенов гликопротеиновой группы — Ss, U, N.

Лечение пока не разработано и в большинстве случаев не требуется.

Гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры липидов

Наследственная абеталипопротеинемия (наследственный акантоцитоз)

Это редкое аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, при котором бывают гемолитическая анемия, пигментный ретинит, выраженная неврологическая патология. Резко снижено количество триглицеридов плазмы, холестерина, фосфолипидов, некоторых жирных кислот, например линолевой. В эритроцитах также изменена структура фосфолипидов и жирных кислот мембраны [Levi, 1966; McBride, Jacob, 1970]. Это приводит к своеобразным морфологическим изменениям в эритроцитах. Они имеют зубчатый контур, похожий на листья аканта, поэтому их называют акантоцитами

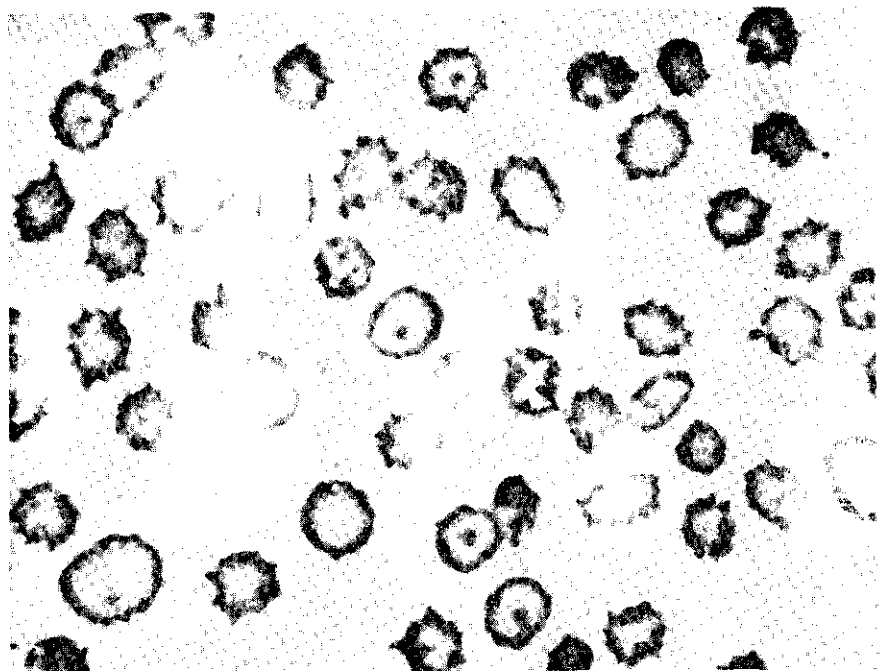


Рис. 147. Морфология эритроцитов при акантоцитозе. Ув. 700.

(рис. 147). Эритроциты такой же формы встречаются при циррозе печени. Их называют шпороклеточными (Spur-cell).

Berrebi, Levene (1976) обнаружили изменение антигенного состава мембраны эритроцитов при акантоцитозе. На поверхности эритроцитов обнаружен i-антиген, свойственный эритроцитам новорожденных (см. с. 106). Витамин Е при абетаполипротеинемии несколько влияет на выраженность гемолитической анемии, хотя морфология эритроцитов при этом не меняется.

Наследственный дефицит активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы

Этот рецессивно наследуемый дефект был впервые описан в 1967 г. Norum, Gjone. Кроме гемолитической анемии, у больных обнаруживаются нарушение прозрачности роговицы, протеинурия. В плазме повышено количество общего холестерина (этим объясняется ее помутнение), фосфолипидов и триглицеридов, снижено содержание эстерифицированного холестерина, α -липопротеина, лизолецитина. В связи со снижением активности фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы нарушается образование эфира холестерина и лизолецитина из лецитина.

У всех пораженных «членов» описанной семьи выявлены признаки несколько повышенного гемодиализа. Содержание гемоглобина и эритроцитов у всех было несколько сниженным (до 100—110 г/л), цветовой показатель близок к единице. Отмечалось значительное количество мишеневидных эритроцитов, акантоцитоза не было. В патогенезе гемолитической анемии, по всей вероятности, имеет значение накопление на поверхности эритроцитов холестерина и в связи с участием лизолецитина в обновлении жирных кислот [Shohet, 1974] — нарушение обновления фосфолипидов мембраны эритроцитов.

Содержание гемоглобина и эритроцитов у описанных больных было близким к норме и в лечении они не нуждались.

Наследственная гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом, связанная с нарушением состава жирных кислот и признаками комплементчувствительности эритроцитов

Под нашим наблюдением [Идельсон Л. И. и др., 1976] находилась больная с наследственной гемолитической анемией, связанной с нарушением состава жирных кислот эритроцитов. У больной были выраженная нормохромная анемия (60—70 г/л), ретикулоцитоз, большая селезенка, нормальная активность ферментов эритроцитов. Признаков нестабильности гемоглобина не было. Заболевание отличалось внутрисосудистым гемолизом (повышение свободного гемоглобина плазмы, гемосидерина в моче), комплементчувствительностью эритроцитов, что характерно для приобретенной формы гемолитической анемии — болезни Маркиафавы—Микели, постоянно положительной сахарозной пробой без признаков дизэритропоэтической анемии II типа. Против болезни Маркиафавы—Микели говорили явное наследование патологии, нормальный, а не пониженный уровень ацетилхолинэстеразы эритроцитов, отрицательная проба Хема, отсутствие панцитопении, а также реакций на гемотрансфузии. Отмечено снижение концентрации арахидоновой и линолевой кислот в мембране эритроцитов. Родители больной здоровы. Спленэктомия привела к значительному улучшению состояния.

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов

В начале 40-х годов появились отдельные описания случаев наследственной гемолитической анемии без основного, как считали в тот период, ее признака — микросфероцитоза.

Haden (1947) назвал такие гемолитические анемии несфероцитарными. Основными их признаками считали отсутствие изменения форм эритроцита, некоторую тенденцию к увеличению диаметра эритроцита, нормальную или повышенную осмотическую стойкость эритроцитов, неэффективность или неполный эффект спленэктомии, рецессивный тип наследования [Лорие Ю. И., 1963].

В дальнейшем было установлено, что значительная часть так называемых наследственных несфероцитарных гемолитических анемий связана с патологией ферментов эритроцитов. У других больных этой группы, особенно у тех, у кого при специальной окраске в эритроцитах обнаруживаются включения — тельца Гейнца, в дальнейшем были обнаружены различные варианты аномального нестабильного гемоглобина.

П а т о г е н е з. Недостаток активности ферментов эритроцитов может приводить к нарушению выработки АТФ в эритроцитах, что в свою очередь нарушает ионный состав эритроцитов и укорачивает продолжительность их жизни или обуславливает недостаточную способность эритроцитов противостоять воздействию окислителей. Это вызывает окисление гемоглобина и образование перекисей непредельных жирных кислот мембраны эритроцитов и быструю гибель эритроцитов. Причиной повышенного гемолиза эритроцитов может быть и нарушение активности ферментов, участвующих в метаболизме АТФ.

В настоящее время известно уже более 20 реакций в обмене веществ в эритроцитах, блокада которых укорачивает продолжительность их жизни.

Распад глюкозы в эритроцитах осуществляется главным образом путем гликолиза. Одна молекула глюкозы расщепляется на 2 молекулы молочной кислоты (лактата) без использования молекулярного кислорода. В обмене веществ в эритроцитах в отличие от такового в большинстве других тканей нет цикла Кребса и окислительного фосфорилирования, при котором глюкоза распадается до углекислого газа и воды. В других тканях 95% энергии в виде АТФ образуется в цикле Кребса и лишь 5% энергии дает гликолиз.

Единственным источником энергии в эритроците является гликолиз. Гликолитический процесс состоит из ряда последовательных реакций. Под воздействием гексокиназы образуется эфир глюкозы — глюкозо-6-фосфат. При помощи фермента гексафосфоизомеразы образуется фосфорный эфир фруктозы — фруктозо-6-фосфат, а затем при участии фермента 6-фосфотриозкиназы — дифосфорный эфир фруктозы — фруктозо-1,6-дифосфат. Для превращения глюкозы во фруктозо-1,6-дифосфат требуется 2 молекулы АТФ, но ни одной молекулы АТФ на этом этапе не синтезируется. Фруктозо-1,6-дифосфат под воздействием фермента альдолазы расщепляется на 2 молекулы триозофосфата. Образуются диоксиацетонфосфат и глицеральдегид-3-фосфат. При участии триозофосфатизомеразы происходит образование глицеральдегид-3-фосфата из диоксиацетонфосфата. Глицеральдегид-3-фосфат окисляется и в присутствии неорганического фосфата синтезируется 1,3-дифосфоглицериновая кислота. Эту реакцию катализирует глицеральдегидфосфатдегидрогеназа. Следующий этап — образование 3-фосфоглицериновой кислоты при помощи фермента фосфоглицераткиназы и АТФ. Вторая молекула АТФ синтезируется при образовании пирувата из фосфоенолпирувата под воздействием пируваткиназы. Таким образом, расходуются 2 молекулы АТФ, а образуются 4, так как из каждой молекулы глюкозы возникает 2 молекулы пирувата. Это небольшое количество энергии обеспечивает эритроциту сохранение нормального ионного баланса. Гликолиз завершается восстановлением пирувата в лактат. Лактат проходит через мембрану эритроцита и сгорает в цикле Кребса в других тканях. В эритроцитах в отличие от других тканей в ходе гликолиза образуется много 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, вещества, соединяющегося с β-цепями глобина и необходимого для отдачи кислорода тканям в результате понижения сродства гемоглобина к кислороду.

Второй путь распада глюкозы в эритроцитах — это пентозофосфатный цикл, в процессе которого в эритроците образуется восстановленная форма кофермента НАДФ, нужная для восстановления глутатиона. Восстановленный глутатион в эритроците — основное вещество, противостоящее воздействию окислителей. Активный водород сульфгидрильной группы глутатиона используется для нейтрализации перекисей, образующихся в мембране и нарушающих ее целостность.

В настоящее время описаны наследственные нарушения (дефицит) активности ферментов гликолиза гексокиназы, гексофосфат-изомеразы, фосфотриозкиназы, триозофосфатизомеразы, глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, 2,3-дифосфоглицеромутазы, 3-фосфоглицераткиназы, пируваткиназы. Все эти ферментные дефекты встречаются очень редко. За исключением наследственного дефицита активности пируваткиназы, имеются описания лишь нескольких семей с одинаковым ферментным дефектом эритроцитов. Даже дефицит пируваткиназы, встречающийся намного чаще, чем остальные, описан в немногим более 200 случаях.

Среди нарушений активности ферментов пентозофосфатного цикла наиболее важен дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Этот дефект эритроцитов — наиболее частая наследственная аномалия. Значительно более редок дефицит активности 6-фосфоглюконатдегидрогеназы.

Описан дефицит 3 ферментов в системе глутатиона: синтазы глутатиона, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Известен ряд ферментных дефектов в системе метаболизма нуклеотидов: аденилаткиназы, аденозинтрифосфатазы и пириимидин-5-нуклеотид — нуклеозидазы.

Нарушения активности ферментов системы глутатиона, системы метаболизма нуклеотидов встречаются крайне редко.

В патогенезе анемии, связанной с дефицитом активности ферментов

гликолиза, главную роль играет нарушение выработки энергии, вследствие чего изменяется ионный состав эритроцитов, укорачивается продолжительность их жизни. Разрушение эритроцитов осуществляется главным образом внутриклеточно макрофагами селезенки и печени.

При нарушении активности ферментов пентозофосфатного цикла, глютаиноновой системы разрушение эритроцитов связывается с перекисным окислением мембраны и чаще эритроциты разрушаются при воздействии окислителей (лекарств, конских бобов), обычно в сосудистом русле. Иногда при этих ферментных нарушениях происходит внутриклеточное разрушение эритроцитов, неотличимое по клинической картине от гемолиза при анемиях, связанных с дефицитом ферментов гликолиза.

Клинические проявления гемолитической анемии при дефиците ферментов гликолиза могут быть различными — от тяжелых до бессимптомных форм. В большинстве случаев по клиническим проявлениям невозможно отличить один ферментный дефицит от другого.

У большинства больных имеется нетяжелая гемолитическая анемия с постоянным снижением гемоглобина до 90—110 г/л (9—11 г%) и периодическими гемолитическими кризами на этом фоне при инфекции или беременности. У некоторых больных содержание гемоглобина никогда не снижается, и болезнь проявляется лишь небольшой иктеричностью склер. Значительно реже при ферментдефицитных гемолитических анемиях бывает выраженная желтуха.

Селезенка увеличивается у большинства больных, у некоторых значительно. Ее нормальные размеры не исключают гемолитическую анемию, связанную с нарушением активности ферментов. У некоторых больных увеличивается печень.

Единичные описанные случаи наследственного дефицита активности глюкозофосфатизомеразы, триозофосфатизомеразы сопровождались тяжелой гемолитической анемией. При дефиците активности фосфофруктокиназы, гексокиназы, 3-фосфоглицераткиназы у описанных больных гемолитическая анемия была нетяжелой. При дефиците активности пируваткиназы, 3-дифосфоглицеромутазы, глицеральдегидфосфатдегидрогеназы клинические проявления могут отсутствовать, однако описаны случаи очень тяжелых форм ферментативного дефекта эритроцитов.

Описаны сочетания дефицита активности ферментов эритроцитов с другими наследственными поражениями. Так, мы наблюдали сочетание дефицита активности гексокиназы эритроцитов с миастеническим синдромом, связанным с нарушением активности ферментов, участвующих в распаде гликогена мышц [Бадалян Л. О. и др., 1970]. Такое же сочетание было при дефиците активности фосфофруктокиназы. Возможны сочетания дефицита активности глицеральдегидфосфатдегидрогеназы с ихтиозом, а триозофосфатизомеразы — с тяжелым поражением нервной системы. При дефиците активности гексокиназы, триозофосфатизомеразы наблюдались не только анемия, но и лейкопения и тромбоцитопения.

При дефиците активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 6-фосфоноксиддегидрогеназы, редуктазы глютамина чаще наблюдается острая гемолитическая анемия, связанная с приемом лекарств, хотя эти же дефициты могут обуславливать постоянную гемолитическую анемию, клинически и гематологически не отличимую от гемолитической анемии, связанной с дефицитом активности фермента гликолиза (желтушность, увеличение селезенки, постоянная умеренная анемия).

При дефиците активности пиримидин-5'-нуклеотид — нуклеозидазы характерна выраженная базофильная пунктация эритроцитов при нетяжелой анемии. Селезенка увеличена.

Следует отметить, что в настоящее время пересматриваются резуль-

Едк
Гли
Под
фат
эфк
6-ф
фос
2 м
руе
рас
фат
ход
Гли
фат
зир
ние
кин
пир
обр
мол
во
лан
про
тка
разу
ся
резу

цикл
коф
лен
возд
тиог
не и

акти
зы,
гидр
кина
чени
сани
эрит
чем

ц и к
гена
мали
гидр

глют
ферм
адени

боли

таты некоторых старых работ. Ставится под сомнение связь отдельных ферментных дефицитов с гемолитической анемией. Предполагают, что дефицит активности фермента, в частности 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (глютатионпероксидазы, является следствием, а не причиной болезни [Beutler 1982]. Описано несколько десятков случаев дефицита активности фермента глютатионредуктазы. Beutler (1969) показал, что дефицит активности глютатионредуктазы может быть связан с дефицитом рибофлавина, так как активная форма рибофлавина, ФАД, является коферментом глютатионредуктазы. Насыщение рибофлавином нормализует активность фермента. Следует помнить, что при ряде заболеваний системы крови может вторично изменяться активность некоторых ферментов. Так, описан дефицит пируваткиназы при остром лейкозе, лимфосаркоме, болезни Маркиафавы-Микели, рефрактерной сидеробластной анемии; активность пириимидин-нуклеотид-нуклеозидазы снижается при свинцовом отравлении. При обнаружении снижения активности фермента требуются тщательное обследование больного и его родственников, исследование активности фермента в динамике.

Гематологические показатели различны в зависимости от клинических проявлений болезни. Содержание гемоглобина и эритроциты может быть нормальным, но возможна и выраженная анемия (40—60 г/л). Цветовой показатель близок к единице, средняя концентрация гемоглобина в эритроците приближается к норме.

Морфология эритроцитов различная — от нерезко выраженного микроцитоза до макроцитоза. Часто выявляются выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия эритроцитов. При многих формах анемии определяется мишеневидность, иногда базофильная пунктация эритроцитов. При дефиците активности 3-фосфоглицерокиназы описывались эритроциты с волнистым краем и шиповидными выростами, обнаруживались телец Жолли. При дефиците активности пируваткиназы определяются различные эритроциты. Попадаются единичные микросфероциты, однако наиболее характерны макроциты, имеется склонность к уплощению клеток. Иногда выявляются эритроциты с фестончатыми краями или в виде тутовых ягод. При дефиците активности глицеральдегид-дегидрогеназы обнаруживаются выраженный макроцитоз эритроцитов.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов у большинства больных нормальное. Лишь в редких случаях бывает сочетанный ферментный дефицит эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. СОЭ обычно нормальна.

Для всех форм гемолитической анемии с постоянным гемолитическим характерным раздражением красного роста костного мозга, то или иное повышение количества ретикулоцитов.

При трепанобиопсии в большинстве случаев выявляются гиперплазия костного мозга за счет увеличения количества эритрокариоцитов, уменьшение количества жира.

Осмотическая резистентность эритроцитов бывает различной не только при разных ферментных дефектах, но и при одном и том же дефекте эритроцитов.

Раньше определенное диагностическое значение придавалось аутогемолитическому тесту. Считали, что если гемолиз корригируется при добавлении глюкозы, то исключается дефект ферментов гликолиза. При отсутствии эффекта предполагался дефицит активности пируваткиназы или других ферментов гликолиза. Однако Beutler (1982) показал относительную диагностическую ценность этого метода, его результаты зависят не только от выраженности гемолиза в данный момент, но и от тяжести патологического процесса и ряда других факторов.

Среди лабораторных методов исследования, имеющих ориентировочное

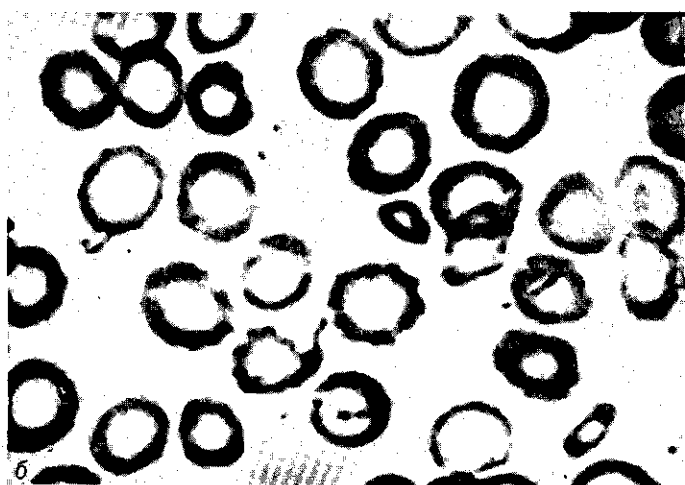
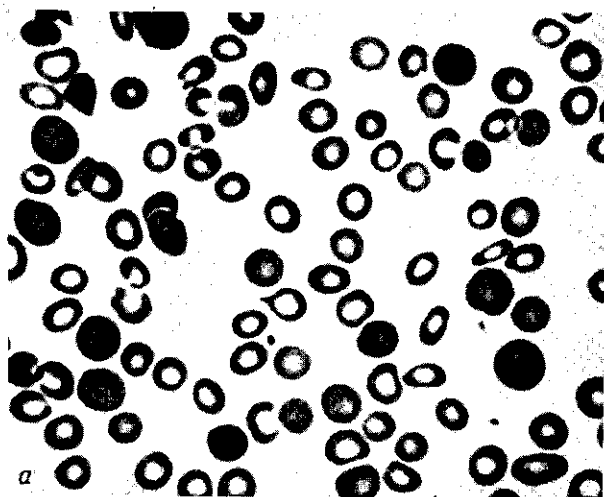


Рис. 136. Морфология эритроцитов при железодефицитной анемии.

a — ув. 700; *б* — ув. 900.

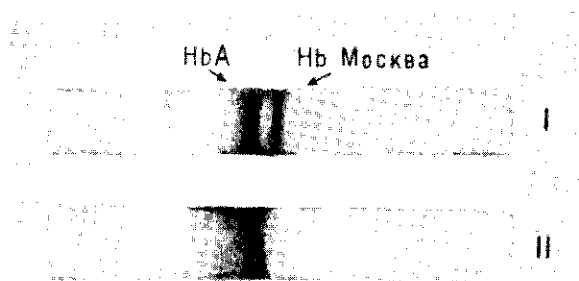
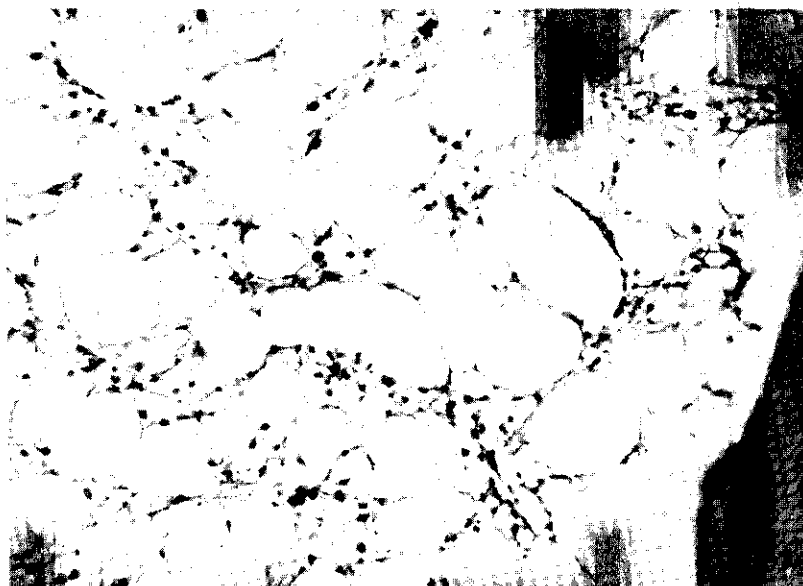


Рис. 158. Электрофореграмма гемоглобина в полиакриламидном геле при гемоглобинопатии Москва [Идельсон Л. И. и др., 1975].

I — больная; II — донор.

Рис. 163. Костный мозг при апластической анемии (трепанобиопсия). Костномозговые элементы единичные. Межбалочное пространство заполнено элементами стромы и жиром.



значение, следует отметить определение телец Гейнца после инкубации с β -ацетилфенилгидрозином. Тельца Гейнца легко выпадают при нарушении активности ферментов пентозофосфатного цикла и глутатионовой системы, а также в присутствии некоторых форм нестабильного гемоглобина.

Клинические и гематологические проявления болезни зависят в какой-то мере от уровня поражения. Важно не только нарушение образования АТФ в результате того или иного дефекта, но и то, какой промежуточный продукт накапливается. Это зависит от локализации наследственного ферментного дефекта. Имеет значение и неоднородность ферментного нарушения при одной и той же локализации дефекта. Так же как и при гемоглобинопатиях, аминокислотные замещения в молекуле фермента эритроцитов по-разному изменяют функцию фермента и обуславливают различия в клинических проявлениях болезни.

Дифференциальная диагностика ферментнодефицитных гемолитических анемий с различными заболеваниями зависит от клинических признаков болезни. Первый этап диагностики — это уточнение природы гипербилирубинемии, связанной с увеличением свободного, непрямого билирубина; ферментнодефицитную анемию приходится отличать от болезни Жильбера и легкой формы хронического гепатита.

Для гемолитической анемии характерны увеличение селезенки, раздражение красного ростка костного мозга, ретикулоцитоз, изменение морфологии эритроцитов, иногда снижение уровня гемоглобина, укорочение продолжительности жизни эритроцитов. При болезни Жильбера признаков повышенного гемолиза и нарушения функции печени нет. О болезни Жильбера можно говорить лишь тогда, когда полностью исключены виды гемолитической анемии, а хронический гепатит отрицают не только результаты функциональных проб, но и морфология.

Дифференциальная диагностика наследственных гемолитических анемий и хронического гепатита вызывает значительные трудности. Хотя при гепатитах чаще повышен как прямой, так и непрямо билирубин, в ряде случаев хронического или не полностью разрешившегося острого гепатита билирубин повышен главным образом за счет непрямого. Дифференциально-диагностические трудности возрастают тогда, когда при гепатите увеличена селезенка, особенно если хронический гепатит сопровождается аутоиммунной гемолитической анемией.

Исследование функционального состояния печени, а при необходимости морфологическое исследование печени помогает дифференциальной диагностике.

Следует различать наследственные дизэритропоэтическую и гемологическую анемии. Дизэритропоэтическую анемию сопровождают гипербилирубинемия за счет увеличения непрямо фракции, увеличение селезенки и в отличие от гемолитических анемий нормальный уровень ретикулоцитов. В костном мозге при этом обнаруживаются резкое преобладание клеток красного ряда и большое количество двуядерных эритрокариоцитов.

Второй этап диагностики — это дифференцировка различных видов гемолитической анемии. Для исключения гемолитических анемий, обусловленных мембранным дефектом эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз), необходимо исследование морфологии эритроцитов, в какой-то мере помогает определение их осмотической стойкости.

Кислотная эритрограмма в отличие от эритрограммы при микросфероцитозе характеризуется лишь особенностями, наблюдающимися при омоложении популяции эритроцитов.

Для дифференцировки с гемоглобинопатиями целесообразно исследование фетального гемоглобина, необходимы электрофорез и определение стабильности гемоглобина.

Диагностике помогает изучение наследования болезни. Так, все формы гемолитической анемии, связанные с дефектом белков мембраны (микросфероцитоз, стоматоцитоз), наследуются по доминантному типу, а почти все ферментодефицитные гемолитические анемии — рецессивно и, следовательно, болезнь не переходит из одного поколения в другое.

Наследование дефицита Г-6-ФД сцеплено с X-хромосомой, поэтому болеют этой формой наследственной патологии в основном мужчины. При дифференциальной диагностике с гемоглобинопатиями следует иметь в виду, что эти формы анемии наследуются кодоминантно и при гемоглобинопатиях, связанных с носительством нестабильных гемоглобинов, болезнь клинически проявляется у гетерозиготных носителей и, следовательно, передается из поколения в поколение.

Очень трудно отличить наследственные гемолитические анемии, связанные с дефицитом активности ферментов, от аутоиммунной гемолитической анемии, особенно если в связи с малым количеством антител на поверхности эритроцитов при легких формах аутоиммунной гемолитической анемии проба Кумбса оказывается отрицательной. При ферментодефицитных гемолитических анемиях не всегда удается выявить другого члена семьи, страдающего данным наследственным заболеванием. При рецессивно наследуемой болезни родители здоровы, а гомозиготное носительство наблюдается лишь у 25% детей, следовательно, при малом числе детей в семье шансы обнаружить второго больного ребенка невелики.

Самым главным критерием болезни является лабораторное обнаружение ферментного дефекта эритроцитов. Существуют экспресс-методы для выявления дефицита активности Г-6-ФД, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, пируваткиназы. При выявлении дефицита экспресс-методом необходима количественная проверка активности для подтверждения диагноза. Для определения активности большинства ферментов эритроцитов экспресс-методов не существует, ее можно определять лишь количественно. Это трудоемкие методики и прибегать к ним целесообразно лишь после полного исключения других заболеваний.

Лечение назначают лишь тогда, когда клинические проявления гемолитической анемии требуют активной терапии. Гемотрансфузии требуются только при тяжелых гемолитических кризах с признаками нарушения гемодинамики.

Спленэктомия дает определенный, хотя и не полный, эффект при дефиците активности пируваткиназы, глицеральдегид-фосфатдегидрогеназы, гексокиназы, 3-фосфоглицераткиназы и неэффективна при дефиците активности 2,3-дифосфоглицеромутазы.

Терапия гемолитических кризов при дефиците активности Г-6-ФД — см. с. 72, лечение гемолитической анемии, связанной с дефицитом активности пируваткиназы — см. с. 75.

В связи с тем что флавинадениндинуклеотид, активная форма витамина В₂, является кофактором редуктазы глутатиона, при дефиците активности этого фермента целесообразно применение флавинадениндинуклеотида. Это вещество выпускается под названием «флавионат» по 2 мг в ампулах; вводят внутримышечно по 2 мг 2—3 раза в день. Менее эффективен прием рибофлавина внутрь по 0,015 г 2 раза в день.

По нашим данным [Идельсон Л. И. и др., 1974], при дефиците гексокиназы полезно применение инозина, который легко проникает через мембрану эритроцита и способствует накоплению АТФ.

Дефицит активности Г-6-ФД — наиболее распространенная наследственная аномалия эритроцитов, приводящая к гемолитическим кризам, связанная с приемом ряда лекарств. Вне криза состояние большинства больных полностью компенсировано, хотя у отдельных лиц имеется постоянная гемолитическая анемия. Известно, что ряд лекарств, прежде всего противомалярийные средства класса 8-аминохинолинов, может вызывать у некоторых лиц острую гемолитическую анемию. Непереносимость лекарств нередко наблюдается у членов одной семьи [Birnbauм et al., 1944; Earle et al., 1948]. Работами Beutler с соавт. (1954) было показано, что после гемолитического криза у больных в эритроцитах появляются крупные включения — тельца Гейнца. После инкубации эритроцитов лиц, перенесших острый гемолитический криз, обусловленный приемом лекарства, с ацетилфенилгидразином *in vitro* появляется много телец Гейнца — намного больше, чем у здоровых людей. Beutler с соавт. (1955) показали, что в эритроцитах лиц, перенесших острый гемолиз, несколько снижена концентрация восстановленного глутатиона и она еще больше снижается после инкубации эритроцитов с ацетилфенилгидразином. Первое описание дефицита активности Г-6-ФД сделали Carson с соавт. в 1956 г.; низкая активности фермента была обнаружена у лиц, принимавших с профилактической целью противомаларийный препарат примахин — при этом развивался острый гемолитический криз. Независимо от этих исследований Waller с соавт. (1957) обнаружили дефицит Г-6-ФД в эритроцитах молодого человека из Ирана, у которого периодически бывали гемолитические кризы вне приема каких-либо лекарств.

В настоящее время описано более 250 различных мутантных форм Г-6-ФД. Они отличаются друг от друга по электрофоретической подвижности, родству к субстратам — глюкозо-6-фосфату, никотинамид-динуклеотидфосфату (НАДФ). Следствием пониженного родства является недостаточная активность фермента тогда, когда концентрация субстратов строго лимитируется скоростью их образования в предшествующих реакциях. Отсутствие ферментной активности не означает, что в эритроцитах отсутствует фермент как таковой, хотя и такие случаи возможны. В большинстве случаев отсутствие или снижение активности зависит от патологической, малоактивной формы этого фермента.

В Советском Союзе описаны и обобщены Г. А. Алексеевым, Н. В. Ермаковым (1983) 23 новых варианта Г-6-ФД.

Структурный ген и ген-регулятор, обуславливающие синтез Г-6-ФД, располагаются на X-хромосоме, поэтому наследование дефицита активности этого фермента в эритроцитах всегда сцеплено с X-хромосомой.

Существуют две основные мутантные формы, в которых аминокислотные замещения не касаются активных центров, и поэтому обе эти широко распространенные мутации являются нормальными. Они отличаются друг от друга электрофоретической подвижностью, но родство к субстрату у них одинаковое. По современной номенклатуре, одна из этих форм, распространенная в Европе, называется формой В, а другая форма, известная среди негритянского населения, формой А. В настоящее время описаны другие мутантные формы, которые также не отличаются друг от друга по кинетическим показателям, но имеют различную электрофоретическую подвижность.

Сцепленность гена, кодирующего Г-6-ФД, с полом дает значительное преобладание мужчин среди лиц с клиническими проявлениями патологии. Она проявляется у гемизиготных мужчин, т. е. у мужчин, унаследовавших

данную патологию от матери с ее X-хромосомой, у гомозиготных женщин (унаследовавших болезнь от обоих родителей), и у части гетерозиготных женщин, унаследовавших заболевание от одного из родителей с выраженным мутативным фенотипом.

Распространение дефицита активности Г-6-ФД. Наиболее часто встречается Г-6-ФД в странах Европы, находящихся на побережье Средиземного моря — в Греции, в Италии. В некоторых селах Сардинии и Греции 35% всех мужчин являются гемизиготами. Широко распространен дефицит активности фермента в некоторых странах Латинской Америки, Африки. В Венгрии 2,7% мужчин гемизиготны по дефициту активности Г-6-ФД. Распространенность дефицита в странах Азии очень неравномерна: в Иране и Ираке 9,9% среди мусульман, 13,3% среди армян и 13,3% среди евреев. В Анкаре выявлено всего 0,5% носителей дефицита активности Г-6-ФД.

В нашей стране дефицит активности Г-6-ФД распространен неравномерно (обследовано более 50 000 человек). Высокая концентрация патологического гена обнаружена в Азербайджане [Лысенко А. Я. и др., 1973; Рустамов Р. Ш., 1983]. Пораженность мужчин аномальным геном составила в Азербайджане 9,9%. Много лиц с дефицитом активности Г-6-ФД выявлено среди различных народностей Дагестана, особенно среди татов (62,3%) [Воронов А. А. и др., 1976]. В других республиках и областях СССР распространение оказалось значительно меньше. По данным С. М. Бахрамова (1982), частота дефицита активности Г-6-ФД у узбеков колебалась от 0 до 2,75%, у таджиков, проживающих в Узбекистане, от 0 до 1,98%, у арабов и бухарских евреев — от 1,47 до 4,8%. Не удалось обнаружить лиц с дефицитом активности Г-6-ФД среди казахов и каракалпаков.

Менее 1% пораженных оказалось среди чеченского и ингушского населения, в Армении и в Грузии, у жителей Молдавской ССР и Удмуртской АССР, невысока концентрация патологического гена среди русских (0—2% в различных областях страны). Возможно чрезвычайно высокому накоплению аномального гена в ряде населенных пунктов способствует сохранявшийся до наших дней обычай родственных браков. Это приводит к накоплению в популяции гомозиготных женщин, у которых гемолиз после приема лекарств проявляется тяжелее, чем у гетерозиготных носителей. Кроме того, увеличивается вероятность рождения гемизиготных мужчин. Этому также способствовало большое распространение в прошлом в этих местах тропической малярии. Согласно существующей гипотезе, дефицит Г-6-ФД дает некоторые преимущества в борьбе с тропической малярией и лица, имеющие такой дефицит, реже умирали от этого заболевания [Allison, Clyde, 1961; Siniscalco, 1966]. В пользу данной гипотезы говорит неодинаковое распространение паразита среди эритроцитов гетерозиготной женщины: в нормальных клетках паразитов намного больше, чем в дефицитных. Это объясняют тем, что эритроцит с дефицитом Г-6-ФД не в состоянии противостоять паразиту и сразу фагоцитируется. Другое объяснение предполагает необходимость для развития паразита восстановленного глутатиона, количество которого в эритроцитах снижается при дефиците Г-6-ФД. Kosower, Kosower, (1970) предположили, что окисленный глутатион тормозит синтез белка у паразита.

П а т о г е н е з. Первый этап метаболизма лекарственного препарата в организме — его переход в активную форму, которая может вызвать изменения в структуре мембраны эритроцита. Активная форма лекарства вступает во взаимодействие с оксигемоглобином. При этом образуется некоторое количество перекиси водорода. Восстановленный глутатион при помощи системы пероксидазы глутатиона обезвреживает какую-то часть перекиси, в процессе реакции восстановленный глутатион окисляется.

У здоровых людей острый гемолитический криз развивается при введении значительного количества лекарства (токсическая доза). Криз может возникнуть тогда, когда системы восстановления глутатиона не в состоянии справиться с избытком образовавшихся комплексов и окисленного глутатиона. При дефиците активности Г-6-ФД, когда нарушено восстановление НАДФ, несмотря на нормальную активность редуктазы глутатиона, нарушено восстановление глутатиона, так как отсутствует нормальный источник водорода. Восстановленный глутатион не может противостоять окислительному действию обычных доз лекарства. Это приводит к окислению гемоглобина, к потере гема из молекулы гемоглобина, выпадению в осадок цепей глобина. Появляются тельца Гейнца. Селезенка освобождает эритроциты от телец Гейнца, при этом теряется часть поверхности эритроцитов, что приводит к их гибели.

Еще много неясного в патогенезе гемолитической анемии, связанной с употреблением в пищу конских бобов. Фавизм развивается лишь у некоторых лиц с дефицитом активности Г-6-ФД. Он не встречается у лиц с негритянским вариантом дефицита активности фермента. Все описанные случаи относятся к представителям народностей, живущих на берегу Средиземного моря или на юге нашей страны [Джавадов Р. Б. и др., 1966]. Вероятно, для проявления фавизма требуется сочетание дефицита двух ферментов. Возможно, происходит недостаточное обезвреживание токсического вещества, содержащегося в конских бобах. У здоровых лиц прием небольшого количества конских бобов не вызывает выраженной гемолитической анемии, так как при наличии восстановленного глутатиона эритроцит в состоянии противодействовать токсическому эффекту метаболита. Наследование этого недостатка, по-видимому, аутосомно-доминантное [Stamatoyanopoulos et al., 1966]. При сочетании необычного превращения в организме токсического вещества, содержащегося в конских бобах, с дефицитом активности Г-6-ФД появляются клинические признаки фавизма (см. с. 71).

Клинические проявления. Эксперты ВОЗ подразделяют варианты дефицита Г-6-ФД на 4 класса в соответствии с клиническими проявлениями у гемизигот и уровнем активности в эритроцитах: 1-й класс — варианты, которые сопровождаются хронической гемолитической анемией; 2-й класс — варианты с уровнем активности в эритроцитах 0—10% от нормы, носительство которых обуславливает отсутствие гемолитической анемии вне криза и кризы, связанные с приемом лекарств или употреблением конских бобов; 3-й класс — варианты с уровнем активности в эритроцитах, 10—60% от нормы, при которых могут быть легкие клинические проявления, связанные с приемом лекарств; 4-й класс — варианты с нормальным или близким к норме уровнем активности без клинических проявлений.

Гемолитическая анемия при рождении ребенка бывает при дефиците Г-6-ФД как 1-го, так и 2-го класса.

Активность Г-6-ФД в эритроцитах не всегда коррелирует с тяжестью клинических проявлений. При многих вариантах 1-го класса определяется 20—30% активность фермента, а при нулевой активности у некоторых носителей не наблюдается никакой клинической симптоматики. Это связано, во-первых, со свойствами самих мутантных ферментов, во-вторых, по всей вероятности, со скоростью обезвреживания лекарств цитохромным аппаратом печени.

Чаше всего дефицит активности Г-6-ФД не дает клинических проявлений без провокации. В большинстве случаев гемолитические кризы начинаются после приема некоторых лекарств, в первую очередь сульфаниламидных препаратов (норсульфазол, стрептоцид, сульфодиметоксин, альбucid натрия, этазол, бисептол), затем противомаларийных средств (примахин, хинин,

акрихин), нитрофурановых производных (фуразалидон, фурадонин, фурагин, 5-НОК, невиврамон), препаратов изоникотиновой кислоты (тубазид, фтивазид), ПАСК, противоглистного препарата иридазола (амбилхар), препарата, используемого в анестезиологической практике — ГОМК. При дефиците активности Г-6-ФД можно назначать противомаларийный препарат делагил, из сульфаниламидных — фталазол. Некоторые препараты в больших дозах вызывают гемолитические кризы, а в малых могут быть использованы при дефиците активности Г-6-ФД (ацетилсалициловая кислота, амидопирин, фенацетин, левомецитин, стрептомицин, артан, противодиабетические сульфаниламидные препараты).

Препараты, вызывающие гемолитический криз, иногда называют «оксидантными лекарствами». Это неверно, так как почти все указанные лекарства химически являются восстановителями. Тем не менее все лекарства, способные вызывать гемолитические кризы, катализируют окислительную денатурацию гемоглобина молекулярным кислородом.

Клинические проявления болезни могут возникать на 2—3-и сутки от начала приема лекарства. Вначале появляются легкая желтушность склер, темная моча. Если в этот период прекратить прием лекарства, то тяжелый гемолитический криз не развивается, в противном случае на 4-е или 5-е сутки может возникнуть гемолитический криз с выделением мочи черного, иногда бурого, цвета, что связано с внутрисосудистым распадом эритроцитов. Содержание гемоглобина может снизиться на 20—30 г/л и более.

При тяжелом течении болезни повышается температура, появляются резкая головная боль, боли в конечностях, рвота, иногда понос. Возникает одышка, снижается артериальное давление. Часто увеличивается селезенка, иногда печень.

В редких случаях массивный распад эритроцитов провоцирует внутрисосудистое свертывание крови, что в свою очередь может привести к блоку микроциркуляции в почках и острой почечной недостаточности.

В крови выявляется анемия с повышением количества ретикулоцитов. Увеличивается количество лейкоцитов со сдвигом до миелоцитов. Иногда, особенно у детей, количество лейкоцитов может стать очень большим ($100 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше). Уровень тромбоцитов обычно не меняется. При окраске эритроцитов кристаллическим фиолетовым в период тяжелого гемолитического криза обнаруживается большое количество телец Гейнца.

В костном мозге выявляется резкое раздражение красного ростка. В сыворотке повышается содержание свободного гемоглобина, часто повышено содержание билирубина за счет непрямого. В моче гемоглобин без эритроцитов, обнаруживаемый бензидиновой пробой, иногда гемосидерин.

При некоторых формах недостаточности Г-6-ФД (например, у нервов, страдающих дефицитом Г-6-ФД) бывает самоограничение гемолиза, т. е. гемолитический криз обрывается несмотря на то что больной продолжает принимать лекарство, вызвавшее гемолитический криз. В нашей стране более распространены такие формы Г-6-ФД-недостаточности, при которых самоограничение гемолиза не происходит. Способность к самоограничению гемолиза зависит от активности фермента в ретикулоцитах: при некоторых формах она повышается почти до нормальной, например при негритянском варианте. При большинстве форм она значительно снижена.

У детей чаще наблюдаются тяжелые гемолитические кризы, чем у взрослых; при выраженном дефиците активности Г-6-ФД гемолитические кризы иногда возникают сразу после рождения. Это гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с иммунологическим конфликтом. Она может протекать так же тяжело, как и гемолитическая анемия, связанная с резус-несовместимостью матери и ребенка, способна вызывать и ядерную желтуху с тяжелой неврологической симптоматикой. Патогенез этих кризов недо-

статочно изучен. Пока трудно говорить, наступают ли эти кризы спонтанно в связи с физиологической недостаточностью активности фермента пероксидазы глутатиона при рождении или причина кризов кроется в употреблении определенных антисептических средств при обработке пуповины ребенка. Возможно, иногда кризы связаны с приемом матерью некоторых лекарств.

Гемолитические кризы при дефиците активности Г-6-ФД иногда возникают при инфекционных заболеваниях (грипп, сальмонеллезная инфекция, вирусный гепатит) независимо от приема лекарств, могут быть спровоцированы ацидозом при сахарном диабете или почечной недостаточности.

У небольшой части больных с дефицитом активности Г-6-ФД наблюдается постоянная гемолитическая анемия, связанная с приемом лекарств. В этих случаях отмечаются небольшое увеличение селезенки, умеренная нормохромная анемия с повышением содержания ретикулоцитов, эритрокариоцитов в костном мозге, повышение уровня билирубина. У этих больных болезнь может обостряться либо после приема указанных выше лекарств, либо при инфекциях.

У некоторых лиц с недостаточностью Г-6-ФД развивается гемолитическая анемия, связанная с употреблением в пищу конских бобов, — фавизм. Клинические проявления фавизма складываются из острого гемолиза, наступающего быстрее, чем после приема лекарств, и диспепсических расстройств, связанных с непосредственным влиянием конских бобов на кишечник.

Гемолитические кризы возникают через несколько часов после употребления бобов, реже через 1—2 дня, их тяжесть зависит от количества съеденных бобов. Фавизм чаще, чем другие формы гемолитической анемии, связанной с дефицитом активности Г-6-ФД, осложняется почечной недостаточностью. Летальность при фавизме выше, чем при формах, обусловленных приемом лекарств. При вдыхании цветочной пыльцы гемолитические кризы чаще бывают легкими, но возникают через несколько минут после контакта с пылью.

Описаны единичные гемолитические кризы, обусловленные приемом мужского папоротника, употреблением в пищу черники, голубики.

Д и а г н о с т и к а. Основой для диагностики Г-6-ФД-недостаточности является определение активности фермента у пробандов и их родственников. Обычно применяют 2 наиболее простых качественных метода — метод Бернштейна, основанный на обесцвечивании 2,6-дихлорфенолиндофенола в присутствии глюкозо-6-фосфата, никотинамиддинуклеотид-фосфата, фенозин-метасульфата и исследуемых эритроцитов, содержащих нормальную активность Г-6-ФД. В норме через 20 мин при комнатной температуре исчезает синий цвет краски и содержимое пробирки приобретает красный цвет крови. Метод очень удобен, легко воспроизводится. Другой метод — метод Бойтлера и Балуды, основанный на исчезновении специфической флюоресценции восстановленного никотинамиддинуклеотид-фосфата в длинноволновом участке ультрафиолетового света в присутствии глюкозо-6-фосфата, окисленного глутатиона под влиянием активности Г-6-ФД.

Следует только помнить, что при использовании качественных тестов при малом содержании эритроцитов нельзя ограничиваться взятием того же количества крови, как у здорового человека (0,02 мл). Так как в малом количестве эритроцитов содержится меньше фермента, можно прийти к ошибочному выводу о дефиците активности Г-6-ФД у больного. Для того чтобы избежать ошибок, следует в пробирку, где происходит реакция, брать всегда примерно одинаковое количество эритроцитов (0,04—0,06 мл крови).

Количественный метод определения активности Г-6-ФД позволяет установить ее снижение не только у гемизигот и гомозигот, но и у женщин-гетерозигот. В связи с тем что количество ретикулоцитов и цветовой пока-

затель влияют на активность фермента, Н. В. Ермаков (1977) предложил поправку результатов с учетом этих показателей.

Дифференциальная диагностика недостаточности Г-6-ФД зависит от клинических проявлений болезни. При остром гемолитическом кризе дифференциальный диагноз проводится с иммунными гемолитическими анемиями; при хронических формах болезни — с гемоглобинопатиями, мембранными дефектами эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз) и другими эритроцитарными ферментопатиями, при гемолитической анемии новорожденных — с аллоиммунной гемолитической анемией, связанной с антигенной несовместимостью матери и ребенка.

Лечение и профилактика. Лечение недостаточности Г-6-ФД необходимо лишь при клинических признаках острого гемолиза. При постоянной гемолитической анемии, связанной с носителем вариантов дефицита активности Г-6-ФД, относящихся к 1-му классу, иногда используется спленэктомия. У ряда больных спленэктомия давала четкий положительный, хотя и неполный, эффект. При нетяжелых гемолитических кризах с небольшим потемнением мочи, легкой иктеричностью склер и нерезким снижением гемоглобина требуются отмена вызвавшего криз лекарства, назначение рибофлавина по 0,015 г 2—3 раза в день или флавина по 2 мг 3 раза в день внутримышечно, ксилита по 5—10 г 3 раза в день. Введение этих лекарств способствует увеличению восстановленного глутатиона в эритроцитах, количество которого при гемолитических кризах снижено. Больным также вводят антиоксидантные средства — препараты витамина Е.

При выраженных признаках внутрисосудистого гемолиза, особенно при фавизме, необходима профилактика острой почечной недостаточности. Внутривенно капельно вводят 500—800 мл 4—5% раствора гидрокарбоната натрия, что предупреждает развитие метаболического ацидоза и действует как слабое диуретическое средство, способствуя быстрейшему выведению продуктов гемолиза. Для улучшения почечного кровотока внутривенно вводят 10—20 мл 2,4% раствора эуфиллина, для поддержания форсированного диуреза — 10% раствор маннитола из расчета 1 г/кг, для борьбы с гиперкалиемией — внутривенно раствор глюкозы с инсулином. Профилактику почечной недостаточности обеспечивает также лазикс (фуросемид) по 40—60 мг внутривенно через 1½—2½ ч, вызывающий форсированный натрийурез.

Для профилактики ДВС целесообразно назначить малые дозы гепарина под кожу живота.

Если у больного развилась анурия, то введение маннитола не показано; необходимо делать ежедневное промывание желудка и сифонные клизмы из 2% раствора гидрокарбоната натрия.

При нарастании почечной недостаточности проводится перитонеальный диализ или гемодиализ с помощью аппарата «искусственная почка».

Эритроциты переливают только при резкой анемизации больного.

Профилактика гемолитических кризов сводится к тщательному изучению анамнеза у каждого больного, прежде чем назначать лекарства, способные вызвать гемолитический криз у лиц с недостаточностью Г-6-ФД. В районах с высокой частотой дефицита целесообразно обследование всего населения на носительство гена недостаточности Г-6-ФД. Каждый носитель дефекта должен быть снабжен списком лекарственных препаратов, вызывающих гемолитические кризы при Г-6-ФД-недостаточности. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении лекарств гетерозиготным носителям дефекта во время беременности, так как не исключены их воздействия на плод и гемолитическая желтуха у новорожденного, если он унаследовал от матери данный дефект.

Описаны обострения гемолитической анемии при хронической гемолитиче-

ской анемии и острые гемолитические кризы после профилактических прививок. У лиц с дефицитом активности Г-6-ФД профилактические прививки должны проводиться лишь по серьезным эпидемиологическим показаниям.

Иногда возникает необходимость лицам с дефицитом активности Г-6-ФД давать лекарства, способные спровоцировать у них острую гемолитическую анемию. В этих случаях целесообразно одновременно вводить средства, повышающие уровень восстановленного глутатиона — рибофлавин по 0,015 г 2—3 раза в сутки или флавионат по 2 мг 3 раза в сутки внутримышечно и ксилит по 5—10 г 3—4 раза в сутки.

Прогноз. Лица с дефицитом Г-6-ФД практически здоровы и при соблюдении профилактических мер могут быть здоровыми в течение всей жизни. Работоспособность у этих людей не страдает.

Хроническая гемолитическая анемия, связанная с дефицитом Г-6-ФД, обычно нетяжелая. Как правило, работоспособность больных полностью сохраняется.

Прогноз при острых гемолитических кризах зависит от быстроты отмены лекарственного препарата, вызвавшего гемолитический криз, возраста больного, состояния его сердечно-сосудистой системы. При фавизме прогноз хуже, но профилактические мероприятия делают летальность небольшой даже в случаях, осложнившихся острой почечной недостаточностью.

Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности пируваткиназы эритроцитов

Наследственная гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью эритроцитарной пируваткиназы, — сравнительно редкая форма гемолитической анемии, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу, дает клинические проявления у гомозиготных носителей в виде признаков внутриклеточного гемолиза, макроцитоза эритроцитов, пониженного содержания в них калия. Tanaka, Valentine, Miva (1961) первыми описали дефицит пируваткиназной активности в эритроцитах больных несфероцитарной формой хронической гемолитической анемии. Известно более 200 случаев гомозиготного носительства дефицита пируваткиназной активности. Большинство пораженных — лица североευропейского происхождения, но патология найдена также у итальянцев, японцев, мексиканцев, негров, сирийских арабов [Taffe, 1970]. В Советском Союзе описаны 2 случая дефицита активности пируваткиназы [Ермильченко Г. В. и др., 1971; Луганова И. С. и др., 1973]. Гетерозиготы практически здоровы, дефицит, по данным разных авторов, у них составляет 50—70% нормы.

Патогенез. Фермент пируваткиназа — один из заключающих гликолиз. В этом звене гликолиза образуются АТФ и никотинамид-динуклеотид. Действительно, у большинства больных с дефицитом активности пируваткиназы снижается содержание в эритроцитах этих метаболитов, но у некоторых содержание АТФ нормальное, а его стабильность при инкубации нарушается. Уровень АТФ нормальный при значительном ретикулоцитозе. Это связано с присутствием митохондрий в ретикулоцитах и возможность получения АТФ путем не только гликолиза, но и окислительного фосфорилирования. Следствием ферментного дефицита служит также накопление продуктов гликолиза, образующихся на предшествующих этапах, — фосфофенолпирувата, 3-фосфоглицерата и особенно 2,3-дифосфоглицерата. Содержание пирувата и лактата в эритроцитах снижается.

Недостаток АТФ в эритроцитах при дефиците пируваткиназы приводит к нарушению функции АТФ-азного насоса эритроцита и к потере ионов калия, при этом концентрация ионов натрия в эритроците не возрастает.

Это приводит к уменьшению содержания одновалентных ионов в эритроците, дегидратации и сморщиванию клетки — дессикоцитоз [Nathan, 1970]. Уменьшение количества воды в эритроцитах затрудняет оксигенацию и отдачу кислорода гемоглобином. В этом отношении определенную компенсаторную роль играет значительное накопление в эритроцитах 2,3-дифосфоглицериновой кислоты [Délivria-Papadoupoules, 1969; Osky et al., 1971]. Сродство гемоглобина к кислороду понижается при его взаимодействии с 2,3-дифосфоглицератом. Следовательно, при повышении содержания в организме 2,3-дифосфоглицерата отдача кислорода тканям облегчается.

Клиническая картина. Клинические проявления дефицита активности пируваткиназы неоднородны. В одних случаях повышенный гемолиз проявляется с рождения и сопровождается частыми и тяжелыми гемолитическими кризами, требующими гемотрансфузий для поддержания гемоглобина на субнормальном уровне. В других случаях болезнь может быть почти бессимптомной, первые признаки повышенного гемолиза (субиктеричность склер и кожных покровов) появляются в возрасте 17—30 лет. В целом если сравнить дефицит пируваткиназы и микросфероцитоз в разных вариантах, то пируваткиназный дефицит тяжелее.

» Почти у всех описанных больных пальпировалась селезенка. Небольшое увеличение селезенки описано у некоторых гетерозиготных носителей аномалии, хотя анемии у этих лиц, как правило, не наблюдается. У ряда больных выявлена спленомегалия. Редко обнаруживается значительное увеличение печени. У единичных описанных больных выявлены язвы голеней.

Картина крови. Анемия у большинства больных умеренная — 70—100 г/л. Однако в период кризов содержание гемоглобина может снижаться до 50—60 г/л, эритроцитов — до $2,5—3 \cdot 10^{12}/л$. Гемолитические кризы могут быть обусловлены инфекцией; описано усиление гемолиза во время менструации. Эритроциты у большинства больных характеризуются макроцитозом, нормохромией, небольшим анизо- и пойкилоцитозом. Отмечается умеренная полихромазия. Иногда обнаруживаются мишеневидные эритроциты, а также клетки с фестончатыми краями или формы в виде тутовой ягоды. Нередко выявляются базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли. У части больных в периферической крови обнаруживают много эритрокариоцитов. Содержание ретикулоцитов у большинства больных высокое, иногда в период криза повышается до 60—70%. СОЭ, содержание лейкоцитов и тромбоцитов в пределах нормы. В костном мозге выявляется, как и при других формах гемолитической анемии, резкое раздражение красного ростка.

Содержание билирубина, как правило, повышено за счет непрямого. Содержание свободного гемоглобина плазмы нормальное, но при этом уровень гаптоглобина плазмы может быть снижен; гемосидерина в моче не бывает.

Осмотическая резистентность эритроцитов при дефиците пируваткиназы в большинстве случаев нормальная, иногда снижается после суточной инкубации.

Диагностика. Дефицит пируваткиназы эритроцитов можно заподозрить при нерезкой гемолитической анемии, многие годы сопровождаемой увеличением селезенки, когда в мазках периферической крови нет признаков микросфероцитоза, эллиптоцитоза, стоматоцитоза.

Существуют качественные пробы для определения активности пируваткиназы. Широко применяется метод флюоресцирующих пятен: в ходе реакции, катализируемой пируваткиназой, окисляется никотинамид-динуклеотид и при этом исчезает флюоресценция.

По данным Тапака (1969), активность пируваткиназы у здоровых людей колеблется от 4 до $7,7 \text{ мкмоль}/(\text{мин} \cdot 10^{10})$ эритроцитов. У большинства

гомозиготных носителей патологии активность фермента ниже $1 \text{ мкмоль}/(\text{мин} \cdot 10^{10})$ эритроцитов. Однако описаны случаи с незначительным снижением активности. Диагностика таких редких форм гемолитической анемии очень трудна и возможна лишь при исследовании кинетики фермента.

Лечение. Специфической терапии анемии, связанной с дефицитом активности пируваткиназы, пока не разработано. Спленэктомия не приводит к излечению, но у значительной части больных дает определенный эффект. Содержание гемоглобина повышается, иногда нормализуется, снижается уровень билирубина, но остаются выраженный ретикулоцитоз, раздражение красного ростка костного мозга. В периферической крови после спленэктомии иногда увеличивается количество эритроцитов.

Прогноз в отношении жизни благоприятный, хотя излечения обычно достигнуть не удается.

Талассемии

Талассемии — это группа заболеваний с наследственным нарушением синтеза одной из цепей глобина. У больных наблюдается выраженная или незначительная гипохромная анемия, а содержание железа сыворотки нормальное или повышенное.

Впервые талассемия была описана в 1925 г. американскими педиатрами Cooley, Lee. Они наблюдали 5 детей из семей итальянцев-эмигрантов. У детей обнаруживались признаки тяжелой гипохромной анемии, значительное увеличение селезенки и печени, костные изменения, повышение осмотической резистентности эритроцитов. После опубликования сообщения появилась работа итальянских авторов Rietti, Micheli, Greppi (1925), описавших сходную, но значительно более легкую форму болезни, при которой больные доживали до зрелого возраста, имели детей.

Термин «талассемия» предложен в 1936 г. Болезнь Кули стали называть «большой талассемией» (talassemia major), рассматривая ее как гомозиготную форму наследственной патологии, а болезнь, описанную Rietti с соавт., — «малой талассемией», под которой подразумевалась гетерозиготная форма. Впервые мысль о том, что талассемия является следствием нарушения синтеза цепей глобина, высказали независимо несколько ученых [Pauling, 1958; Ingram, Stratton, 1959]. Талассемия, при которой нарушается синтез β -цепи глобина, называется β -талассемией; при α -талассемии нарушается синтез α -цепи. Описаны также случаи γ -, δ -, β -, δ -талассемии с нарушением синтеза соответствующих цепей глобина. Чаще встречается β -талассемия.

Патогенез. При талассемии одна из цепей глобина синтезируется в малом количестве или совсем не синтезируется. В норме синтез цепей глобина сбалансирован. Количество α - и не α -цепей (β , γ или δ) одинаково, и свободных цепей глобина в норме не бывает. Нарушенный синтез одной из них приводит к нарушению баланса; цепь которая производится в избыточном количестве, агрегирует и откладывается в эритрокариоцитах. С этим связана большая часть клинических проявлений талассемии.

Множество работ по механизму нарушения синтеза цепей глобина приведены в обзорах С. А. Лимборской (1983), Оркина, Натана [Orkin, Nathan, 1983]. При α -талассемии в большинстве случаев происходит делеция структурных генов, отвечающих за синтез α -цепи, она кодируется не одной, а у большинства людей двумя парами генов, расположенных в хромосоме 11. Отсутствие α -цепи у плода приводит к развитию водянки и внутриутробной смерти. Делеция в одном из 4 генов, кодирующих α -цепь, вызывает легкий дефицит α -цепи; делеция в 2 генах — более выраженный дефицит, но

клинические проявления болезни во многом зависят от того, какие 2 гена не функционируют — в одной хромосоме или в разных. Неодинаково значение 2 пар генов, ответственных за синтез α -цепи: одна пара главная, другая второстепенная. Клиническая картина зависит и от того, в каких 2 из 4 генов произошла мутация. Если отсутствуют 3 гена, то у больных имеется гемоглобинопатия H. Гемоглобин H состоит из 4 β -цепей. Он очень нестоек, агрегирует, и при этом развивается выраженная гемолитическая анемия.

Значительно более сложен патогенез β -талассемии. Синтез β -цепи нарушается при ряде различных заболеваний: β -талассемии, $\beta\delta$ -талассемии, наследственном персистировании фетального гемоглобина, гемоглобинопатии Lерог. Однако при этих заболеваниях нарушения неодинаковы. Ген, кодирующий синтез β -цепи, располагается в хромосоме 16. В этой же хромосоме рядом с ним располагаются гены, ответственные за синтез γ - и δ -цепей. При β -талассемии, т.е. тогда, когда у гомозигот β -цепь вообще не производится, не удалось обнаружить делеции гена. При талассемии имеются признаки нестабильности РНК, причины которой изучаются. Предполагают, что основной причиной части случаев β -талассемии является нарушение сплайсинга. Под сплайсингом понимают изменения, которым подвергается мРНК по пути от ядра, где она синтезируется, в цитоплазму. Первичные транскрипты мРНК устроены так, что участки, кодирующие белок, чередуются с участками, его не кодирующими. Эти некодирующие участки в норме вырезаются из молекулы РНК, а кодирующие части молекулы соединяются друг с другом. Нарушение сплайсинга может приводить к нарушению стабильности мРНК.

Делеция гена, ответственного за синтез β -цепи, выявлена и при других формах патологии. Это $\beta\delta$ -талассемия. Делеция гена β - и δ -цепей обнаружена при наследственном персистировании фетального гемоглобина. Это своеобразное заболевание с очень легкой анемией или без нее, когда содержание фетального гемоглобина сильно увеличено (до 95—98%). В отличие от гомозиготной β -талассемии, при которой иногда обнаруживается такое же высокое содержание фетального гемоглобина, при наследственном персистировании фетального гемоглобина нет дисбаланса в синтезе цепей. Синтез γ -цепи при гомозиготной β -талассемии значительно меньший, чем α -цепи, тогда как при наследственном персистировании фетального гемоглобина синтез γ -цепи приблизительно такой же, как и α -цепи. Гемоглобинопатия Лерог — следствие делеции в генах, ответственных за синтез β - и γ -цепей, а затем — образования слитых β - и γ -генов, у которых N-концевая часть является продукцией δ -гена, а С-концевая β -гена.

В патогенезе клинических проявлений талассемий основное значение придается избыточному количеству цепи глобина. Так, при β -талассемии в связи с нарушением синтеза β -цепи оказывается много свободных α -цепей. Если эти избыточные цепи не входят в состав фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 , то они нестабильны в растворе, агрегируют и выпадают в осадок. Методом электронной микроскопии избыточные α -цепи обнаруживаются как в ядре, так и в цитоплазме эритрокариоцитов, а также в цитоплазме ретикулоцитов [Polliack, Rachmilewitz, 1973]. Избыточный синтез α -цепи является главной причиной неэффективного эритропоэза при β -талассемии. Эритрокариоциты гибнут в костном мозге, а это нарушает соотношение между резко раздраженным красным ростком костного мозга и небольшим повышением уровня ретикулоцитов. Гибель эритрокариоцитов костного мозга и в меньшей степени ретикулоцитов и эритроцитов периферической крови в селезенке приводит при гомозиготной форме болезни к выраженному малокровию. При этом в селезенке и в печени бывают очаги красного кроветворения. Избыточное кроветворение в костях приводит

к их деформации, выраженная гипоксия — к нарушению развития ребенка. Есть корреляция между глубиной анемии и избытком α -цепи при β -талассемии [Bank, 1977]. Работами Gabuzda с соавт. (1963), Braverman, Bank (1968) установлено, что при более высоком содержании фетального гемоглобина клетки разрушаются меньше. Это связано с тем, что избыточные α -цепи находятся не в свободном, а в связанном с γ -цепями состоянии в виде гемоглобина F. У некоторых больных гомозиготной талассемией нет тяжелых признаков болезни. Анемия у них не столь глубока, они могут жить без постоянных гемотрансфузий, и клинически болезнь определяется не как *thalassaemia major*, а как *thalassaemia intermedia* (см. с.79). По мнению Bank (1978), у этих лиц имеется повышенная способность к разрушению избыточных цепей глобина, а это приводит к меньшему разрушению эритроцитов. Однако имеются больные более тяжелой гетерозиготной β -талассемией. У этих больных нередко обнаруживаются включения выпавших в осадок избыточных α -цепей. Предполагают, что тяжесть гетерозиготной талассемии у этих больных обусловлена недостаточной способностью клеток освобождаться от избыточных α -цепей. Обычно при гетерозиготной талассемии имеется компенсаторно повышенный протеолиз избыточных α -цепей.

При α -талассемии в случае отсутствия синтеза α -цепи и в связи с этим гемоглобинов A , A_2 и F развивается водянка плода, которая приводит его к гибели. Избыток β -цепей при талассемии способен образовывать гемоглобин, состоящий из 4 β -цепей, — гемоглобин H. Клетки, содержащие гемоглобин H, очень легко удаляются из циркуляции селезенкой. Анемия при гемоглобинопатии H обусловлена как гемолизом периферических эритроцитов, так и нарушением синтеза глобина.

Геногеография талассемий. Так как гомозиготная талассемия приводит к смерти в раннем детском возрасте, популяционное исследование распространения талассемии может опираться лишь на выявление гетерозиготных носителей патологии.

Наиболее широко распространена β -талассемия, особенно в странах Средиземноморья, среди народов Юго-Восточной Азии, Африки, островов Тихого океана, Сардинии, Сицилии, Греции, Арабских стран, Таиланда, Китая. В различных районах Италии от 7 до 30% населения страдают талассемией. Значительное число больных талассемией выявлено среди испанцев, португальцев [Lehmann и Huntsman, 1974]. В Советском Союзе первое сообщение о талассемии сделала в 1956 г. К. В. Степанова. В дальнейшем появились работы о значительном распространении талассемии в Азербайджане [Эфендиев Ф. А., Ахундова А. М., 1960], Грузии [Местияшвили И. Г., 1966], в Средней Азии среди таджиков [Гарьявцева Р. Ф., 1965] и бухарских евреев [Бриллиант М. Д. и др., 1966]. По данным А. А. Воронова (1966), в низменных районах Азербайджана гетерозиготная β -талассемия встречается у 7—10% населения. Случаи гетерозиготной β -талассемии зарегистрированы среди русских, украинцев, евреев, армян, узбеков, жителей Дагестана, Туркмении [Идельсон Л. И. и др., 1966; Алексеев Г. А., Токарев Ю. Н., 1969; Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., 1970; Бахрамов С. М. и др., 1976; Хасаев А. Ш., 1981; Воронов А. А., Лапутин Д. Л., 1982].

α -Талассемия обнаруживается среди жителей Нигерии, у американских негров, в Италии, Греции, Таиланде. Гемоглобинопатия H, одна из форм α -талассемии, выявлена среди итальянцев, индусов, китайцев. В Советском Союзе спорадические случаи гемоглобинопатии H или других вариантов α -талассемии выявлены у русских и евреев [Идельсон Л. И. и др., 1970, 1972, 1977], азербайджанцев [Назарли А. Г., 1970], жителей Дагестана [Кулагин М. Н. и др., 1978].



Рис. 148. Морфология мишеневидных эритроцитов. Ув. 700.

Гомозиготная β -талассемия. При гомозиготной β -талассемии, которая описана в 1925 г., клинические проявления отмечаются к концу первого или, реже, второго года жизни ребенка. В первые месяцы жизни обнаруживается лишь умеренная анемия, и далеко не всегда ясно, унаследовал ребенок болезнь от одного или обоих родителей.

Гомозиготная β -талассемия сопровождается значительным увеличением селезенки, желтушностью и сероватым оттенком кожи и слизистых оболочек, выраженной бледностью. Резкая гиперплазия кроветворного костного мозга приводит к нарушениям скелета (почти квадратный череп, уплощенная переносица, выступающие скулы, сужение глазных щелей). Рентгенологически обнаруживаются утолщение губчатого слоя костей свода черепа, поперечная исчерченность на наружной пластинке лобной и теменной костей. Дети физически развиваются плохо, у них снижена сопротивляемость различным инфекциям, нарушается половое развитие.

Содержание гемоглобина снижается до 30—50 г/л. Обнаруживается выраженная гипохромия эритроцитов; цветовой показатель 0,5 и ниже. Содержание ретикулоцитов повышено, однако раздражение красного ростка намного выраженнее, чем обычно соответствующий этому раздражению ретикулоцитоз (неэффективный эритропоэз). Так, нередко при соотношении лейко : эритро 0,1—0,2:1,0 содержание ретикулоцитов повышается до 2,5—4%. Содержание железа сыворотки чаще всего повышено, но может не выходить за верхнюю границу нормы. В костном мозге содержание сидеробластов увеличено. Морфологически эритроциты гипохромные, резко выражен анизоцитоз, часто выявляются значительная мишеневидность эритроцитов, базофильная пунктация (рис. 148). Осмотическая резистентность эритроцитов обычно повышена.

Для гомозиготной β -талассемии характерно повышение уровня билирубина за счет непрямого. Исследование с ^{51}Cr выявляет укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Десфераловый тест позволяет обнаружить увеличение запасов железа. Избыточное отложение железа приводит к циррозу печени, сахарному диабету, кардиосклерозу и обуславливает недоразвитие вторичных половых признаков.

По содержанию гемоглобина А при гомозиготной β -талассемии выделяют β^0 - и β^+ -талассемию. В случаях β^0 -талассемии гемоглобин А вообще не образуется, а при β^+ -талассемии имеется лишь резкое снижение синтеза β -цепи.

Выделяют тяжелую гомозиготную талассемию, при которой больные умирают на первом году жизни, среднетяжелую, при которой дети доживают до 5—8 лет, и более мягкую форму, позволяющую больным стать взрослыми. Это так называемая промежуточная форма талассемии (*thalassaemia intermedia*), она не всегда бывает у гомозиготных носителей β -талассемии. Так, по данным Г. М. Абдуллаева, Ю. Н. Токарева, Д. Г. Газиева (1983), из 29 больных промежуточной талассемией гомозиготная форма наблюдалась у 13 человек. Остальные больные были двойными гетерозиготами по гену β - и $\beta\delta$ -талассемии, по разным генам β -талассемии.

Диагноз гомозиготной β -талассемии легко подтвердить исследованием содержания фетального гемоглобина в эритроцитах. При гомозиготной талассемии в большинстве случаев оно увеличено до 20—90%, содержание гемоглобина A_2 чаще увеличено, однако при сочетании β -талассемии с δ -талассемией нарушен синтез не только β -, но и δ -цепи, входящей в состав гемоглобина A_2 , в результате чего содержание гемоглобина A_2 может быть нормальным или даже резко пониженным.

Гетерозиготная β -талассемия — результат наследования болезни лишь от одного из родителей, иногда бессимптомного, но чаще с нерезкими клиническими проявлениями, реже — с выраженной клинической симптоматикой. Жалобы больных гетерозиготной талассемией сводятся к повышенной утомляемости, слабости, снижению работоспособности, особенно если больной занимается физическим трудом. Иногда больной несколько бледен, возможна легкая иктеричность кожи и склер.

Увеличение селенки — частый симптом гетерозиготной β -талассемии, но значительным оно бывает редко — по нашим данным, лишь у 6%. По данным Н. А. Дидковского (1972), она увеличена лишь у половины больных гетерозиготной β -талассемией. Иногда увеличена печень.

Гематологические показатели при гетерозиготной талассемии очень различны. Содержание гемоглобина может быть нормальным или близким к норме. Так называемая *thalassaemia minima* сопровождается показателями гемоглобина 110—120 г/л, чаще он снижен до 90—100 г/л (*thalassaemia minor*), редко до 70 г/л. Анемия, как правило, гипохромная. Снижение цветового показателя может быть значительным — 0,5—0,6, чаще 0,7—0,8. Кроме гипохромии эритроцитов, часто выявляют анизоцитоз и пойкилоцитоз, мишеневидность эритроцитов (рис. 149). Этот признак не строго обязателен и непатогномичен. Мишеневидность эритроцитов нередко обнаруживается при железодефицитной анемии, свинцовой интоксикации, у лиц, перенесших спленэктомию.

Для талассемии типичны базофильно пунктированные эритроциты.

Содержание ретикулоцитов при гетерозиготной талассемии обычно повышается до 2—5%, обнаруживается значительное раздражение красного ростка костного мозга, намного превышающее то, которого следовало бы ожидать при данном уровне ретикулоцитов. Нередко красный росток в 2—3 раза превышает белый. Уменьшено количество зрелых эритрокариоцитов, содержащих гемоглобин. Содержание гранул железа в костном



Рис. 149. Сканограмма эритроцитов при гетерозиготной талассемии. Ув. 3000 (по А. А. Можной).

1 — мишеневидные эритроциты—дискоциты с центральным выбуханием вогнутой части диска в виде бугорка; 2 — гипохромные эритроциты.

мозге увеличено или, реже, нормальное, но сравнительно редко удается обнаружить сидеробласты с гранулами железа, кольцом окружающими ядро.

Содержание железа сыворотки у больных гетерозиготной талассемией нормальное, реже повышенное. Запасы железа, определенные по десфераловому тесту, оказываются повышенными.

При гетерозиготной β -талассемии повышается осмотическая резистентность. Нередко 100% гемолиз при талассемии наступает лишь в дистиллированной воде. Иногда определяют осмотическую резистентность в растворе поваренной соли низкой концентрации как отборочный тест при популяционном исследовании. Следует лишь помнить о неспецифичности этого теста. Он бывает положительным и при других гипохромных анемиях. Почти у $\frac{3}{4}$ больных гетерозиготной β -талассемией обнаруживается повышение уровня непрямого билирубина, чаще незначительное (24—31 мкмоль/л за счет непрямого).

Диагноз гетерозиготной β -талассемии ставится на основании повышения содержания фракции гемоглобулина A_2 . Для количественного определения гемоглобина A_2 используют электрофорез на ацетатцеллюлозе (рис. 150, см. на цвет. вкл.). Содержание гемоглобина A_2 при гетерозиготной β -талассемии увеличивается до 4,2—8,9% общего количества гемоглобина. Приблизительно у половины больных обнаруживается увеличение содержания фетального гемоглобина до 2,5—7%.

Важным диагностическим признаком является подобное заболевание у членов семьи больного.

α -Талассемия. Синтез α -цепи глобина в отличие от синтеза β -цепи контролируется двумя парами, по всей вероятности, неодинаковых по значению генов, поэтому возможно много различных вариантов α -талассемии. При полном отсутствии α -цепи, гомозиготном нарушении функции всех 4 генов, у плода не синтезируется фетальный гемоглобин, развивается водянка, а затем наступает смерть. При нарушении функции 1 или 2 генов бывает анемия, чаще нетяжелая. Клинические проявления α -талассемии с поражением 2 генов, вероятно, зависят от того, какие гены поражены, и почти полностью повторяют гетерозиготную β -талассемию. Нередко обнаруживается увеличение селезенки, реже — печени. Определяются умеренная гипохромная анемия с мишеневидными эритроцитами и эритроцитами с базофильной пунктацией, небольшое повышение уровня ретикулоцитов и резкое раздражение красного ростка костного мозга, небольшая гипербилирубинемия и повышение железа сыворотки, повышение осмотической резистентности эритроцитов. Обычно кровные родственники больного имеют такую же анемию.

Однако в отличие от β -талассемии при α -талассемии не увеличивается количество фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 . Это связано с тем, что фетальный гемоглобин и гемоглобин A_2 , так же как и гемоглобин

А, содержат α -цепь, и соотношения между фракциями при α -талассемии не меняются. α -Талассемии можно предполагать тогда, когда клиническая картина напоминает β -талассемию, но нет увеличения содержания гемоглобина A_2 и F.

α -Талассемии можно диагностировать в этих случаях лишь при изучении биосинтеза цепей глобина *in vitro* [Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., 1972; Лимборская С. А. и др., 1978]. Способность ретикулоцитов периферической крови синтезировать гемоглобин доказали Borsook с соавт. (1962): в норме инкубация ретикулоцитов в культуральной среде, содержащей все аминокислоты, в том числе одну меченую, ведет к образованию *in vitro* цепей глобина, и метка включается в равном количестве как в α -, так и в β -цепь. При β -талассемии нарушено включение метки в β -цепь. Коэффициент α/β превышает единицу. Для диагностики β -талассемии редко приходится прибегать к этому методу, но он незаменим в диагностике α -талассемии. При α -талассемии уменьшается включение метки в α -цепь, коэффициент α/β меньше единицы.

α -Талассемии иногда можно диагностировать у новорожденных: при исследовании крови электрофоретически обнаруживается гемоглобин Bart, лишенный α -цепи. Этот гемоглобин состоит из 4 γ -цепей.

Гемоглобинопатия H — один из вариантов α -талассемии. Она сравнительно нетяжелая, проявляется значительным увеличением селезенки и печени, небольшой желтухой за счет увеличения непрямого билирубина, анемией различной выраженности, но чаще содержание гемоглобина не ниже 70—80 г/л. Отмечаются выраженная гипохромия эритроцитов, их мишеневидность, базофильная пунктация. Так же как и при других формах талассемии, при гемоглобинопатии H обнаруживаются признаки неэффективного эритропоэза — резкое раздражение красного ростка костного мозга при небольшом повышении уровня ретикулоцитов. Гемоглобинопатия H отличается от других форм талассемии множественными мелкими включениями во всех эритроцитах (рис. 151). Эти включения выявляются в клетках после инкубации с крезильовым ярким голубым. Они обусловлены выпадением в осадок под влиянием краски-окислителя нестабильного гемоглобина H, состоящего из 4 β -цепей. Этот гемоглобин выпадает в осадок при 55°C в течение часа в растворе гемолизата, а также в среде, содержащей изопропиловый спирт.

Гемоглобинопатию H описали в 1955 г. Rigas с соавт. Они наблюдали 2 больных с гемолитической анемией, у которых при электрофорезе гемоглобина в щелочном буфере была обнаружена дополнительная фракция, движущаяся впереди гемоглобина A (рис. 152, см. на цвет. вкл.). В кислой среде этот гемоглобин движется к катоду, а гемоглобин A — к аноду (рис. 153, см. на цвет. вкл.).

Мы наблюдали ряд семей, больных α -талассемией, некоторые их родственники страдали гемоглобинопатией H. Первую такую больную мы наблюдали с Н. А. Дидковским в 1970 г.

$\beta\delta$ -Талассемия сопровождается нарушением синтеза как β -, так и δ -цепи глобина. Клинически гетерозиготная $\beta\delta$ -талассемия не отличается от гетерозиготной β -талассемии. Обычно при гетерозиготной β -талассемии увеличено количество гемоглобина A_2 . Однако гемоглобин A_2 содержит δ -цепь и, следовательно, при сочетании β - и δ -талассемии нет наиболее характерного лабораторного признака β -талассемии — увеличения содержания гемоглобина A_2 . Нередко при этом обнаруживается увеличение гемоглобина F при нормальном или пониженном количестве гемоглобина A_2 (так называемая HbF-талассемия). Случаи δ -талассемии описаны Zuelzer с соавт. (1961). Fessas, Stomatoyannopoulos (1962), Polosa, Mott (1963).

При гомозиготной β -талассемии, сочетающейся с δ -талассемией, у

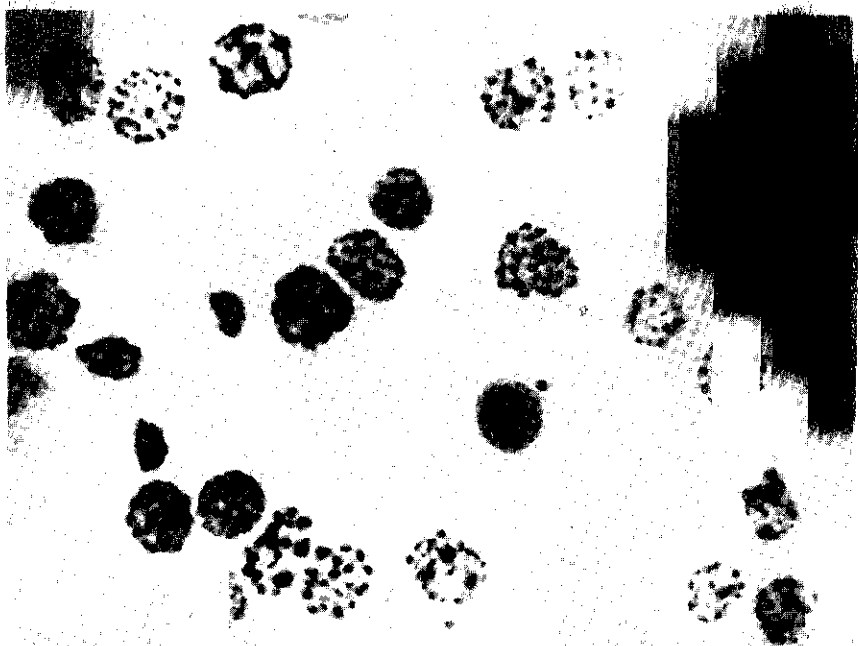


Рис. 151. Внутриэритроцитарные включения при гемоглобинопатии Н при окраске крезильным ярким голубым.

ребенка есть только гемоглобин F; гемоглобина A_2 либо очень мало, либо вообще нет. Имеются данные о более легкой гомозиготной талассемии при стопроцентном фетальном гемоглобине. Болезнь протекает как *thalassemia intermedia*. Случаи гетерозиготной $\beta\delta$ -талассемии в Советском Союзе описаны Л. И. Идельсоном, Н. А. Дидковским (1971), А. Г. Назарли с соавт. (1973), Г. М. Абдуллаевым с соавт. (1983).

Диагностика гомозиготной F-талассемии трудностей не представляет. Значительно более сложна диагностика гетерозиготной талассемии, особенно если не увеличено содержание фетального гемоглобина. В этих случаях диагноз можно поставить лишь при изучении биосинтеза цепей глобина *in vitro*.

Гемоглобинопатия *Lepore* — это формы талассемии, при которых синтез α -цепи глобина нормальный, а синтез второй цепи нарушен. Вместо нормальной β -цепи синтезируется своеобразная цепь, состоящая из фрагментов как β -, так и δ -цепей; 5 разных гемоглобинопатий группы *Lepore* отличаются друг от друга участками β - и δ -цепей. Клиническая картина гомозиготной формы гемоглобинопатий *Lepore* неотличима от гомозиготной β -талассемии. При этом обнаруживается около 70—80% фетального гемоглобина и около 20% гемоглобина *Lepore*. Гетерозиготную форму гемоглобинопатий *Lepore* по клиническим и гематологическим признакам невозможно отличить от гетерозиготной талассемии. Содержание гемоглобина колеблется в пределах от 90 до 100 г/л, нередко увеличена селезенка. У гетерозигот содержание гемоглобина *Lepore* составляет 7—8%, при этом снижается содержание гемоглобина A_2 и повышается содержание фетального гемоглобина. Электрофорез гемоглобина на бумаге или ацетатцеллюлозе при использовании обычного вероналмединалового буфера не может выявить

гемоглобина Lepore. Он выявляется лишь при использовании трис-буфера. Еще лучше отделяются от гемоглобина А гемоглобины группы Lepore при электрофорезе на крахмале. Гемоглобинопатии Lepore встречаются очень редко и не имеют большого клинического значения. Эта форма болезни интересна с теоретических позиций, так как изучение различных форм гемоглобинопатий Lepore помогает разобраться в соотношениях между генами, ответственными за синтез β - и δ -цепей.

Наследственное персистирование фетального гемоглобина — значительное повышение его синтеза без клинических и гематологических нарушений. Такое состояние впервые описали Edington, Lehmann в 1955 г. У большинства гомозиготных носителей данной патологии немного снижено содержание гемоглобина (105—110 г/л) при нормальном уровне эритроцитов и небольшом снижении цветового показателя. У некоторых больных содержание гемоглобина было нормальным, иногда удавалось пальпировать селезенку. Содержание ретикулоцитов не превышало норму, уровень билирубина не повышался. При гетерозиготном носительстве клинических проявлений нет, но значительно повышен уровень фетального гемоглобина. При гомозиготном носительстве содержание фетального гемоглобина может составлять 100%, при гетерозиготном состоянии — 10—25%. В отличие от β -талассемии, где содержание фетального гемоглобина неодинаково в различных эритроцитах, при наследственном персистировании фетального гемоглобина его содержание во всех эритроцитах одинаковое.

Основная особенность наследственного персистирования фетального гемоглобина — это отсутствие дисбаланса между синтезом α -цепи и другой цепи, с которой α -цепь должна связываться. Поскольку при наследственном персистировании фетального гемоглобина синтез γ -цепи значителен, после рождения у человека нет свободных α -цепей, которые агрегируют при талассемии и нарушают жизнеспособность эритрокариоцитов. Отсутствуют признаки неэффективного эритропоза, уровень гемоглобина существенно не снижается. Лечение не требуется.

Пренатальная диагностика гомозиготной β -талассемии целесообразна тогда, когда оба родителя страдают этим заболеванием. Yvet Wai Kan с соавт. (1977) для пренатальной диагностики получали кровь из плаценты методом пункции в 18—23 нед беременности. Ретикулоциты плода инкубировали с аминокислотами, в том числе с лейцином, меченным по тритию. Исследовали соотношение между синтезом β - и γ -цепи. В норме соотношение β/γ колеблется от 0,068 до 0,094. При гетерозиготной β -талассемии это соотношение несколько снижается и составляет 0,037—0,057. При гомозиготной β -талассемии β -цепь вообще не синтезируется. Таким образом, метод очень ценен в пренатальной диагностике гомозиготной β -талассемии, но иногда авторы наблюдали осложнения (кровоотечения из пупочного канатика в амнионит).

Лечение талассемий. Лечение гомозиготной β -талассемии. Так как проявления болезни определяются гипоксией и активным эритропозом в костях, где обычно кроветворения нет, проводят трансфузии эритроцитов больному с раннего возраста. В большинстве работ рекомендуют трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов. Вначале применяется ударный курс лечения (за 2—3 нед 8—10 трансфузий). При этом содержание гемоглобина обычно повышается до 120—140 г/л. Затем трансфузии делают реже, каждые 3—4 нед, из расчета 20 мл/кг. Уровень гемоглобина стараются поддерживать на 90—100 г/л [Токарев Ю. Н., Скачилова Н. Н., 1978; Wolman, 1964; Necheles et al., 1974; Pearson, O'Brien, 1975]. Массивная трансфузионная терапия при талассемии не только улучшает общее состояние, но и уменьшает изменения скелета, увеличение селезенки, улучшает развитие детей, снижает частоту тяжелых инфекций.

Однако осложнениями этой терапии становятся пирогенные реакции, в основном при использовании цельной крови или недостаточно отмытых эритроцитов. По данным Ю. Н. Токарева, Н. Н. Скачиловой, использование размороженных эритроцитов не сопровождается пирогенными реакциями, хотя у тех же больных при переливании обычной эритроцитарной массы наблюдались пирогенные реакции и даже судороги и повышенный гемолиз.

Одним из серьезных осложнений трансфузионной терапии является гемосидероз органов. Он приводит к значительному увеличению печени, сахарному диабету, сердечной недостаточности. Лечение гомозиготной талассемии предусматривает обязательное применение десферала для выведения избытка железа. Доза десферала (вводится внутримышечно) зависит от количества перелитых эритроцитов и возраста больного: для маленьких детей — 10 мг/кг, для подростков — 500 мг/сут. Допустимы и большие дозы — 1 г/сут. Рекомендуется сочетать десферал с 200—500 мг аскорбиновой кислоты внутрь, так как, по данным Walsch с соавт. (1964), Wapnik с соавт. (1969), аскорбиновая кислота потенцирует действие десферала.

Значительное увеличение селезенки, присоединение лейкопении, тромбоцитопении к признакам гипохромной анемии заставляют думать о спленэктомии. По данным А. М. Ахундовой (1972), у некоторых больных гомозиготной талассемией операция дала определенный эффект. В настоящее время считают более целесообразной спленэктомию не в раннем возрасте, так как это снижает сопротивляемость детей инфекции.

Лечение гомозиготной талассемии указанными методами улучшает общее состояние больных, увеличивает продолжительность их жизни.

В 1982 г. Thomas доложил на 19-м Международном конгрессе гематологов о трансплантации костного мозга ребенку с гомозиготной β -талассемией. Костный мозг был получен от здоровой сестры больного, совместимой с ним по системе HLA. В результате трансплантации достигнута полная ремиссия.

Лечение гетерозиготной β -талассемии в большинстве случаев не требуется. Больные чувствуют себя удовлетворительно. Содержание гемоглобина колеблется в пределах от 90 до 110 г/л. При гетерозиготной β -талассемии гемотрансфузии не требуются. Спленэктомия производится крайне редко и лишь при очень большой селезенке.

Десферал целесообразно применять при гетерозиготной β -талассемии, особенно тогда, когда отмечается высокое содержание сывороточного железа и железа в моче после введения 500 мг десферала. Однако десферал лишь предотвращает сидероз, не приводя к повышению уровня гемоглобина.

При падении гемоглобина в связи с инфекционными заболеваниями, при беременности целесообразно применять фолиевую кислоту по 0,005 г 1—2 раза в день, так как при неэффективном эритропоэзе, связанном с талассемией, потребляется значительное количество фолиевой кислоты.

При гетерозиготной талассемии *противопоказаны препараты железа*, так как всегда есть некоторый избыток железа без клинических проявлений гемосидероза. Однако больные, принимающие препараты железа, чувствуют себя значительно хуже, наиболее опасно при талассемии парентеральное введение препаратов железа: больные, находившиеся в удовлетворительном состоянии, могут умереть от тяжелого гемосидероза, в частности от недостаточности кровообращения, связанной с сидерозом миокарда.

Лечение α -талассемии практически не отличается от лечения гетерозиготной β -талассемии, за исключением гемоглобинопатии Н.

При гемоглобинопатии Н в связи с нестабильностью этого гемоглобина и выпадением его в осадок имеются признаки не только неэффективного эритропоэза, но и выраженного разрушения эритроцитов периферической крови. Это разрушение идет преимущественно в селезенке, в резуль-

тате чего она увеличивается. Основным методом лечения гемоглобинопатии Н при выраженной анемии остается спленэктомия. По нашим данным, она ведет к повышению содержания гемоглобина на 20—30 г/л, а эритроцитов на $1,0—1,5 \cdot 10^{12}$ /л. При этом у больных остаются гипохромия эритроцитов и включения в эритроциты, обнаруживаемые окраской крезидовым ярким голубым. После спленэктомии в эритроцитах нередко появляются крупные, эксцентрически расположенные тельца Гейнца. Эти тельца удаляются селезенкой, но у спленэктомизированных больных они остаются. В остальном лечение гемоглобинопатии Н не отличается от лечения других видов талассемии.

Анемии, связанные с нарушением структуры цепей глобина

Анемии, связанные с нарушением структуры цепей глобина (гемоглобинопатии), — это группа болезней, обусловленных заменой одной или нескольких аминокислот в цепи глобина, отсутствием участка цепи или ее удлинением.

Клиническая картина гемоглобинопатий различная и зависит от локализации замещения. Гемоглобинопатии могут проявляться анемией, не вызывать никаких изменений крови или обуславливать повышение содержания гемоглобина и эритроцитов.

Первое описание гемоглобина с измененной структурой относится к 1949 г., когда Pauling обнаружил при серповидноклеточной анемии гемоглобин, движущийся при электрофорезе в щелочной среде медленнее, чем гемоглобин взрослого человека.

В 1956 г. Ingram, используя метод пептидных карт, показал, что гемоглобин, обнаруженный при серповидноклеточной анемии и названный гемоглобином S, отличается от гемоглобина А здорового взрослого человека лишь заменой одной аминокислоты в β -цепи. В норме в 6-м положении от N-конца β -цепи располагается глутаминовая кислота. При гемоглобинопатии S вместо нее стоит валин, что обуславливает меньшую подвижность этого аномального гемоглобина в электрическом поле.

В 1959 г. предложили называть гемоглобины буквами латинского алфавита. В дальнейшем стало ясно, что количество патологических гемоглобинов намного превышает количество букв, и в Токио в 1960 г. решили называть гемоглобин по городу, реке, протекающей в этом городе или вблизи его, названию лаборатории или больницы, где гемоглобин был обнаружен. Для идентификации аномального гемоглобина необходимо выделять фракцию патологического гемоглобина и определить последовательность аминокислот в нем. Большинство гемоглобинопатий не дают клинических проявлений ни при гетерозиготном, ни при гомозиготном носительстве. Это бывает тогда, когда аминокислотные замены не нарушают третичную или четвертичную структуру гемоглобина и основные функции гемоглобина не страдают. Часть гемоглобинопатий дает клинические проявления при гомозиготном носительстве или в сочетании с талассемией. Есть группа аномальных нестабильных гемоглобинов, при которых клинические признаки болезни обнаруживаются у гетерозиготных носителей патологического гена. При этих гемоглобинопатиях заменяются чаще наиболее важные в функциональном отношении аминокислоты. Они участвуют в креплении гема к глобину и цепей глобина между собой.

Серповидноклеточная анемия, гемоглобинопатии S и C широко распространены в странах Африки. К нередким формам относятся гемоглобинопатии E и D_{Panjab}.

Некоторые формы гемоглобинопатий описаны у десятков человек — гемоглобинопатия O_{Arag}, гемоглобинопатия Köln, гемоглобинопатия Hasharon

и др. Большая часть заоолеваний поражала одну или несколько семей. Аминокислотная замена в β -цепи встречается значительно чаще, чем у α -цепи.

Для идентификации аномального гемоглобина необходимо установить прежде всего присутствие аномального гемоглобина у больного. Гемоглобинопатия S и стабильные гемоглобины выявляются при электрофорезе гемоглобина на ацетат-целлюлозной пленке, бумаге. Однако далеко не всегда электрофорез определяет аномальный гемоглобин. При анемиях, связанных с нестабильными гемоглобинами, диагноз гемоглобинопатии ставится при обнаружении нестабильности гемоглобина (см. с. 90), часто без изменений электрофоретической подвижности.

После обнаружения аномалии гемоглобина нужно отделить его от нормального гемоглобина A (электрофорез, тепловая денатурация, хроматография), уточнить цепь, в которой есть замещение, для чего используют их электрофоретическое или хроматографическое разделение. Следующим этапом являются трипсиновый гидролиз аномальных цепей, изучение их аминокислотного состава и при необходимости — определение последовательности аминокислот.

При обозначении гемоглобина, кроме его названия, приводится цепь, в которой имеется замещение, указывается номер аминокислоты в цепи (начиная с азотного конца), название аминокислоты, которая находится на этом месте и какая должна была быть. Например, HbE $\alpha_2\beta_2^{26 \text{ гл} \leftarrow \text{вал}}$ означает гемоглобинопатию E с замещенным 26-й глутаминовой кислоты β -цепи лизином.

Анемии, обусловленные носительством гемоглобина,
изменяющего структуру в условиях гипоксии

Серповидноклеточная анемия

Наиболее частой аномалией структуры гемоглобина является гемоглобинопатия $S(\alpha_2\beta_2^6 \text{ гл} \leftarrow \text{вал})$. В случае гомозиготного носительства говорят о серповидноклеточной анемии, а при гетерозиготном носительстве — о серповидноклеточной аномалии.

Заболевание впервые описал в 1910 г. Herrick у американского студента-негра из Вест-Индии. В дальнейшем серповидноклеточная анемия была описана Washburn (1911), а также Cook, Meyer (1915).

Серповидноклеточная анемия распространена в Центральной Африке, Анголе, Мозамбике, Конго, Либерии — от Гвинейского залива до Сахары [Токарев Ю. Н., 1966]. Она часто встречается среди некоторых народов Индии, на острове Цейлон, в Турции, Иране, Ираке, Алжире, Тунисе, Кувейте, на острове Куба. В Советском Союзе гемоглобинопатия S была описана Л. Т. Джафаровой, В. Ю. Диковой (1962), И. Г. Местиашвили (1965), А. Г. Казарли (1976). Заболевание встречается чаще всего в Азербайджане и Грузии. Клинику серповидноклеточной анемии подробно описывали В. А. Кононяченко, Н. М. Юшкова (1968), Г. А. Алексеев, Ю. Н. Токарев (1969), Е. Г. Сварц с соавт. (1983).

Феномен серповидности является следствием пониженной растворимости гемоглобина, отдавшего кислород. Гемоглобин A, лишенный кислорода, растворим вдвое меньше, чем гемоглобин A, насыщенный кислородом. Растворимость гемоглобина S при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз. Это приводит к образованию геля. При микроскопии выявляются кристаллы величиной 1,5 мкм, напоминающие по форме серповидные эритроциты, исчезающие после присоединения кислорода. Можно предполагать, что замена глутаминовой кислоты на валин в 6-м положении приводит

к усилению связи одной молекулы гемоглобина с другой. Гемоглобин, к молекуле которого не присоединен кислород, малорастворим. Присутствие в эритроцитах гемоглобина С, гемоглобина D^{Punjab} и гемоглобина O^{Arab} усиливает серповидность, а большое количество гемоглобина F уменьшает ее.

Гомозиготная форма гемоглобинопатии S. Клиническая картина гомозиготной формы гемоглобинопатии S складывается из умеренной нормохромной анемии и тромботических осложнений. Болезнь начинается проявляться лишь через несколько месяцев после рождения, так как фетальный гемоглобин не содержит патологической β -цепи. Кроме того, высокий уровень фетального гемоглобина у маленьких детей после появления патологической цепи уменьшает серповидность из-за повышенного сродства к кислороду.

Наиболее характерным симптомом серповидноклеточной анемии у маленьких детей является поражение костно-суставной системы: резкая болезненность суставов, припухлость стоп, кистей, голеней. Эти изменения связаны с тромбозом сосудов, питающих кости. Часто наблюдаются асептические некрозы головок бедренной и плечевой костей. Тромбозы нередко обуславливают инфаркты легких.

Больные чаще высокого роста, худые, с искривленным позвоночником; они нередко имеют высокий башенный череп, измененные зубы, инфантилизм, иногда признаки евнухоидизма. Боли в животе могут имитировать различные заболевания брюшной полости. Частым осложнением серповидноклеточной анемии становятся нарушения зрения, связанные с изменением сосудов сетчатки. Тромбозы сосудов приводят к развитию артериовенозных анастомозов; на сетчатке могут быть периферические сосудистые и фиброзные пролифераты с участками черной пигментации. Кровоизлияния в стекловидное тело и отслоение сетчатки нередко приводят к слепоте.

На голенях бывают язвы, особенно часто у больных серповидноклеточной анемией на Ямайке [Lehmann, Huntmann, 1974].

Тромбозы крупных сосудов приводят к инфарктам в почках, в легких; нередко тромбозы сосудов мозга.

Селезенка у маленьких детей большая, однако в дальнейшем она уменьшается и после 5 лет спленомегалия бывает редко. Это связано с «аутоспленэктомией» в результате фиброза селезенки, часто поражаемой инфарктами. Печень при серповидноклеточной анемии также увеличена. У взрослых мужчин возможен приапизм, по всей вероятности, из-за серповидных эритроцитов в пещеристых телах. Это в свою очередь усиливает гипоксию и образование серповидных эритроцитов.

Картина крови. Анемия в большинстве случаев сравнительно небольшая (содержание гемоглобина 60—80 г/л). Цветовой показатель близок к единице.

В окрашенном мазке иногда выявляются серповидные эритроциты, однако более характерны базофильная пунктация эритроцитов, мишеневидность. Серповидность можно установить при пробе с метабисульфитом натрия или после наложения жгута на основание пальца (рис. 154, см. на цвет. вкл.). Содержание ретикулоцитов повышено, увеличено количество эритрокариоцитов костного мозга, повышено содержание непрямого билирубина. СОЭ при серповидноклеточной анемии чаще всего в пределах нормы, так как серповидные эритроциты оседают медленнее, чем нормальные.

Иногда в период обострения суставного или легочного процесса у детей развиваются тяжелые гемолитические кризы с появлением черной мочи, резким падением уровня гемоглобина, повышением температуры. В разгар инфекций или после них иногда развиваются так называемые апластические кризы с костномозговым разрушением эритрокариоцитов и изредка других форменных элементов. Как правило, исчезают ретикулоциты, снижается

количество тромбоцитов, нейтрофилов. Апластические кризы при серповидноклеточной анемии нередко наступают сразу у нескольких членов семьи, пораженных данным заболеванием. Если наступает ремиссия, то такие кризы больше никогда не повторяются. Это дало основание предположить, что в их основе лежит всегда одна и та же инфекция. Действительно, в изученных случаях аплазии при серповидноклеточной анемии, так же как и при микросфероцитозе, выявляется инфицирование парвовирусом [Pattison et al., 1981].

Кроме апластических и гемолитических кризов, при серповидноклеточной анемии описываются секвестрационные кризы, при которых значительная часть эритроцитов временно депонируется во внутренних органах, не разрушаясь. Это нередко приводит к тяжелому коллапсу.

При электрофорезе гемолизата больного с гемоглобинопатией при pH 8,6 выявляется фракция, отстающая от гемоглобина А (рис. 155, см. на цвет. вкл.). Гемоглобина А при этом не бывает.

Течение. Большинство больных серповидноклеточной анемией умирает в раннем детстве; некоторые, однако, могут дожить до зрелого возраста. В связи с этим в настоящее время обсуждается вопрос о течении беременности у женщин, страдающих серповидноклеточной анемией. Беременность ухудшает состояние таких больных. По данным Diggs (1973), материнская смертность при серповидноклеточной аплазии составляет 6%. Очень высока смертность плода.

Гетерозиготная форма гемоглобинопатии S (серповидноклеточная аномалия). Больные никогда не знают о своей болезни; содержание гемоглобина и самочувствие у них нормальные. Единственным симптомом у некоторых больных является гематурия, связанная с мелкими инфарктами сосудов почек. Содержание патологического гемоглобина в эритроцитах больных гетерозиготной формой гемоглобинопатии невелико и клинические проявления болезни наблюдаются лишь в период гипоксии: в случае тяжелой пневмонии, при полетах на негерметизированных самолетах, во время анестезии. Описаны тромбозы у солдат-негров при больших нагрузках в горах, тромботические осложнения при подводном плавании.

Тромбозы могут поражать любые органы, страдающие при серповидноклеточной анемии. Ю. Н. Токарев (1969) у 10% лиц, наблюдавшихся по поводу серповидноклеточной аномалии, выявил инфаркты селезенки. Серповидность можно выявить при использовании метабисульфитной пробы. При электрофорезе гемоглобина определяются 2 большие фракции — гемоглобина А и гемоглобина S (рис. 156, см. на цвет. вкл.).

Сочетание гетерозиготной формы серповидноклеточной анемии с β -талассемией встречается часто. Болезнь протекает значительно мягче, чем гомозиготная β -талассемия и гомозиготная форма серповидноклеточной анемии. Для сочетания β -талассемии с гемоглобинопатией S характерны значительное увеличение селезенки, выраженная гипохромия и мишеневидность эритроцитов. Тромботические осложнения бывают, но значительно реже, чем при серповидноклеточной анемии. При этой форме возможны приступы боли в суставах, сильные боли в животе. Дети отстают в физическом развитии. В эритроцитах обнаруживается значительное повышение уровня фетального гемоглобина. При сочетании серповидноклеточной аномалии с β^0 -талассемией при электрофорезе гемоглобина отсутствует гемоглобин А, а гемоглобин S может быть почти единственным гемоглобином. При β^+ -талассемии, кроме HbS, A₂ и фетального гемоглобина, выявляется гемоглобин А.

Прогноз при серповидноклеточной аномалии у большинства больных хороший; при серповидноклеточной анемии большая часть больных умирают в детстве; прогноз лучше при сочетании серповидноклеточной аномалии с талассемией.

Лечение серповидноклеточной анемии — трудная задача. Взрослые больные с нетяжелой серповидноклеточной анемией нуждаются в лечении лишь в период кризов. Наиболее часто приходится бороться с тромботическими кризами. Нелегко выбрать обезболивающий препарат, так как наркотики могут усилить у больных дисфункцию легких после тромботических осложнений. По мнению Ranney (1982), лечение больных серповидноклеточной анемией требует прежде всего адекватного обеспечения жидкостью. Феномен серповидности уменьшается при гемодилюции и снижении концентрации гемоглобина в эритроцитах. Рекомендуются прием достаточного количества жидкости внутрь, а при тяжелом состоянии — введение разведенного вдвое изотонического раствора хлорида натрия.

Очень важна борьба с инфекцией, особенно у детей младшего возраста. В связи с легочными инфекциями, тромбозами у больных нередко наблюдаются признаки легочной недостаточности. Это приводит к гипоксии, которая усиливает серповидность. Рекомендуются оксигенотерапия, при выраженной анемии — трансфузии эритроцитов.

Для уменьшения серповидности использовали алкилирующие производные мочевины, цианаты, производные мустаргена. Однако высокая токсичность этих препаратов не позволила рекомендовать их для лечения серповидноклеточной анемии. Klotz, Tam (1973) применяли ацетилсалициловую кислоту, действующую, с одной стороны, как тромбоцитарный антиагрегант, с другой — как средство, вызывающее блокаду N-концевой аминокислотной группы 1 аминокислотного остатка β -цепи валина, участвующего в связи с 2,3-дифосфоглицериновой кислотой, необходимой для понижения средства гемоглобина к кислороду. Концентрация кислорода должна повышаться, что уменьшает серповидность. Однако этот метод лечения не нашел широкого применения.

Иногда при серповидноклеточной анемии проводят заменные трансфузии эритроцитов.

Лечение гетерозиготного состояния по гемоглобину S в большинстве случаев не требуется. Однако при кризах, возникающих у таких больных, лечение проводится по тем же принципам, что и лечение серповидноклеточной анемии.

Анемии, обусловленные носительством аномальных стабильных гемоглобинов

Наиболее распространенными формами стабильных гемоглобинов являются гемоглобинопатии C, D^{Punjab} и E.

Все эти гемоглобинопатии не дают клинических проявлений в гетерозиготном состоянии. Клиническая картина имеется лишь в гомозиготном состоянии и при комбинации этих видов гемоглобинопатий друг с другом или с талассемией. При гомозиготной гемоглобинопатии C обнаруживается легкий внутриклеточный гемолиз с увеличением селезенки, нерезко выраженной желтухой с увеличением непрямого билирубина и желудочно-кишечным дискомфортом. В мазке обнаруживаются мишеневидные эритроциты. При гемоглобинопатии D, встречающейся в гомозиготном состоянии крайне редко, и при гемоглобинопатии E в гомозиготном состоянии обнаруживаются легкая гемолитическая анемия, небольшое увеличение селезенки. Сочетание любой из этих гемоглобинопатий с талассемией дает гораздо более тяжелую клиническую картину и значительное увеличение селезенки.

Все 3 вида гемоглобина характеризуются заменой в β -цепи. В гемоглобине C 6-я глутаминовая кислота заменена на лизин, в гемоглобине E 26-я глутаминовая кислота заменена на лизин, в гемоглобине D^{Punjab} 121-я глутаминовая кислота заменена на глутамин.

Подвижность гемоглобина D соответствует подвижности гемоглобина S, но в отличие от гемоглобинопатии S при гемоглобинопатии D оказываются нормальными пробы на растворимость и на серповидность. Подвижность гемоглобина E такая же, как гемоглобина A₂, но количество гемоглобина A₂ никогда не бывает таким, как при гемоглобинопатии E. Гемоглобин обнаруживается у населения Западной Африки, Турции, Ирана, индийского штата Пенджаб.

В СССР гемоглобин D^{Punjab} обнаруживается среди русских, азербайджанцев, узбеков, таджиков и представителей народностей Дагестана [Токарев Ю. Н., 1983]. Гемоглобинопатия E встречается в Индии, Кампучии, Бирме, Индонезии, в нашей стране в Таджикской, Узбекской ССР, единичные случаи выявлены в Азербайджане.

Вначале названия гемоглобинов давались по их электрофоретической подвижности. После расшифровки структуры стало ясно, что несколько разных гемоглобинов получили одно название. Гемоглобин с подвижностью D, но не дающий серповидности, оказался не один. Их разделили на D^{Punjab}α₂β₂¹²¹ глү→гли, D^{Bushman}α₂β₂¹⁶ глү→арг, D^{Ibadan}α₂β₂⁸⁷ пре→лиз, D^{Iran}α₂β₂²² глү→гли, D^{Ould Roban}α₂β₂¹⁹ асп→лиз. Гемоглобин O также оказался неоднородным — HbO^{Arab}α₂β₂¹²¹ глү→лиз, O^{Indonesia}α₂β₂¹¹⁶ глү→лиз, O^{Paduak}α₂β₂³¹ глү→лиз. Гемоглобин O^{Arab} из этих 3 видов гемоглобинопатий встречается наиболее часто. Он обнаружен у арабов, жителей Ямайки, Болгарии. Мы (совместно с А. И. Адамовской) наблюдали больного, имевшего сочетание гемоглобинопатии O^{Arab} с талассемией; у него была легкая гемолитическая анемия с небольшим увеличением селезенки. Первичная структура гемоглобина изучена в Кембридже в лаборатории проф. Lehmann.

В. А. Спивак с соавт. (1981) обнаружили и идентифицировали новый стабильный гемоглобин — гемоглобин Дагестана⁶⁰ лиз→глү^Aβ₂. У носителей этого гемоглобина не было никаких клинических проявлений болезни.

Большинство описанных аномальных стабильных гемоглобинов встречаются крайне редко, они найдены в одной или нескольких семьях.

Лечения данной группы гемоглобинопатий как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии чаще всего не требуется. При выраженной спленомегалии может дать эффект спленэктомия.

Анемии, обусловленные носительством аномальных нестабильных гемоглобинов

Под нестабильными гемоглобинами понимают такие аномальные гемоглобины, которые вследствие неустойчивости молекул выпадают в осадок в эритроците, что ведет к гемолитической анемии у гетерозиготных носителей патологического гена.

В 1952 г. Cathie описал больного ребенка с врожденной гемолитической анемией, у которого после спленэктомии во всех эритроцитах обнаруживались тельца Гейнца. Лишь через 18 лет у этого больного была установлена причина образования телец Гейнца — аномальная фракция гемоглобина. Вначале эту группу болезней называли «врожденной гемолитической анемией с тельцами Гейнца» (Congenital Heinz-body haemolytic anaemia). Первым нестабильным гемоглобином с установленной структурой был Hb^{Zürich}, обнаруженный в 1962 г. Frick у 2 больных в швейцарской семье. Эти больные перенесли острый гемолитический криз после приема сульфаниламидных препаратов. В 1964 г. Grimes, Meisler, Dacie показали, что часть гемоглобина у больных с тельцами Гейнца легко выпадает в осадок при небольшом нагревании. В 1969 г. Carell, Lehmann предложили новое название для всей группы — «гемолитические анемии, обусловленные носи-

тельством нестабильных гемоглобинов» (Unstable Haemoglobin Haemolytic Anaemia).

П а т о г е н е з. Заболевание наследуется по доминантному типу. Нестабильность молекулы гемоглобина обнаруживается тогда, когда аминокислотные замещения касаются связи глобина с гемом, связи α - и β -цепей глобина между собой, когда аминокислоты, входящие в α -спираль гемоглобина, замещаются аминокислотой пролином, который из-за своеобразной структуры не может входить в спираль. Нестабильность молекулы гемоглобина выявляется также тогда, когда в участке молекулы глобина, к которой примыкает гем (в так называемом гемовом кармане), неполярная аминокислота (глицин, валин, аланин и др.) заменяется полярной аминокислотой (глутаминовой, аспарагиновой и др.). В этом случае в гемовый карман проникает молекула воды, нарушающая стабильность молекулы гемоглобина. Нестабильность гемоглобина может быть также обусловлена отсутствием одной или нескольких аминокислот или удлинением субъединицы, что приводит к деформации молекулы гемоглобина. В результате нарушения стабильности при некоторых формах гемоглобинопатий в эритроцитах появляются множественные тельца-включения, обусловленные выпадением в осадок нестабильного гемоглобина. В других случаях в эритроцитах обнаруживаются единичные тельца Гейнца, представляющие собой либо гемоглобин, лишенный гема, либо преципитат изолированных цепей глобина.

Тельца Гейнца прикрепляются к внутренней поверхности мембраны эритроцита. При этом изменяются форма и гибкость эритроцитов. Селезенка выбивает из эритроцита тельца Гейнца, эритроциты теряют часть поверхности и продолжительность их жизни укорачивается. После спленэктомии в эритроцитах появляются тельца Гейнца, которые до операции нередко не определялись, при этом удлинняется продолжительность жизни эритроцитов.

Клинические проявления разнообразные и зависят от локализации аминокислотного замещения. У некоторых больных содержание гемоглобина нормальное, у других есть выраженная анемия со снижением содержания гемоглобина до 40—60 г/л. Тяжелая или среднетяжелая гемолитическая анемия выявляется с детства. Выраженность желтухи и пиемии зависит от аминокислотного замещения и бывает различной. У ряда больных цвет кожи и склер нормальный, у других отмечается постоянная или периодическая выраженная желтушность. Селезенка у большинства больных увеличена, однако при некоторых формах гемоглобинопатий остается нормальной. У ряда больных увеличена печень; анемия нередко осложняется желчекаменной болезнью. Изменения в скелете могут быть такими же, как и при микросфероцитозе; при легких формах они отсутствуют.

В картине крови при носительстве нестабильных гемоглобинов выявляется анемия различной выраженности, чаще нормохромная, иногда и гипохромная в связи с выпадением части гемоглобина в осадок, особенно если гем отщеплен от глобина или преципитат состоит из отдельных цепей. Обнаруживаются мишеневидность эритроцитов, анизоцитоз, полихромазия. Содержание ретикулоцитов всегда повышено. Имеется раздражение красного роста костного мозга.

Картина крови и клинические проявления гемоглобинопатий зависят только от аминокислотного замещения. Одна и та же гемоглобинопатия у носителей аномального гемоглобина, не состоящих в кровном родстве, имеет одинаковые клинические проявления. Так, при гемоглобинопатиях Biba, Savannah, Casper наблюдается клиническая картина тяжелой гемолитической анемии, при гемоглобинопатиях Takoma, Belfast, Okalosa, Москва

имеются минимальные клинические проявления. При части гемоглобинопатий изменяется сродство гемоглобина к кислороду. Большинство гемоглобинопатий с повышенным сродством гемоглобина к кислороду характеризуется аминокислотной заменой в местах контакта между α - и β -цепями. Повышение сродства к кислороду может быть также связано с заменами в аминокислотах, имеющих отношение к связыванию 2,3-дифосфоглицерата — вещества, необходимого для нормальной отдачи гемоглобином кислорода тканям. При гемоглобинопатиях, связанных с повышенным сродством к кислороду, вследствие тканевой гипоксии может быть эритроцитоз, а не анемия. Если сродство к кислороду понижено, то анемия может быть обусловлена не повышенным гемолизом, а гипероксией. В этих случаях анемия не гемолитическая, она связана со снижением уровня эритропоэтина.

Диагностика. Методы, используемые для диагностики нестабильных гемоглобинов, рассмотрены в статьях Л. И. Идельсона, Н. А. Дидковского (1978), В. М. Белостоцкого (1983), Carrell (1982). При воздействии на эритроциты различных окисляющих агентов, например яркого крезидового голубого, некоторые формы нестабильного гемоглобина подвергаются денатурации и выпадают в осадок в виде мелких множественных включений (рис. 157, см. на цвет. вкл.). Такие же включения обнаруживаются при гемоглобинопатии Н. Мы выявляли такие включения при гемоглобинопатии Тасота, Москва. Эта окраска обычно используется для определения содержания ретикулоцитов. Для четкого выявления включений необходима инкубация более 2 ч. Мелкие включения обнаруживаются вне зависимости от перенесенной больным спленэктомии.

У ряда больных при окраске как окисляющими, так и не окисляющими красками (например, кристаллическим фиолетовым) в эритроцитах выявляются одиночные крупные тельца Гейнца, расположенные эксцентрично. Эти тельца чаще всего выявляются после спленэктомии.

Исследование термолабильности гемоглобина предложили Grimes, Meister, Dacie (1964). В условиях нагревания до 55°C при pH 7,4 и 0,15 М фосфатном буфере в норме через 1 ч выпадает в осадок в среднем около 13% гемоглобина, при нестабильном гемоглобине — более 35% [Дидковский Н. А. и др., 1971].

Carrell, Kay (1972) предложили экспресс-метод для выявления нестабильного гемоглобина. Гемолизат крови помещают в 17% раствор изопропилового спирта в трис-буфере и инкубируют при 37°C. В присутствии нестабильного гемоглобина осадок выпадает через 5—15 мин, а в норме небольшой осадок появляется лишь через 30—40 мин. В настоящее время для выявления нестабильного гемоглобина используется обработка р-меркурибензоатом или р-хлормеркурибензоатом с последующим электрофорезом в крахмальном геле [Huisman, Jonxis, 1977]. В 1981 г. Carrell и Lehman предложили новый экспресс-метод: в присутствии низкой концентрации солей цинка нестабильный гемоглобин выпадает в осадок при 37°C через 15 мин в отличие от нормального гемоглобина. При некоторых гемоглобинопатиях повышено содержание метгемоглобина в свежей крови, но чаще это выявляется после инкубации крови в течение 1—2 сут.

Лишь $1/3$ известных нестабильных гемоглобинов отличается от гемоглобина А по электрофоретической подвижности (при исследовании на бумаге или ацетатцеллюлозе). В части случаев удается выявить изменение электрофоретической подвижности на крахмальном или полиакриламидном геле (рис. 158, см. на цвет. вкл.). Исследование первичной структуры патологического гемоглобина позволяет точно установить тип нестабильного гемоглобина.

Всего в настоящее время известно более 150 нестабильных гемогло-

бинов. В Советском Союзе были выявлены больные с гемоглобином Гасма $\alpha_2\beta_2^{30}$ арг $\rightarrow$ сер, гемоглобином Southampton—Gaspe $\alpha_2\beta_2^{106}$ лей $\rightarrow$ про, не описанным ранее гемоглобином Москва $\alpha_2\beta_2^{24}$ гли $\rightarrow$ асп, гемоглобином Волга $\alpha_2\beta_2^{24}$ ала $\rightarrow$ асп [Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., 1978]. Структуру гемоглобинов изучали в Международном центре гемоглобинопатий под руководством проф. Lehmann. В настоящее время структуру гемоглобина определяют В. А. Спивак с сотр. в лаборатории проф. Ю. Н. Токарева в ЦНИИГПК. В этой лаборатории был идентифицирован новый гемоглобин Можайск $\alpha_2\beta_2^{52}$ гис $\rightarrow$ арг, гемоглобин Buenos-Aires $\alpha_2\beta_2^{85}$ фен $\rightarrow$ сер.

Лечение. Часть больных с нестабильными гемоглобинами не нуждаются ни в какой терапии. Больным со значительными проявлениями болезни показана спленэктомия. Она эффективна у большинства больных, однако эффект операции чаще неполный. Полезны рибофлавин или его активные препараты. Вероятно, для целостности эритроцита имеет значение концентрация восстановленного водорода. Фермент, восстанавливающий глутатион (редуктаза глутатиона), в качестве кофермента использует производное рибофлавина ФАД. При нестабильных гемоглобинах и неэффективной спленэктомии целесообразно применять рибофлавин (по 10 мг 3 раза в день) или ФАД (флавинат по 2 мг 3 раза в день внутримышечно).

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител

(иммунные гемолитические анемии)

Иммунные гемолитические анемии — это большая гетерогенная группа заболеваний, общим для которых является участие антител или иммунных лимфоцитов в повреждении и преждевременной гибели эритроцитов или эритрокариоцитов.

Иммунные гемолитические анемии можно разделить на 4 группы: аллоиммунные, трансиммунные, гетерогенные, аутоиммунные.

При изоиммунных или аллоиммунных гемолитических анемиях антитела против антигенов эритроцитов больного или эритроциты, содержащие антигены, против которых у больного имеются антитела, попадают в организм больного извне. Это наблюдается при гемолитической болезни новорожденного, когда организм матери вырабатывает антитела, а через плаценту они проникают в кровотоки ребенка. Другой пример аллоиммунной гемолитической реакции — гемолиз при трансфузии эритроцитов, не совместимых по системе АВ0, резус или какой-нибудь другой системе, против которой у больного имеются антитела.

Под трансиммунными гемолитическими анемиями мы понимаем такие, при которых антитела матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, проникают через плаценту и вызывают гемолитическую анемию у ребенка. Эти антитела направлены против общего антигена эритроцитов, имеющегося у матери и ребенка.

Третья группа иммунных гемолитических анемий — это гетероиммунные (гаптенные) гемолитические анемии, связанные с появлением на поверхности эритроцитов больного нового антигена. Этот новый антиген может образовываться в результате фиксации к поверхности эритроцита лекарства, которое получает больной (пенициллин, цеполин, сульфаниламидные препараты). У небольшого количества лиц вырабатываются антитела против этого вновь образованного, чужеродного для организма антигена. Они соединяются с этим антигеном, что приводит

к активации комплемента и лизису клеток непосредственно в кровеносном русле либо к повышенному разрушению последних фагоцитами. Гаптенom может быть также вирус, фиксированный на поверхности эритроцита. Антитела против вируса могут фиксироваться вместе с ним и привести эритроцит к гибели.

Описанные выше формы анемии не относятся к группе аутоиммунных гемолитических анемий, так как при них иммунная система выполняет то, что ей положено — вырабатывает антитела против «чужого».

Аутоиммунные гемолитические анемии

Под аутоиммунной гемолитической анемией понимают такую форму иммунной гемолитической анемии, при которой антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена. В этих случаях иммунная система воспринимает собственный антиген как чужой и вырабатывает против него антитела.

Аутоиммунные гемолитические анемии подразделяются в зависимости от того, что становится объектом уничтожения — эритроциты периферической крови или эритрокариоциты костного мозга. В первом случае мы говорим об аутоиммунной гемолитической анемии с антителами против антигенов эритроцитов периферической крови, во втором — об аутоиммунных гемолитических анемиях с антителами против антигена эритрокариоцитов.

Все аутоиммунные гемолитические анемии независимо от клеточной направленности антител разделяются на идиопатические и симптоматические. Под симптоматическими формами мы понимаем такие, при которых аутоиммунный гемолиз развивается на фоне каких-либо других заболеваний, которым свойственно осложняться аутоиммунными цитопениями. К этим болезням относятся ряд гемобластозов (особенно лимфопролиферативных заболеваний, таких, как хронический лимфолейкоз, болезнь Вальденстрема, миеломная болезнь, лимфосаркома), системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит, ревматоидный полиартрит, хронический активный гепатит, злокачественные опухоли различной локализации, иммунодефицитные состояния. Аутоиммунные гемолитические анемии без явной причины следует относить к идиопатическим формам болезни. Аутоиммунные гемолитические анемии, возникающие после гриппа, ангины и других острых инфекций и принимающие в отличие от гетероиммунных хроническое течение, возникающие в период беременности или после родов, не следует относить к симптоматическим формам, так как эти факторы не вызывают болезнь, а провоцируют ее клинические проявления.

Аутоиммунные гемолитические анемии с антителами к антигену эритроцитов периферической крови делят на 4 вида на основании серологической характеристики антител: аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютинидами; аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми гемолизинами; аутоиммунные гемолитические анемии с полными холодовыми агглютинидами; аутоиммунные гемолитические анемии с двухфазными гемолизинами.

По данным Pirofsky (1969), на 80 000 населения наблюдается один случай аутоиммунной гемолитической анемии. Чаще всего выявляются гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютинидами. Эта форма встречается у людей любого возраста. Гемолитические анемии с полными холодовыми агглютинидами наблюдаются преимущественно у пожилых. Аутоиммунная гемолитическая анемия с двухфазными гемолизинами — наиболее редкая форма; она встречается в основном у маленьких детей.

При симптоматических формах болезни возраст больных может быть разным. Системная красная волчанка чаще встречается у молодых людей, хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь — у пожилых. Женщины чаще болеют аутоиммунной гемолитической анемией.

Вопросы этиологии. Не останавливаясь подробно на многочисленных гипотезах возникновения аутоиммунных гемолитических анемий, отметим как наиболее вероятную основу патологического процесса большинства форм аутоиммунной гемолитической анемии срыв иммунологической толерантности (ареактивности) к собственному антигену.

Под иммунологической толерантностью понимают отсутствие иммунологического ответа организма. Это «специфическая иммунологическая неотвечаемость» [Петров Р. В., 1982]. Согласно современным представлениям, толерантность (ареактивность) к собственным антигенам создается в эмбриональном периоде. Контакт с каким-либо антигеном в эмбриональном периоде приводит к тому, что животное становится толерантным к данному антигену. На этом основана способность организма отличать «свое» от «чужого».

В начале создания учения о толерантности Burnet (1969) предполагал, что клетки при контакте с антигеном элиминируются и в дальнейшем отсутствует клон клеток, способных распознать данный антиген.

В настоящее время представления о толерантности изменились. Этому способствовал ряд открытий, касающихся роли Т- и В-лимфоцитов в выработке антител. Было установлено, что антитела вырабатываются В-лимфоцитами и их производными, а Т-лимфоциты осуществляют функцию помощников, без которых невозможен ответ В-клеток на антиген [Miller, Mitcheson, 1969; Gershon, 1974]. Т-лимфоциты способны стимулировать ответ В-лимфоцитов, реагируя на общие детерминанты у ряда близких по структуре антигенов. В 1974 г. в лаборатории Miller было доказано участие в индукции иммунологической толерантности другой группы Т-лимфоцитов — Т-супрессоров, блокирующих включение В-лимфоцитов в процесс антителообразования. При дефиците Т-супрессоров В-лимфоциты могут реагировать на различные антигены, включая на собственные, или на собственные неизменные антигены; так начинается аутоиммунный процесс.

Ряд авторов [Dresser, Mitcheson, 1968; Chiller et al., 1971] показали, что получить иммунологическую толерантность у животного можно малыми или большими дозами «чужого» или полисахаридного вещества, вызывающего толерантность (толерогена). Толерантность, полученная после введения малых доз вещества, связана с активацией Т-супрессоров, а вызванная введением больших доз антигена, скорее всего, с ингибацией В-лимфоцитов. В-лимфоциты новорожденных животных очень быстро ингибируются после взаимодействия высокой дозы антигена с иммуноглобулиновыми рецепторами этих лимфоцитов. После формирования «шапочки» (см. с. 000) рецепторы В-лимфоцитов эмбрионов и новорожденных животных в отличие от В-лимфоцитов взрослых особей не способны регенерировать. Можно предположить, что этот механизм получения толерантности распространяется не только на чужие антигены, которые вводятся животному для получения толерантности, но и на собственные [Allison, 1971]. Толерантности, полученную от контакта с большими дозами вещества, практически не удается сорвать. Не встречаются аутоиммунные гемолитические анемии с антителами против групповых антигенов системы АВ0, так как концентрация этих антигенов велика и, по-видимому, эти антигены в эмбриональном периоде ингибировали функцию В-лимфоцитов, ответственных за выработку антител против этих антигенов.

По всей вероятности, возможен срыв иммунологической толерантности лишь тогда, когда она связана с воздействием малых доз толерогена. Pirofsky в 1969 г. предположил, что первым этапом аутоиммунной гемолитической анемии является изменение антигена под влиянием лекарства, вируса, бактерий. Если эти изменения значительные, то могут вырабатываться антитела, но этот процесс не имеет отношения к аутоагрессии. Незначительные изменения в структуре антигена могут привести к срыву толерантности к собственным неизменным антигенам. Вероятно, в некоторых случаях бактериальный антиген имеет сходство с детерминантами антигенов эритроцитов.

Zmijewsky (1971) показал, что иммунизация шимпанзе человеческими эритроцитами приводит к выработке у обезьян антител против собственных эритроцитов.

А. В. Максимов (1983), Playfair, Marschall-Clarke (1973), Cox, Keast (1973) получили сходные данные при иммунизации мышей крысиными эритроцитами. Предварительная тимэктомия у мышей, по данным Playfair, Marschall-Clarke (1973), препятствовала образованию антител к собственным эритроцитам. По всей вероятности, это связано с тем, что Т-лимфоциты реагируют на общие детерминанты антигенов эритроцитов крыс и мышей и активируют В-лимфоциты, способные образовывать антитела против собственных тканей. Возможно, что для такой активации необходимо снижение функции Т-супрессоров.

Снижение функции Т-супрессоров было показано при системной красной волчанке [Abdou et al., 1976; Bresnihan Jasin, 1977], при ювенильном ревматоидном полиартрите [Strelkauskas et al., 1978]. Kirtland с соавт. (1980) изучали механизм возникновения иммунной гемолитической анемии у лиц, принимающих препараты группы метилдопы для лечения гипертонической болезни. Известно, что у 15% лиц, принимающих допегит, появляется положительная прямая проба Кумбса и у 1% — клинические признаки иммунного гемолиза. Раньше предполагали гаптеновую природу гемолиза. Однако в дальнейшем было показано, что под воздействием препаратов метилдопы образуются антитела к собственным антигенам эритроцитов. Kirtland с соавт. (1980) показали, что метилдопа *in vitro* блокирует активность супрессорной функции Т-лимфоцитов здоровых людей, кроме того, оказалась сниженной супрессорная активность лимфоцитов у лиц, принимающих метилдопу. Прием допегита приводит к срыву толерантности не только по отношению к эритроцитам. У лиц, принимающих метилдопу, появляются антитела против тромбоцитов, лейкоагглютинины [Manoharajah et al., 1971], антитела против гепатоцитов [Brouillard, Barrett, 1973]. Kirtland с соавт. (1980) показали, что под влиянием метилдопы в лимфоцитах возрастает концентрация циклической АМФ. Высокая концентрация циклической АМФ может привести к блокаде супрессорной функции лимфоцитов [Ten et al., 1976].

Неясно, что может приводить к нарушению супрессорной функции лимфоцитов при идиопатической форме аутоиммунной гемолитической анемии. Возможно, нарушение в какой-то мере обусловлено генетическим дефектом функции Т-супрессоров. Этот дефект выявлен у мышей некоторых линий, в частности NZB. У этих животных очень высока частота различных аутоиммунных заболеваний. Несомненно, имеется определенная генетическая предрасположенность к иммунным заболеваниям у людей. Так, лишь у небольшого процента лиц, получавших допегит, появляются антиэритроцитные антитела. В пользу генетической предрасположенности к воздействию метилдопы говорит факт, выявленный Kirtland с соавт. (1980). У 62% лиц, получавших допегит и имевших положительную прямую пробу Кумбса, на лимфоцитах выявлялся антиген HLA-B7. Этот антиген встретился лишь у 18% лиц контрольной группы.

В настоящее время имеются данные об обнаружении антилимфоцитарных антител у больных с различными аутоиммунными заболеваниями. Так, Sakane с соавт. (1979) показали, что при системной красной волчанке удается обнаружить антилимфоцитарные антитела, селективно направленные против функции супрессоров. По данным Е. А. Зотикова, А. П. Шпаковой, А. А. Керимова (1983), у 55% здоровых людей выявляются аутолимфоцитотоксины, температурный оптимум которых находится в пределах от 4 до 22°С. Цитотоксическая активность, по данным авторов, невысокая и составляет около 35% мертвых клеток. Эта активность была значительно больше при аутоиммунной гемолитической анемии. Пока не получено достаточно убедительных данных о патогенетической роли этих антител при аутоиммунно-агрессии; кроме того, сразу же возникает вопрос о причинах выработки таких антител при аутоиммунных заболеваниях.

В настоящее время получено много данных об участии в узнавании антигена взаимодействия между идиопатическими антителами и антителами к этим антителам (антииммуноглобулинами). Согласно теории идиопатической сети, сформулированной в 1974 г. Jerne, после взаимодействия антигена с макрофагом включаются В-лимфоциты и Т-лимфоциты-помощники. Это ведет к образованию клона клеток, продуцирующих идиопатические антитела против данного антигена. Т-супрессоры включаются в ответ на выработку антител. На их поверхности имеются рецепторы, реагирующие на идиопатическое антитело. В результате этого включаются соответствующие В-лимфоциты и Т-лимфоциты-помощники, ответственные за выработку антител к антителам (антииммуноглобулинов). Антиидиопатические антитела включают Т-помощники, необходимые для выработки первичных антител. Эти взаимодействия и

норме поддерживают систему в равновесии. Предполагается, что в основе срыва иммунологической толерантности лежит нарушение взаимодействия между выработкой идиотипических и антиидиотипических антител.

Не исключено, что механизм срыва иммунологической толерантности различен при разных формах аутоиммунной гемолитической анемии. Вероятно, срыв иммунологической толерантности в связи с попаданием в организме похожего антигена имеет отношение к аутоиммунным гемолитическим анемиям с тепловыми антителами, где выявляются поликлональные антитела. Возможно, что при холодовых формах аутоиммунной гемолитической анемии, где чаще обнаруживаются моноклональные антитела, механизм срыва иммунологической толерантности другой, может быть, это соматическая мутация. Нередко холодовые формы аутоиммунной гемолитической анемии возникают на фоне хронического лимфолейкоза или лимфосаркомы.

Патогенез. Различие в клинической картине между различными формами аутоиммунной гемолитической анемии определяется, с одной стороны, характером антител, с другой — антигеном, против которого направлены эти антитела. От антигена зависит гибель эритроцитов периферической крови или эритрокариоцитов костного мозга. Различна специфичность, т. е. антигенная направленность, при различных формах аутоиммунных гемолитических анемий с периферическим разрушением эритроцитов (см. с. 106).

Полные холодовые агглютинины вызывают агглютинацию эритроцитов как *in vivo*, так и *in vitro* при понижении температуры. На холоде происходит склеивание эритроцитов в участках тела с наиболее низкой температурой, в капиллярах пальцев рук и ног. Возникает синдром Рейно.

Неполные тепловые агглютинины в отличие от полных фиксируются на эритроцитах, не вызывая их агглютинации. Они нарушают активность клеточных ферментов, изменяют проницаемость мембраны эритроцитов для ионов натрия. Однако самое основное: к Fc-фрагменту антител, связавшихся с антигеном эритроцитов, в селезенке и реже в печени фиксируются макрофаги, которые отщепляют от клеток часть мембраны. Эритроциты уменьшаются в размерах, появляются микросфероцитозы. Часть эритроцитов полностью уничтожается макрофагами. Определенное участие в их гибели может принимать и комплемент, лизирующий эритроциты внутри сосудистого русла. Роль комплемента в уничтожении эритроцитов особенно велика при гемолизинных формах гемолитических анемий, связанных с наличием как тепловых, так и двухфазных гемолизинов. При этих формах основное место занимает внутрисосудистый гемолиз, хотя, по всей вероятности, определенное значение и при них имеет повышенный фагоцитоз эритроцитов в селезенке и печени.

Аутоиммунные гемолитические анемии против антигенов эритроцитов периферической крови

Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами

Клиническая картина одинакова при обеих — идиопатической и симптоматической — формах. Начало болезни может быть различным, даже острым. Внезапно появляются резкая слабость, иногда боли в пояснице, боли в области сердца, одышка, сердцебиение, часто повышается температура. Очень быстро развивается желтуха, которая часто служит основанием для неправильного диагноза инфекционного гепатита.

Постепенное начало заболевания знаменуют его предшественники — артралгия, боли в животе, субфебрильная температура. Ю. И. Лорие отмечает, что в этих случаях «больные более бледны, чем желтушные». Нередко бо-

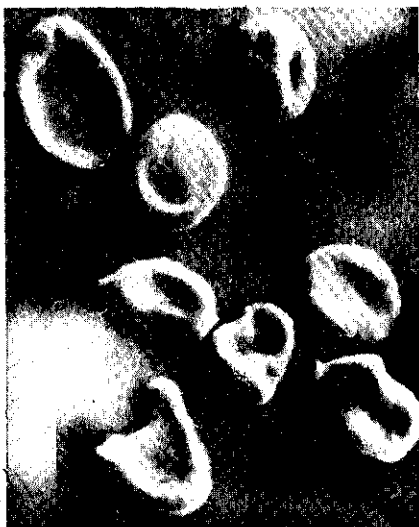


Рис. 159. Сканограмма эритроцитов при тяжелой форме аутоиммунной гемолитической анемии. Ув. 3000 (по А. А. Можиной).

лезнь развивается исподволь. Больные чувствуют себя удовлетворительно. Нет одышки и сердцебиения, иногда несмотря на выраженную анемизацию, что связано с постепенной адаптацией больного к анемической гипоксии. По нашим данным [Идельсон Л. И. и др., 1982], острое и постепенное начало болезни наблюдалось приблизительно у одинакового числа больных.

Среди основных признаков болезни можно выделить общие симптомы анемии (бледность, головокружение, одышка, увеличение сердца, систолический шум на верхушке и в пятой точке, тахикардия) и признаки, характерные для гемолитической анемии (желтуха, увеличение печени и селезенки). Увеличение селезенки удается установить у $\frac{2}{3}$ больных аутоиммунной гемолитической анемией, она увеличивается сильнее при хроническом течении заболевания. У 58% больных увеличена печень [Мансурова Н. К., 1982].

Картина крови. При острых гемолитических кризах гемоглобин падает до исключительно низких цифр (ниже 50 г/л). Однако в большинстве случаев содержание гемоглобина снижается не резко (до 60—70 г/л). У ряда больных хронической аутоиммунной гемолитической анемией наблюдается небольшое снижение гемоглобина (до 90 г/л). Анемия чаще нормохромная или умеренно гиперхромная. Содержание ретикулоцитов повышено у большей части больных. У некоторых из них содержание ретикулоцитов повышается до очень больших цифр (до 87%), у большинства ретикулоцитов выражен меньше (2—10%). Так, по нашим данным, ретикулоцитов больше 30% лишь у 13% больных. У больных с симптомическими формами болезни содержание ретикулоцитов ниже, чем при идиопатической форме. Иногда при тяжелом обострении болезни содержание ретикулоцитов снижается до 0,1—0,3%. Duke, Young (1938) считали, что для приобретенных гемолитических анемий в отличие от наследственных форм характерна макроцитарная форма эритроцитов. Однако Dameshek, Schwartz (1939) считают микросфероцитоз более типичным для данной формы болезни. Действительно, иногда при аутоиммунной гемолитической анемии наблюдается макроцитоз, но все же чаще обнаруживается микросфероцитоз. Количество микросфероцитов бывает таким же, как и при наследственном микросфероцитозе. Этот симптом не патогномоничен. При тяжелом течении болезни обнаруживаются фрагментированные, разрушенные эритроциты (рис. 159).

В костном мозге в большинстве случаев гиперплазирован красный росток, но иногда количество эритрокариоцитов уменьшается. Вероятно, эти кризы связаны с очень большим количеством антител, вследствие чего разрушаются не только эритроциты периферической крови, но и эритрокариоциты. Нельзя исключить, что в патогенезе таких кризов, так же как при микросфероцитозе и серповидноклеточной анемии, участвует инфицирование парвовирусом.

Количество лейкоцитов зависит от заболевания, которое лежит в основе аутоиммунного гемолиза. При идиопатической форме аутоиммунной гемолитической анемии наблюдается значительное колебание количества лейкоцитов: при острых формах болезни до $50-70 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом до промиелоцитов, при хронических формах оно повышается незначительно или остается в пределах нормы. Иногда наблюдается выраженная лейкопения.

Количество тромбоцитов у большинства больных нормальное или несколько снижается. Однако возможно сочетание аутоиммунной гемолитической анемии с выраженной аутоиммунной тромбоцитопенией или одновременное аутоиммунное поражение всех трех ростков. В одних случаях аутоиммунная гемолитическая анемия начинается одновременно с аутоиммунной тромбоцитопенией, в других — тромбоцитопения присоединяется спустя несколько месяцев или лет. У некоторых больных в начале болезни выявляется тромбоцитопения, а через определенное время развивается анемия, и тромбоцитопения может уже не быть. Следовательно, нет серьезных оснований для выделения болезни или синдрома Фишера—Эванса с сочетанием аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении.

Осмотическая резистентность при аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми агглютинами в большинстве случаев снижена. Существует параллелизм между микросфероцитозом и изменением осмотической резистентности. По данным Dacie (1967), изменение осмотической резистентности особенно выражено после суточной инкубации эритроцитов.

Кислотоустойчивость эритроцитов повышается, как правило, параллельно выраженности гемолиза и гиперретикулоцитоза. Максимум смещается в сторону стойких клеток до 6-й, 7-й или 8-й минуты гемолиза, высота остается нормальной. Левая ветвь кривой становится более пологой, чем в норме. Общее время гемолиза остается нормальным или незначительно увеличивается [Бриллиант М. Д., 1964].

Содержание билирубина при аутоиммунной гемолитической анемии чаще повышено. По нашим данным [Идельсон Л. И., Мансурова Н. К., 1982], содержание билирубина повышается у 68% больных. Чаще всего это повышение сравнительно небольшое — от 25 до 45 мкмоль/л, хотя у отдельных больных оно достигает 60 мкмоль/л. У больных с идиопатической формой аутоиммунного гемолиза повышение билирубина наблюдается чаще, чем при симптоматической форме. Увеличение билирубина идет главным образом за счет непрямого, не связанного с глюкуроновой кислотой. Следует отметить, что нормальное содержание билирубина не исключает аутоиммунной гемолитической анемии. Увеличение содержания прямого или связанного с глюкуроновой кислотой билирубина должно наводить на мысль о сопутствующем гепатите или об обтурации.

В моче иногда увеличено содержание уробилина, однако это увеличение нестойкое и не указывает на гемолитическую анемию. В кале больных, как правило, обнаруживается значительное количество стеркобилина.

Содержание гемоглобина плазмы может быть увеличено за счет имеющегося у этих больных небольшого внутрисосудистого гемолиза, однако чаще оно нормальное. Иногда при аутоиммунной гемолитической анемии неполными тепловыми агглютинами наблюдается выраженная гемоглинурия, изредка — гемоглобинурия. У больных нередко выявляются изменения в составе белковых фракций, увеличение СОЭ.

У ряда больных увеличено содержание глобулинов, чаще за счет иммуноглобулиновой фракции. В отдельных редких случаях при аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинами обнаруживается однородная фракция при электрофорезе — М-градиент. Иногда при аутоиммунном гемолизе бывает положительная реакция Вассермана.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолизинами

Эта форма аутоиммунной гемолитической анемии может начаться так же остро, как агглютининовая форма, но чаще начало спокойное, мягкое. Содержание гемоглобина снижается до 40—60 г/л. Больной может быть слегка желтушен, хотя при данной форме желтуха меньше, чем при агглютининовых формах анемии. Селезенка увеличена у 43% больных, но, как правило, немного. Почти у половины больных увеличена печень. Характерной особенностью гемолизиновой формы аутоиммунной гемолитической анемии является выделение черной мочи. В этот период в моче обнаруживается большое количество белка, проба Грегерсена (с мочой!!) положительная. Гемоглобинурия наблюдается сравнительно редко и не у всех больных гемолизиновой формой аутоиммунной гемолитической анемии, но у ряда больных постоянно обнаруживается гемосидерин. Уровень билирубина бывает либо нормальным, либо незначительно повышенным.

Иногда гемолизиновая форма болезни осложняется тромбозами периферических вен. Возможны приступы болей в животе, связанные с тромбозами мелких мезентериальных сосудов.

Картина крови в основном такая же, как и при агглютининовых формах аутоиммунной гемолитической анемии. Нередко в крови обнаруживается большое количество микросфероцитов. Количество лейкоцитов у большинства больных повышено, нередко бывает сдвиг в лейкоцитарной формуле до миелоцитов. Количество тромбоцитов нормальное.

Дифференциальную диагностику при гемолизиновой форме аутоиммунной гемолитической анемии проводят прежде всего с болезнью Маркиафавы—Микели. Ниже представлены клинические и лабораторные дифференциально-диагностические признаки (см. с. 126).

Аутоиммунная гемолитическая анемия с полными холодовыми агглютинидами

Клиническая картина. Начало болезни постепенное. Больные жалуются на слабость, недомогание, понижение работоспособности, непереносимость холода. Большинство больных после воздействия холода отмечают посинение, а затем побеление пальцев рук, ног, а также ушей, кончика носа. Появляется резкая боль в конечностях. После длительного пребывания на холоде возможна гангрена пальцев. Синдром Рейно не является обязательным признаком болезни, у некоторых больных после охлаждения появляется крапивница. Могут быть увеличены печень и селезенка.

Картина крови. Уровень гемоглобина у большинства больных колеблется в пределах от 80 до 100 г/л, но возможен и более низкий. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов обычно не снижается.

Холодовая форма аутоиммунной гемолитической анемии отличается аутоагглютинацией эритроцитов. Она наблюдается сразу, во время взятия крови, и нередко мешает определению количества эритроцитов, СОЭ. Часто бывает аутоагглютинация в мазке. Если кровь хранится при комнатной температуре, а тем более в холодильнике, эритроциты агглютинируют в пробирке. Эта агглютинация обратима и полностью исчезает при подогревании. Содержание билирубина нормальное или незначительно повышено. При исследовании белковых фракций крови у ряда больных обнаруживается отдельная фракция белка (М-градиент), которая и представляет собой холодовые антитела.

В моче у некоторых больных находят белок (свободный гемоглобин). Однако гемоглобинурию нельзя считать частым симптомом болезни.

Диагностика. Сочетание умеренной анемии с признаками повышенного гемолиза, резкое ускорение СОЭ, синдром Рейно, изменения в белковых фракциях крови, невозможность определения группы крови и подсчета эритроцитов заставляют заподозрить холодовую гемоглобинуновую болезнь и исследовать полные холодовые агглютинины.

Течение болезни хроническое. Клинические проявления более выражены зимой и иногда почти полностью отсутствуют летом. У большинства больных кризов не бывает. Выздоровления от идиопатической формы практически не наступает, но заболевание крайне редко заканчивается смертью. Иногда холоддовая форма иммунной гемолитической анемии наблюдается как эпизод при заболевании вирусными инфекциями (грипп, инфекционный мононуклеоз) или сразу после снижения температуры при такой инфекции. В этих случаях также могут появиться клинические признаки болезни (синдром Рейно, увеличение селезенки, снижение гемоглобина, резкое увеличение СОЭ, невозможность определения группы крови), однако все эти явления проходят полностью через 1—2 мес. Это говорит о гетероиммунной, а не об аутоиммунной форме.

Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия

Это самая редкая форма аутоиммунной гемолитической анемии. Болезнь проявляется приступами озноба, лихорадкой, болями в животе, тошнотой, рвотой и появлением черной мочи через несколько часов после переохлаждения. Иногда, так же как и при холодовой агглютининовой болезни, выражен синдром Рейно. Вскоре после охлаждения бывает продромальный период: боль в спине и в ногах, головная боль, недомогание, затем появляется озноб и в различные промежутки времени (от нескольких минут до нескольких часов) — черная моча. Температура держится несколько часов. Черная моча может выделяться 1—2 дня. В период криза иногда увеличивается селезенка, появляется желтушность.

Содержание гемоглобина при пароксизмальной холоддовой гемоглобинурии вне криза бывает нормальным. В зимнее время при частых кризах содержание гемоглобина может падать до 70—80 г/л с подъемом содержания ретикулоцитов и раздражением красного ростка костного мозга.

В период криза иногда снижается количество лейкоцитов, изредка бывает небольшая тромбоцитопения, в моче обнаруживается большое количество белка, положительная проба Грегерсена на скрытую кровь. После криза иногда ненадолго остается гемосидеринурия.

Единственной причиной, вызывающей пароксизмальную холоддовую гемоглобинурию, раньше считали сифилис. Однако в настоящее время показано, что только часть больных с этой формой анемии больны сифилисом. У большинства больных с острой формой пароксизмальной холоддовой гемоглобинурии причиной болезни является вирусная инфекция, но в этих случаях скорее бывает гетероиммунная, а не аутоиммунная форма аутоиммунной гемолитической анемии.

Диагностика. Аутоиммунные гемолитические анемии — гетерогенная группа болезней; общим признаком служит анемия с признаками повышенного разрушения эритроцитов, возникающая чаще не с раннего детства, без признаков наследственной патологии. Наиболее важна быстрая диагностика аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами, которая иногда требует немедленной помощи. Быстро развивающаяся анемия с повышением температуры до 38—39°C, пожелтением склер или появлением темной мочи, увеличением СОЭ прежде всего заставляют исключить аутоиммунную гемолитическую анемию. Чаще при этом обнаруживается повышение содержания билирубина, ретикулоцитов. Иногда

выявляется увеличение селезенки и печени. Нередко таких больных ошибочно направляют в инфекционные больницы с подозрением на острый гепатит. Там обнаруживают выраженную анемию и лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и ошибочно предполагают острый или хронический лейкоз, но в костном мозге не находят бластных клеток и обнаруживают раздражение красного ростка. Такая клиническая картина бывает не всегда. Иногда отсутствуют гипербилирубинемия, спленомегалия. Моча может быть красной, с повышенным содержанием белка, что дает основание врачу предположить острый гломерулонефрит. Однако отсутствие в красной моче эритроцитов и положительная реакция мочи на скрытую кровь заставляют заподозрить гемолитическую форму аутоиммунной гемолитической анемии или болезнь Маркиафавы — Микели.

Спокойно протекающие формы аутоиммунной гемолитической анемии, не дающие тяжелых гемолитических кризов, возможны при наличии как неполных тепловых, так и полных холодовых агглютининов. Умеренная анемия, резкое увеличение СОЭ склоняют к мысли об онкологическом заболевании. Безуспешно ищут опухоли почек, желудочно-кишечного тракта, гениталий. Однако исследование содержания ретикулоцитов, билирубина, выявление увеличенной селезенки указывают на одну из форм аутоиммунного гемолiza. Необходимо уточнить, как больной переносит холод. Синдром Рейно, невозможность определения группы крови, агглютинация эритроцитов при подсчете, М-градиент при исследовании белковых фракций, уменьшение СОЭ при постановке пробы при 37°C дают основание заподозрить аутоиммунную гемолитическую анемию с полными холодовыми агглютинидами.

Нередко возникают трудности в уточнении характера гемолитической анемии. Острые гемолитические кризы возникают иногда у лиц с дефицитом активности Г-6-ФД после приема лекарств. Если криз возникает повторно после приема каких-то лекарств, то дефицит активности Г-6-ФД очень вероятно.

Микросфероциты в мазках дают основание предполагать наследственный микросфероцитоз. Однако отсутствие такой же болезни у родственников, появление в первый раз гемолитической анемии среди полного здоровья, увеличение СОЭ, сочетание гемолитической анемии с тромбоцитопенией делают более вероятной аутоиммунную гемолитическую анемию. Этот диагноз можно подтвердить лишь при помощи специальных методов.

Серологическая диагностика

Серологическая диагностика аутоиммунных гемолитических анемий с неполными тепловыми агглютинидами. Диагноз аутоиммунных гемолитических анемий подтверждается положительной прямой пробой Кумбса, которая помогает, как правило, выявить неполные антитела, фиксированные на поверхности эритроцитов.

Раньше предполагалось, что неполные антитела имеют одну валентность и поэтому не могут объединить два эритроцита. В настоящее время известно, что неполные тепловые агглютинины, фиксированные на эритроцитах, имеют две валентности. Отсутствие агглютинации эритроцитов в солевой среде объясняют существованием ионного облака вокруг эритроцита и так называемым z-потенциалом. Отталкивание отрицательно заряженных эритроцитов противодействует незначительному притяжению эритроцитов, вызываемому неполными антителами, и в большинстве случаев неполные тепловые антитела не приводят к аутоагглютинации. Иногда в тяжелых случаях наблюдается аутоагглютинация у больных с тепловыми

антителами. Это может привести к ошибке при определении группы крови. Прибавление к эритроцитам белка (альбумин, желатин) ведет к расщиванию ионного облака и агглютинации эритроцитов, на которых фиксированы антитела. Как известно, на этом основано определение резус-принадлежности. Иногда прибавление раствора желатина ведет к агглютинации эритроцитов, на которых фиксированы аутоиммунные антитела. Однако, пользоваться желатиновым методом для выявления антител не рекомендуется, так как можно выявить лишь небольшую часть больных аутоиммунной гемолитической анемией. Тем не менее недооценка этого феномена нередко ведет к определению ложноположительной резус-принадлежности.

Фиксированные на эритроцитах неполные антитела обычно определяют прямой антиглобулиновой пробой. Антисыыворотка, полученная путем иммунизации кроликов γ -глобулином сыворотки человека, не вызывает агглютинации отмытых нормальных эритроцитов. Присоединение антиглобулиновой сыворотки к эритроцитам, содержащим на своей поверхности неполные антитела, ведет к укрупнению белковых молекул и в конечном итоге к агглютинации клеток.

Положительная прямая проба Кумбса наблюдается в большинстве случаев аутоиммунной гемолитической анемии.

Следует помнить, что отрицательная проба Кумбса не исключает аутоиммунную гемолитическую анемию [Дульцин М. С., 1963; Лорие Ю. И., 1967; Evans, Weiser, 1975; Gilleland et al., 1971; Leddy, 1971]. Отрицательная проба возможна в период наибольшей остроты заболевания в связи с разрушением всех эритроцитов, на которых фиксировано достаточно большое количество антител. У нескольких больных мы обнаружили отрицательную пробу Кумбса при резком обострении гемолиза и резко положительную — на фоне массивной глюкокортикостероидной терапии. Отрицательная проба Кумбса может быть следствием недостаточного количества антител при мягком хроническом течении заболевания. Gilleland с соавт. (1971) разработали метод, позволяющий приблизительно определить количество IgG, фиксированного на эритроцитах. Авторы показали, что проба Кумбса оказывается положительной тогда, когда на поверхности одного эритроцита содержится не менее 500 молекул IgG. Они наблюдали 8 больных с отрицательной пробой Кумбса, у которых удалось элюировать антитела с большого количества эритроцитов и при помощи непрямой пробы Кумбса доказать, что эти антитела относятся к классу IgG.

Чувствительность пробы Кумбса удается повысить методом агрегат-гемагглютинации [Оловников А. И. и др., 1974; Идельсон Л. И. и др., 1974; Койфман М. М., 1975]. В предлагаемом методе используются так называемые тест-эритроциты, к поверхности которых ковалентно «пришиты» с помощью глутаральдегида агрегированные глутаральдегидом белки иммунной сыворотки какого-либо животного, например козы, в том числе антитела, специфически связывающиеся с γ -глобулином животного другого вида (например, кролика). После инкубации исследуемых эритроцитов с антиглобулиновой сывороткой кролика кроличьи антитела связываются с аутоантителами, находящимися на поверхности клеток. Если аутоантител много, то наступает агглютинация эритроцитов. В этих случаях говорят о положительной прямой пробе Кумбса. Если антител мало, то агглютинация не происходит. В этих случаях эритроциты отмывают от избытка кроличьей сыворотки и прибавляют к ним суспензию тест-эритроцитов, склеивающихся с эритроцитами больного, на поверхности которых содержится кроличий γ -глобулин. Наступает агглютинация эритроцитов (рис. 160).

Антитела при аутоиммунной гемолитической анемии выявляются при помощи прямой пробы Кумбса у 65% больных, у большинства больных

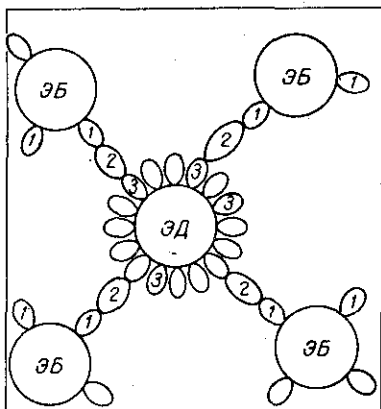


Рис. 160. Схема агрегат-гематглютинационной пробы.

ЭД — эритроциты больного; ЭБ — эритроциты донора; 1 — аутоантитела на поверхности ЭБ; 2 — антитела кролика против иммуноглобулинов человека; 3 — агрегированные антитела барана против иммуноглобулина кролика.

татам. При исследовании всегда следует иметь свежие донорские эритроциты для отрицательного контроля и хотя бы 1 раз в месяц проверять качество антисыворотки по положительному контролю (донорские резус-положительные эритроциты, сенсibilизированные малым количеством антирезусных антител).

У большинства больных антитела относятся к классу IgG. В редких случаях при помощи агрегат-гематглютинационной пробы на поверхности эритроцитов выявляется IgA. Аутоиммунные гемолитические анемии, антитела при которых принадлежат к классу A иммуноглобулинов, встречаются очень редко. Они были описаны Engelfriet с соавт. (1968), Stratton с соавт. (1972).

Непрямая проба Кумбса не имеет значения в диагностике аутоиммунной гемолитической анемии. При постановке непрямой пробы Кумбса эритроциты донора инкубируют с сывороткой больного, отмывают их, а затем при помощи антиглобулиновой сыворотки определяют, имеются ли на поверхности донорских эритроцитов неполные тепловые антитела. Антитела в сыворотке больного могут быть как аутоантителами, так и изоантителами. Говорить об аутоантителах можно лишь тогда, когда они направлены против того же антигена, против которого направлены антитела, обнаруженные на поверхности эритроцитов больного.

Диагностика аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми гемолизинами основана на определении этих тепловых гемолизин в сыворотке больных. Прямая проба Кумбса часто оказывается отрицательной. Сыворотка больного в слабнокислой среде вызывает гемолиз эритроцитов донора в присутствии комплемента. Положительная сахарозная проба, которая считается характерной для болезни Маркиафавы — Микели, может быть положительной и при гемолизинной форме аутоиммунной гемолитической анемии. Сахарозная проба основана на разрушении эритроцитов комплементом. В классическом варианте этой пробы к эритроци-

с отрицательной прямой пробой Кумбса их можно установить при помощи агрегат-гематглютинационной пробы.

Положительная прямая проба Кумбса, так же, как и, по-видимому, агрегат-гематглютинационная проба, не является обязательным показателем аутоиммунной гемолитической анемии. Прежде всего это касается фиксации на эритроцитах белков, не относящихся к классу иммуноглобулинов. Такое явление наблюдается иногда при свинцовом отравлении, а также, по данным Е. А. Зотикова (1962), при выраженном ретикулоцитозе за счет фиксации трансферрина. У людей, в отличие от мышей, такое явление практически установить не удается [Амирханян Е. С., 1973].

Как ложноположительная, так и ложноотрицательная проба Кумбса, а тем более агрегат-гематглютинационная, может быть следствием плохого качества антисыворотки. Недостаточная сорбция гетероантител приводит к ложноположительным результатам, а малый титр антител — к ложноотрицательным резуль-

там больного прибавляют свежую сыворотку одногруппного донора и раствор сахарозы в кислом буфере. При болезни Маркиафавы — Микели комплемент в присутствии сахарозы разрушает эритроциты с патологически измененной мембраной. При гемолизиновой форме аутоиммунной гемолитической анемии разрушение клеток связано не с мембранным дефектом, а с присутствием на поверхности эритроцитов аутоантител. Сахарозную пробу можно поставить в 2 дополнительных вариантах: сыворотку больного смешивают с эритроцитами донора и определяют, приводит ли это к гемолизу в присутствии сахарозы (второй вариант). Можно также инкубировать сыворотку больного с собственными эритроцитами (третий вариант). При болезни Маркиафавы — Микели оказывается положительным прямой, главный, вариант пробы и отрицательным — второй вариант, третий вариант пробы оказывается положительным, но гемолиз выражен слабее, чем в первом варианте. При гемолизиновой форме аутоиммунной, гемолитической анемии наиболее резкий гемолиз наблюдается в третьем варианте пробы, так как в сыворотке больного имеются антитела, которые лучше всего фиксируются к поверхности собственных эритроцитов. Гемолиз выражен меньше при постановке первого, прямого, варианта пробы и бывает, хотя и не всегда, во втором (перекрестном) варианте пробы. Нередко оказывается положительной агрегат-гемагглютинационная проба.

Диагностика холодовой гемагглютининовой болезни основана на определении в сыворотке титра полных холодовых антител. Для этого кровь больного берут в теплую, сухую пробирку и тотчас помещают ее в термостат при 37°C. После ретракции сгустка сыворотку отделяют и готовят последовательные ее разведения, кратные двум. Затем в пробы вносят суспензию отмытых донорских эритроцитов и инкубируют их при различной температуре (4, 20 и 37°C). Нормальная сыворотка при температуре 4°C может вызвать агглютинацию донорских эритроцитов в разведении, не превышающем 1:4. При наличии в сыворотке патологических холодовых антител их титр оказывается очень высоким. Агглютинация происходит при разведении сыворотки больного во много тысяч раз. Легкие формы болезни обуславливают агглютинацию в большом титре лишь при низких температурах, тогда как при температуре 20°C и тем более 37°C агглютинация не происходит. При тех же формах болезни, но с более тяжелой клинической картиной агглютинация может происходить и при 20°C. Для усиления чувствительности реакции целесообразно обрабатывать эритроциты донора протеолитическим ферментом, например папаином.

Доказано, что холодовые антитела относятся к классу IgM. При электрофорезе на бумаге в большинстве случаев обнаруживается такой М-градиент, какой бывает при болезни Вальденстрема. Есть несколько описаний аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми антителами, относящимися к классу IgA [Roelke, 1974].

Двухфазные гемолизины, описанные Donath и Landsteiner (1904), характерны для пароксизмальной холодовой гемоглобинурии. Они относятся к классу IgG. При первой фазе, когда сыворотку больного с эритроцитами донора или больного помещают в холодильник, гемолизины фиксируются на поверхности эритроцитов. Затем эритроциты помещают в термостат, где при второй фазе происходит их гемолиз. Иногда при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии бывает положительная прямая проба Кумбса из-за присутствия на поверхности эритроцитов антител IgG класса. Нередко на поверхности клеток выявляют компоненты комплемента. У разных больных требуется разная степень охлаждения в первую фазу реакции — от 25 до 0°C. Те формы болезни, при которых требуется в первую фазу меньшее охлаждение, протекают более тяжело. Вторая фаза реакции идет лучше всего при температуре 32°C в нейтральной среде.

Специфичность антител. При различных формах аутоиммунной гемолитической анемии антитела направлены против различных антигенов. Так, при аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами антитела направлены в большинстве случаев против антигена, относящегося к системе резус. Однако этот антиген не относится к обычным антигенам системы резус (Cc, Dd, Ee). Он имеется почти у всех людей независимо от их резус-принадлежности и связан с участком мембраны эритроцитов, на котором прикреплены антигены системы резус. В мире обнаружено лишь несколько человек без этого антигена (Rh_{null}). При аутоиммунной гемолитической анемии, связанной с полными холодовыми агглютинидами, в большинстве случаев обнаруживаются антитела против антигенов системы I_i . Антиген I есть у взрослых людей и в очень малом количестве у новорожденных; антиген i есть у новорожденных и в очень малом количестве у взрослых людей. При пароксизмальной холодовой гемоглобинурии антитела направлены к антигену p . Изучение специфичности антител часто помогает поставить правильный диагноз, рекомендовать терапию и иногда определить прогноз болезни.

Это касается, например, аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми агглютинидами. Если антитела направлены против антигена I , то заболевание намного тяжелее, чем тогда, когда антитела направлены против антигена i . Антигена I много на эритроцитах взрослых людей, а антигена i мало, и агглютинабельность эритроцитов при наличии антител к антигену i небольшая. Несмотря на резко увеличенную СОЭ (до 70—80 мм/ч) и высокий титр антител, прогноз при такой специфичности хороший. Pruzanski (1982) показал, что определение специфичности холодовых агглютининов может помочь в диагностике основного заболевания, которое осложнилось холодовой формой аутоиммунной гемолитической анемии. Так, при идиопатической форме холодовой гемагглютинации антитела чаще направлены против антигена I , тогда как при лимфосаркомах и макроглобулинемии антитела направлены против антигена i . Эти антитела различаются не только по специфичности, но и по структуре. Так, антитела при идиопатической форме болезни чаще имеют легкие цепи κ , а при лимфосаркоме — цепи λ . При инфекциях антитела чаще всего поликлональны, имеют оба типа легких цепей и направлены против антигена i . Было показано, что холодовые антитела реагируют не только с эритроцитами, но и с лимфоцитами. Антитела, направленные против антигена i , реагируют преимущественно с В-лимфоцитами, а антитела, направленные против антигена i , — с Т-лимфоцитами, хотя небольшое количество антигена i имеется и на В-лимфоцитах, а антиген I — на Т-лимфоцитах.

В части случаев аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми агглютинидами, по данным Roelke (1974), антитела направлены против так называемого P_r , разрушающегося папаином и нейраминидазой. В этих случаях антитела чаще относятся к классу IgA .

Лечение

Лечение аутоиммунных гемолитических анемий с неполными тепловыми агглютинидами зависит от формы и стадии процесса. Нередко возникает необходимость в ургентной терапии, и от правильности выбранной врачом тактики зависят жизнь и трудоспособность больного.

Наиболее остро протекают аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютинидами. Прогноз этих форм анемии был очень плохим до применения глюкокортикостероидов.

Основными свойствами для купирования гемолитического криза при

тепловых формах аутоиммунной гемолитической анемии являются глюкокортикостероидные гормоны.

В 1944 г. Dougherty с соавт. установили лимфолитическое действие гормонов, выделенных из гипофиза и коры надпочечников.

Dameshek с соавт. впервые применили АКТГ у 5 больных аутоиммунной гемолитической анемией и у 4 получили ремиссию. С того времени появилось множество сообщений об эффективности глюкокортикостероидных гормонов при аутоиммунной гемолитической анемии [Лорие Ю. И., 1963; Идельсон Л. И. и др., 1975; Dameshek, Komninos, 1956; Horster, 1961; Dacie, 1964; Pirofsky, 1969; Murphy, Lo Buglio, 1976].

Несмотря на 30-летний опыт применения глюкокортикостероидных гормонов, нет полной ясности в их действии при аутоиммунном конфликте. Известны по крайней мере 3 различных способа воздействия на гемолитический криз при аутоиммунных гемолитических анемиях: лимфолитическое действие, в результате чего снижается продукция антител; снижение сродства между антителами и антигенами, против которых они направлены; снижение функциональной активности макрофагов по захвату эритроцитов, на которых фиксированы антитела.

Доза преднизолона в начале заболевания зависит от остроты процесса. В некоторых случаях острый гемолитический криз можно купировать назначением преднизолона по 50—60 мг/сут. Однако в ряде случаев эта доза оказывается недостаточной и ее увеличивают до 80, 100 и даже 150 мг/сут. Следует подчеркнуть, что если преднизолон вводится внутримышечно, то его доза должна быть вдвое, а при введении внутривенно — вчетверо больше, чем при приеме внутрь.

Первыми признаками достаточности дозы преднизолона являются снижение температуры, уменьшение общей слабости, прекращение падения гемоглобина. Только на 3—4-й день от начала лечения гемоглобин начинает подниматься, уменьшается желтуха. По нашим данным [Идельсон Л. И., Мансурова Н. К., 1981], общая эффективность преднизолона для купирования гемолитического криза в начале болезни составляет 97,5%. Дозу преднизолона начинают снижать сразу после нормализации или значительного улучшения показателей крови, ее уменьшают медленно, под контролем анализов крови. Большие дозы преднизолона можно снижать более решительно, по 2,5—5 мг в день. В дальнейшем, когда больной получает небольшие дозы (30 мг/сут и менее), их снижают уже значительно медленнее (по 2,5 мг за 3—5 дней), а при совсем малых дозах — еще более медленно (по $\frac{1}{4}$ таблетки за 10—15 дней).

Если аутоиммунная гемолитическая анемия проявляется впервые не острым гемолитическим кризом, а умеренной анемией (70—80 г/л) с удовлетворительным общим состоянием больного, то можно применить преднизолон в дозе 25—40 мг/сут.

У небольшой части больных (3,8%) однократное применение преднизолона приводит к выздоровлению с полной и стойкой нормализацией показателей крови и отрицательной пробой Кумбса и агрегат-гемагглютинационной пробой. У 7,3% больных удается получить ремиссию, при которой состояние хорошее, гематологические показатели нормальные, но проба Кумбса или агрегат-гемагглютинационная проба положительная.

Почти у половины больных лечение преднизолоном дает временный эффект, снижение дозы или отмена лекарства приводит к рецидиву заболевания. Приблизительно у половины этих больных возникает обострение при снижении дозы преднизолона до 15—20 мг, у половины наступает рецидив через несколько недель после полной отмены препарата. Повторное назначение преднизолона у тех же больных в большинстве случаев приводит к нормализации уровня гемоглобина, однако нередко при этом

приходится прибегать к более высоким дозам глюкокортикостероидных гормонов, чем в первый раз. Эти больные вынуждены долго принимать преднизолон, а это влечет за собой ряд осложнений (синдром Кушинга, стероидный диабет, стероидные язвы, повышение артериального давления и др.).

При тяжелых обострениях аутоиммунной гемолитической анемии больные нередко нуждаются в трансфузионной терапии. Без жизненных показаний для гемотрансфузий лучше от них воздержаться, при таких показаниях (сопорозное состояние, сильная одышка, быстрое падение гемоглобина до 30—40 г/л) эритроцитную массу нужно специально подобрать для больного, лучше по непрямой пробе Кумбса. Переливание эритроцитной массы и особенно цельной крови без индивидуального подбора опасно. Если невозможен срочный подбор по непрямой пробе Кумбса, то надо провести хотя бы желатиновую пробу, применяемую для определения резус-принадлежности, в которой используются эритроциты донора и сыворотка больного (1 капля эритроцитов донора, 2 капли сыворотки больного, 4 капли 10% раствора желатина помещают в пробирку и инкубируют 30 мин при 48°C; после этого добавляют 5 мл изотонического раствора хлорида натрия; агглютинацию эритроцитов оценивают визуально непосредственно или под микроскопом).

Надо помнить, что трансфузии эритроцитов не являются методом лечения аутоиммунной гемолитической анемии. Это лишь вынужденная мера в отдельных, сравнительно редких, случаях. После улучшения общего состояния больного трансфузии производить не следует.

Если стероидная терапия дает временный или неполный эффект, то возникает вопрос о спленэктомии и применении иммунодепрессантных препаратов.

Спленэктомия при аутоиммунных гемолитических анемиях проводилась еще в начале XX века [Micheli, 1911; Antonolli, 1913].

В 1943 г. Dameshek сообщил о положительном эффекте спленэктомии у 10 из 18 оперированных больных. По данным Dacie, из 13 оперированных больных хороший эффект был получен у 8. Эффективность спленэктомии при идиопатической форме аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами колеблется, по данным различных авторов, от 25 до 86%; это объясняется различиями контингента больных. По данным Д. М. Гроздова (1976), у 75% больных аутоиммунной гемолитической анемией получено значительное улучшение. По нашим данным [Идельсон Л. И., Мансурова Н. К., Ильин Г. П. и др., 1978], эффективность спленэктомии у больных аутоиммунной гемолитической анемией высокая. У 64,6% больных достигнута полная ремиссия, при которой не было рецидивов, и лишь положительные пробы на антитела не позволяли считать этих больных выздоровевшими. У 20,9% было значительное улучшение, частота кризов уменьшилась, для купирования кризов требовалась гораздо меньшая доза преднизолона.

Назначение больших доз преднизолона в день операции и в ближайший период после нее способствовало значительному снижению послеоперационной смертности и собственно более широкому использованию спленэктомии при аутоиммунной гемолитической анемии. Считается, что показания к спленэктомии можно установить после определения места секвестрации эритроцитов. Действительно, когда разрушение эритроцитов происходит преимущественно в селезенке, имеется много шансов на хороший результат спленэктомии. Однако и тогда, когда эритроциты разрушаются и в печени, и даже в сосудах при тепловых гемолизинных формах, можно рассчитывать на успех спленэктомии, хотя несколько меньший и более отсроченный. Успех в этих случаях связан скорее всего с участием селезенки в выработ-

ке антител и в процессе фрагментации мембраны эритроцитов, их превращения в микросфероциты.

Наибольшую опасность в послеоперационном периоде представляют тромботические осложнения. Из 6 наших больных, умерших в послеоперационном периоде, у 5 диагностирован тромбоз легочных или мезентериальных сосудов, а 1 больной умер от острого панкреатита. Тромботические осложнения нередко развиваются в период максимального повышения уровня тромбоцитов, т. е. на 8—10-й день после операции. Для профилактики тромботических осложнений используется гепарин, который назначается сразу после операции (по 5000 ЕД в кожу живота, 2—3 раза в сутки в течение недели). Затем можно применить курантил по 50 мг 3—4 раза в сутки или трентал по 100 мг 3 раза в сутки в течение 1¹/₂—2 мес.

Спленэктомия можно рекомендовать при аутоиммунной гемолитической анемии больным, более 4—5 мес вынужденным постоянно принимать преднизолон или имевшим частые рецидивы в течение года, когда перемены в лечении преднизолоном не превышают 2 мес. Особенно важно не затягивать лечение глюкокортикостероидными гормонами у молодых людей. Спленэктомия показана молодым, так как у них крайне нежелательно без специальных показаний применять иммунодепрессантные препараты.

Спленэктомия применяется не только при идиопатических, но и при симптоматических формах аутоиммунной гемолитической анемии — при хроническом активном гепатите, если активность гепатита небольшая, а признаки повышенного гемолiza велики, при хроническом лимфолейкозе, когда больной вынужден постоянно принимать преднизолон в связи с гемолитическими кризами, при системной красной волчанке с тяжелой гемолитической анемией, при неспецифическом язвенном колите.

Эффективность спленэктомии при гемолизиновых формах аутоиммунной гемолитической анемии меньше, чем при агглютининовых. Редко удается получить полную ремиссию, но состояние больных после спленэктомии улучшается, гемолитические кризы становятся менее тяжелыми, более редкими. Опасность тромботических осложнений при гемолизиновой форме болезни особенно велика. Необходима особенно тщательная их профилактика.

Иммунодепрессантные препараты начали применять при аутоиммунной гемолитической анемии по предложению Dameshek (1960). 6-Меркаптопурин и близкий к нему по структуре имуран (азатиоприн) тормозят индуктивную фазу синтеза антител, мешают нормальной бласттрансформации и размножению лимфоцитов. Как показали Borel с соавт. (1973), 6-меркаптопурин и имуран в основном подавляют выработку IgG и мало влияют на выработку IgM. Препарат применяется в дозе от 100 до 200 мг/сут.

Кроме имурана, при аутоиммунных гемолитических анемиях с неполными тепловыми агглютинидами применяют циклофосфан по 400 мг через день, винкристин по 2 мг 1 раз в неделю.

Существуют различные взгляды на применение иммунодепрессантных препаратов при аутоиммунной гемолитической анемии. В большинстве работ говорится об определенных успехах у одного или нескольких больных. Эффект наступает не сразу, поэтому препараты нецелесообразно назначать в острую фазу болезни. С их помощью можно попытаться избавиться от преднизолона, особенно при неэффективной спленэктомии. Большинство больных переносят препараты хорошо. В период приема намечается четкая репарация, благодаря чему удается снизить дозу преднизолона, однако получить стойкую ремиссию удается очень редко.

Применение иммунодепрессантных препаратов, особенно у детей, крайне нецелесообразно без серьезных показаний. Необходимо помнить об их мутагенном эффекте.

Спленэктомия представляет собой вторую линию обороны после неполной ремиссии от применения преднизолона. Иммунодепрессантные препараты должны применяться лишь в случаях неэффективной спленэктомии, требующих больших доз преднизолона, а также у пожилых людей с противопоказаниями к спленэктомии.

Лечение аутоиммунной гемолитической анемии с полными холодовыми агглютинаинами имеет некоторые особенности. Глюкокортикостероидная терапия у этих больных дает значительно меньший эффект, чем при тепловых формах. Однако при гемолитических кризах глюкокортикостероидные гормоны назначают, правда, в наименьшей дозе, чем при тепловых формах, — по 25 мг/сут.

Определенную пользу приносят иммунодепрессанты, особенно хлорбутин. На фоне приема хлорбутина (2,5—5 мг/сут) или циклофосфана (по 400 мг через день) у больных меньше непереносимость холода и проявления повышенного гемолиза. Однако после отмены препарата вновь появляются те же признаки болезни. Спленэктомия при этой форме болезни неэффективна.

В настоящее время для лечения аутоиммунной гемолитической анемии с полными холодовыми агглютинаинами используют плазмаферез; при этом необходимо постоянно подогревать извлеченную кровь, чтобы можно было возратить эритроциты без агглютинации. Лечение плазмаферезами может сочетаться с иммунодепрессантной терапией. Самочувствие больных при холодовых формах лучше, чем при тепловых, состояние многие годы остается удовлетворительным и в большинстве случаев они не теряют трудоспособности.

Прогноз при аутоиммунных гемолитических анемиях зависит от формы болезни, от того, является ли аутоиммунная гемолитическая анемия симптомом другой болезни или это идиопатическая форма.

При идиопатической форме аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинаинами у большинства больных удается получить ремиссию от применения преднизолона, однако выздоровление и полная ремиссия наблюдаются не более чем у 10% больных. После спленэктомии практически в полной ремиссии остаются 63% больных и значительное улучшение наступает у 15%. Определенная часть больных с улучшением поддается лечению иммунодепрессантными препаратами. Таким образом, современная терапия дает хороший эффект у большинства больных данной формой аутоиммунной гемолитической анемии (90%).

Прогноз при симптоматических формах болезни определяется во многом заболеванием, вызвавшим аутоиммунную гемолитическую анемию. У ряда больных с симптоматической формой болезни (при циррозе печени, при хроническом лимфолейкозе) удается получить определенный эффект от спленэктомии в отношении аутоиммунной гемолитической анемии.

Трудоспособность у большинства больных аутоиммунной гемолитической анемией восстанавливается, но у ряда больных все методы терапии дают лишь временное улучшение.

У небольшого числа больных (по разным данным, 3—4%) не удается получить эффекта в острый период даже от больших доз преднизолона. Причиной смерти, кроме острого гемолиза, могут быть тромботические осложнения — тромбозы мозговых или мезентериальных сосудов.

Иногда к смерти приводит гипокортицизм, возникающий во время тяжелых травм, инфекций, у больных, несколько лет принимавших большие дозы преднизолона. Это необходимо учитывать и назначать такую дозу преднизолона, при которой у больного не снижается артериальное давление.

Прогноз при холодовых формах аутоиммунной гемолитической анемии

неплохой в отношении жизни, однако получить ремиссию удается очень редко.

У части больных аутоиммунной гемолитической анемией вначале предполагается идиопатическая форма, однако в дальнейшем она оказывается симптомом какого-либо грозного заболевания системы крови — гематосаркомы, острого лейкоза и т. п.

*Парциальная красноклеточная аплазия
(аутоиммунная гемолитическая анемия
с антителами к эритрокариоцитам костного мозга)*

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) — это синдром с резким подавлением продукции эритроцитов, изолированной нормохромной анемией и глубокой ретикулоцитопенией.

ПККА впервые описал в 1922 г. Kaznelson. В дальнейшем был описан ряд случаев этого заболевания, при этом у значительной части больных выявлена опухоль вилочковой железы (тимомы).

В последующем появились описания врожденной формы ПККА, которая проявлялась в первые 2 года жизни [Josephs, 1936; Diamond, Blackfan, 1938]. В настоящее время описано не более 300 больных ПККА и показано, что это не одно, а несколько различных заболеваний. В одних случаях даже при длительном наблюдении за больным не удается выявить связи ПККА с какими-либо другими болезнями (идиопатическая форма ПККА). В других случаях ПККА связана с опухолью вилочковой железы; нередко этот синдром становится первым проявлением какого-либо гемобластоза. Мы выделили особую, подростковую, форму ПККА с благоприятным течением [Идельсон Л. И., Пивник А. В., 1982]. За последние годы достигнуты большие успехи в изучении патогенеза ПККА [Идельсон Л. И., Пивник А. В., Тер-Григоров В. С., 1975, 1980, 1982, 1983; Krantz et al., 1967, 1972, 1973, 1974, 1976; Marmont et al., 1975, 1982].

Патогенез. В основе патогенеза большинства случаев ПККА лежат иммунные механизмы. Japson, Lowenstein в 1968 г. обнаружили, что введение мышам с полицистемией плазмы больных ПККА и эритропоэтина блокирует пролиферацию клеток эритроидного ряда, наблюдающуюся у контрольных животных, которым вводили один эритропоэтин. В дальнейшем Japson, Vas (1974) показали, что этот ингибитор обладает электрофоретической подвижностью γ -глобулинов и вызывает депрессию красного роста без взаимодействия с эритропоэтином. В 1969 г. Krantz, Као обнаружили в плазме больных ПККА белок, ингибирующий синтез гема в культивируемых эритрокариоцитах донора. При культивировании костного мозга больных ПККА эритроидные колонии образуются лишь тогда, когда сусpenзию костномозговых клеток предварительно отмывали от плазмы. Прибавление плазмы больного оказывало ингибирующее влияние на колониообразование.

Работами Krantz и соавт. (1973) было показано, что ингибитор является иммуноглобулином класса G и в плазме 60% больных ПККА есть антитела, оказывающие цитостатическое действие на красные ядерные клетки костного мозга. Al-Mandhary с соавт. (1971) установили, что в сыворотке больного с тимомой и ПККА выявляется ингибитор, относящийся к классу IgG, подавляющий эритропоэз у крыс. После тимомэктомии и получения ремиссии ингибитор в крови этого больного не обнаруживался. Экстракт тимомы не обладал ингибирующей активностью.

Zulusky с соавт. (1973) показали, что сыворотка крови больного ПККА и IgG-фракция, полученная из нее, подавляют эритропоэз у нормальных мышей, нарушают синтез гема в культуре костного мозга человека и крыс. Этот ингибитор не действовал на эритропоэтин, не истощался эритроцитами человека и крысы, а также костным мозгом крысы с посттрансфузионной полицистемией и угнетенным эритроидным ростом костного мозга и сорбировался клетками нормального костного мозга крыс. Эти данные показывают, что ингибитор действует прямо на эритроидные клетки костного мозга.

Marmont с соавт. (1975) подтвердили присутствие ингибитора, являющегося IgG, в плазме больного ПККА.

Длительное введение мышам IgG больного ПККА обуславливало выраженную анемию и повышение концентрации эритропоэтина в крови. После достижения ремиссии сыворотка того же больного не влияла на эритропоэз у мышей. В сыворотке значительной части больных ПККА обнаруживаются антитела, направленные против общего межвидового антигена, выявленного на поверхности эритрокариоцитов мышей и человека [Тер-Григорьев В. С. и др., 1980; Эткин А. Ф., 1984]. Этот антиген описали Е. С. Иевлева, Г. И. Абелев в 1974 г. у мышей с эритробластом Раушера. Было показано, что этот антиген не имеет отношения к вирусу. Он обнаруживается на нормальных эритроидных клетках печени эмбрионов мышей и на поверхности клеток, входящих в состав эритроидных колоний. Этот антиген может быть обнаружен на поверхности эритрокариоцитов, выделенных из печени эмбриона человека, селезенки больного гемоглобинопатией Н, костного мозга больных наследственным микросфероцитозом [Иевлева Е. С. и др., 1978]. Следовательно, он характерен для всех красных ядерных клеток человека и других исследованных млекопитающих. Антитела к этому антигену обнаруживаются в сыворотке у большинства взрослых больных ПККА независимо от того, выявились в дальнейшем у этого больного признаки какого-либо гемобластоza или нет. Сывороточные антитела не удалось обнаружить у детей с синдромом Даймонда—Блекфана, у больных с подростковой формой болезни. Огромное количество антител выявлено у больной с тимомой. По нашим данным [Идельсон Л. И. и др., 1980], плазма больной с тимомой, содержащая антитела, введенная больному эритромиелозом, вызвала у него ремиссию в течение года. В удаленной селезенке этой же больной обнаруживалась фракция Т-лимфоцитов, содержащих рецепторы к эритробластному антигену, из чего следовало, что эти Т-клетки участвовали в выработке антител к аутологичным эритрокарицитам. По нашим данным [Идельсон Л. И. и др., 1976], на поверхности эритроцитов периферической крови больных ПККА выявляются антитела, относящиеся чаще к классу IgA, реже — к классу IgG. Эти антитела не удается выявить с помощью пробы Кумбса, но они обнаруживаются при использовании агрегат-гемагглютинационной пробы. В отличие от антител, характерных для аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами, антитела, снятые с поверхности эритроцитов больных ПККА, фиксируются ко всем донорским эритроцитам, кроме обработанных папаином; они направлены против так называемого антигена Рг. Антитела, элюированные с эритроцитов больных аутоиммунной гемолитической анемией с неполными тепловыми агглютинидами, фиксируются как на неизмененных донорских эритроцитах, так и на обработанных папаином. Значение этих антител в патогенезе ПККА неясно, но они выявляются как у взрослых людей, страдающих ПККА, так и при подростковой и врожденной формах ПККА.

У значительной части больных ПККА в сыворотке выявляется М-градиент, т. е. имеются моноклональные антитела [Пивник А. В. и др., 1976]. Моноклональные антитела при ПККА описаны в ряде сообщений [Voyce, 1963; Krantz, Kao, 1969; Miyata et al., 1971], но характер этой связи оставался неясным. Вначале возникло предположение, что М-градиент — это сумма антител, направленных против эритробластного антигена. Для проверки этого предположения М-градиенты выделяли и исследовали в реакции мембранной флюоресценции с эритрокарицитами печени эмбрионов человека и эритрокарицитами перевиваемой культуры лейкозных клеток мышей, трансформированных вирусом лейкоза Раушера. Было показано, что М-градиенты не содержат антитела против эритрокариоцитов. В дальнейшем установлено [Ter-Grigoryan et al., 1982; Идельсон Л. И. и др., 1983], что М-градиент у 2 больных ПККА содержит антиидиотипические антитела, направленные против антител к эритробластному антигену. Вероятно, это и обуславливает более мягкое течение заболевания у больных с М-градиентом.

Вероятно, не во всех случаях ПККА антитела направлены против антигена эритрокариоцитов. Так, Peschle с соавт. (1978) описали 2 больных, у которых антитела были направлены против эритропоэтина. Кроме того, в настоящее время имеются описания случаев ПККА, при которой обнаруживаются Т-киллеры, непосредственно уничтожающие эритрокарициты [Hoffman et al., 1978; Nagasawa et al., 1981].

Патогенез подростковой формы пока не ясен. Много работ посвящено патогенезу врожденной формы Даймонда—Блекфана. Известно, что эта болезнь наследственная. Иногда бывают семейные случаи заболевания; мы наблюдали такой случай. Сыворо-

гочных антител к эритробластному антигену при этой форме болезни не выявили. У некоторых детей с редукцией красного ростка был найден ингибитор, относящийся к классу IgG [Deesypris et al., 1982], но у них была другая форма болезни — так называемая транзиторная эритробластопения, дающая спонтанные ремиссии. Имеются данные о том, что при синдроме Дайемонда—Блекфана есть иммунные лимфоциты, нарушающие эритроидное кроветворение, но строгих доказательств не получено. Описан один случай синдрома Дайемонда—Блекфана, при котором авторы предполагают дефект микроокружения [Ershler et al., 1980].

Клинические признаки. Болезнь начинается постепенно. Больные жалуются на резкую слабость, быструю утомляемость, боли в области сердца. Отмечается выраженная бледность кожных покровов и слизистых оболочек без желтушности. Температура тела не повышается. Иногда увеличена печень в связи с гемосидерозом. Селезенка увеличена редко.

Картина крови. У большинства больных ПККА выявляется выраженная нормохромная анемия с малым количеством ретикулоцитов; число лейкоцитов чаще нормальное или даже увеличенное, однако у ряда больных выявляется умеренная лейкопения, иногда — нейтрофильный сдвиг влево. Количество тромбоцитов чаще нормальное, гораздо реже слегка сниженное. СОЭ значительно увеличена.

В костном мозге чаще выявляются угнетение эритроидного ростка при нормальном содержании мегакариоцитов и гранулоцитов, иногда фагоцитоз эритрокариоцитов макрофагами. В трепанате соотношение между кроветворной частью и жиром нормальное; иногда бывает гиперплазия.

В некоторых случаях на первом этапе болезни, несмотря на глубокую ретикулоцитопению, в костном мозге вместо редукции красного ростка есть его гиперплазия (так называемый неэффективный эритропоэз). В дальнейшем этот этап сменяется редукцией красного ростка.

Течение хроническое. У части больных удается получить ремиссию, но у большинства терапевтические мероприятия не приводят к полной нормализации гематологических показателей. У ряда больных на фоне ПККА начинают постепенно проявляться признаки гемобластоза. Выявляются палочкоядерный сдвиг и (или) напоминающий пельгеровскую аномалию «пельгероид», появляются базофилия, эозинофилия, иногда моноцитоз. Цитогенетическое исследование на начальных этапах болезни не выявляет изменений. В редких случаях по мере прогрессирования процесса может выявиться клон опухолевых (лейкозных) клеток. Иногда постепенно выявляются признаки своеобразного миелопролиферативного заболевания без Ph⁻-хромосомы. В некоторых случаях развиваются эритромиелоз, острый недифференцируемый лейкоз, при котором на поверхности blastов можно обнаружить эритробластный антиген [Идельсон Л. И. и др., 1981]. У части больных ПККА выявляется М-градиент, в состав которого чаще всего входит IgG. Мы совместно с А. В. Пивником наблюдали 50 взрослых больных ПККА. У 2 из них была выявлена тимома, у 8 — М-градиент. Из 50 взрослых больных ПККА без М-градиента у 34 в различные периоды от начала болезни выявился один из вариантов гемобластоза. Ни у одного из 8 больных ПККА с М-градиентом не было лейкоза [Идельсон Л. И. и др., 1983].

Подростковая форма ПККА. Мы выявили особую форму заболевания у 7 молодых людей в возрасте 14—22 лет. Эта форма начинается также постепенно, но развивается быстрее, чем у взрослых. У некоторых больных удается пальпировать селезенку. Морфологические изменения такие же, как при ПККА у взрослых: выраженная анемия при отсутствии ретикулоцитов и нормальном количестве нейтрофилов и тромбоцитов, отсутствие или резкое снижение содержания эритрокариоцитов в костном

мозге. М-градиента при подростковой форме не бывает. В сыворотке не удается найти антиэритробластных антител. При помощи агрегат-гемагглютинационной пробы на поверхности эритроцитов обнаруживаются антитела, чаще класса IgA, реже IgG, направленные против антигена P_r. Ни у одного больного в дальнейшем не развивался гемобластоз. Больные с подростковой формой ПККА значительно легче поддаются терапии, чем взрослые, ремиссии у них стойкие.

Синдром Даймонда — Блекфана. Болезнь обычно начинается у детей, не достигших 4 мес; обращают внимание на резкую бледность ребенка. Иногда при случайном анализе крови выявляют выраженную анемию. По данным Diamond с соавт. (1976), из 42 детей, которых они наблюдали, бледность при рождении была отмечена у многих, но анемия впервые выявлена при рождении или вскоре после него всего у 2 детей, к 3 мес — у 25, к 6 мес — у 34 и лишь у 8 больных после 6 мес. Заболевание поражает одинаково часто детей обоего пола.

Как и при анемии Фанкони, при синдроме Даймонда — Блекфана иногда наблюдаются изменения в больших пальцах рук. Кроме того, некоторые больные имеют короткую шею, как при синдроме Шерешевского — Тернера. Увеличение печени и селезенки нехарактерно, за исключением больных, получивших многочисленные гемотрансфузии. В этих случаях гепатомегалия и увеличение селезенки связаны с гемосидерозом органов. Частый симптом — задержка роста.

В анализах крови — выраженная анемия, ретикулоцитопения, угнетение красного роста костного мозга при нормальном количестве нейтрофилов и тромбоцитов.

Увеличено содержание фетального гемоглобина. Diamond с соавт. (1976) обнаружили, что уровень фетального гемоглобина у 9 из 12 6-месячных детей колеблется от 5 до 25%, тогда как у детей контрольной группы его содержание не превышало 5%. На поверхности эритроцитов у некоторых из этих детей обнаруживался антиген i, в норме почти отсутствующий в этом возрасте.

Выявить антитела к эритробластному антигену в сыворотке у детей не удастся. На поверхности эритроцитов при помощи агрегат-гемагглютинационной пробы обнаруживаются антитела, чаще класса IgA, реже IgG против антигена P_r.

Диагностика. О ПККА у взрослых людей следует думать тогда, когда при выраженной анемии отсутствуют или резко снижены ретикулоциты, а уровень тромбоцитов и нейтрофилов нормальный или почти нормальный. В костном мозге чаще отсутствуют или почти отсутствуют эритрокарициты при нормальном количестве нейтрофилов и мегакарицитов, нет увеличения количества бластов. Следует отметить, что редукция красного роста возможна не только при ПККА, но и при обычной форме аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинациями в период тяжелого обострения (см. с. 98), когда антител становится так много, что они уничтожают не только периферические эритроциты, против антигена которых они направлены, но и эритрокарициты, на поверхности которых также имеется этот антиген, но в значительно меньшем количестве. При таких формах в отличие от ПККА повышена температура. Помогает исследование специфичности антител.

После выявления ПККА нужно исключить опухоль вилочковой железы, для этого рентгенологически тщательно исследуют переднее средостение, а при подозрении на тимому делают пневмомедиастинограмму.

У детей при синдроме Даймонда — Блекфана бывают те же изменения крови. Дети легко реагируют на глюкокортикостероидную терапию, поэтому возможны диагностические ошибки, если впервые исследуют со-

держание ретикулоцитов и производят стерильную пункцию после назначения преднизолона. В этих случаях обнаруживают раздражение красного ростка костного мозга, а не его угнетение и повышенное содержание ретикулоцитов, а не пониженное. Необходимо исследовать костный мозг и содержание ретикулоцитов до назначения преднизолона или через некоторое время после его отмены.

Лечение ПККА требует большого терпения и не всегда эффективно, но обеспечивает улучшение более чем у половины больных. Если ПККА — следствие опухоли вилочковой железы, то необходима тимомэктомия, хотя операция без дополнительной терапии не всегда приводит к ремиссии. Большие дозы преднизолона эффективны при подростковой форме ПККА, при синдроме Дайемонда — Блекфана и редко улучшают состояние взрослых. Чаще преднизолон если и эффективен, то временно. У подростков хорошие результаты дает спленэктомия, которая сама по себе может привести к ремиссии, у взрослых так бывает крайне редко. Однако без спленэктомии цитостатические препараты намного менее действенны, поскольку в селезенке имеется клон Т-лимфоцитов (это было установлено у одной из наших больных), ответственный за выработку антител к эритробластному антигену. Во время спленэктомии необходимо применить преднизолон для профилактики гипокортицизма, так как больные долго принимают его до операции. Профилактику тромбозов обеспечивает гепарин, вводимый в кожу живота по 5000 ЕД 2—3 раза в день; затем гепарин заменяют курантилом. После неэффективной спленэктомии назначают цитостатические препараты: циклофосфан (8—10 г на курс), метотрксат по 25 мг (до 120—150 мг), винкристин по 2 мг 1 раз в неделю; в некоторых случаях показаны имуран и хлорбутин. Обычно вначале лечат одним препаратом; заранее указать наиболее эффективный препарат невозможно. Для профилактики гемосидероза используют десферал. В некоторых случаях полезны повторные плазмаферезы.

У больных с тимомой после удаления опухоли назначают один из цитостатических препаратов. У одной наблюдаемой нами больной после удаления тимомы дал временный эффект курс лечения циклофосфаном, затем стала увеличиваться селезенка и наступил рецидив болезни. После спленэктомии и цитостатической терапии (азатиоприн) наступила полная ремиссия, которая продолжается до настоящего времени.

У детей с синдромом Дайемонда — Блекфана временно эффективен преднизолон в большей дозе — 3—4 мг/(кг · сут). Проводятся курсы лечения ударными дозами по 5—6 дней. На этом фоне часто повышается уровень ретикулоцитов и гемоглобина, но через 1—1½ мес наступает рецидив, требующий повторного курса. Гемотрансфузии проводятся лишь по жизненным показаниям. Для профилактики сидероза показано лечение десфералом. Спленэктомия иногда позволяет реже проводить курсы лечения, а затем и полностью от них отказаться. Цитостатическая терапия при детской форме малоэффективна, но Margmont (1978) сообщил о ребенке, у которого оказался бесполезным преднизолон, но помогли антилимфоцитарный глобулин и циклофосфан. Ни у одного из наших больных эти лекарства положительного действия не оказали.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Под гемолитической болезнью плода и новорожденного понимают гемолитическую анемию, возникающую в связи с антигенным различием эритроцитов матери и ребенка, выработкой антител иммунокомпетентной системой матери против этого антигена, проникновением антител через плаценту и разрушением эритроцитов плода или ребенка под влиянием этих

антител. Чаще всего антитела направлены против антигенов системы резус, против антигена D у резус-положительного ребенка. Они вырабатываются иммунной системой резус-отрицательной женщины. Реже антитела направлены против групповых антигенов A или B ребенка и вырабатываются в организме матери группы 0. Еще реже антитела направлены против антигенов системы резус C, c, E.

В 1938 г. Ruth Darrow описала клинику гемолитической болезни новорожденного и впервые предположила, что в основе гемолитической анемии лежит иммунологический конфликт между матерью и ребенком. Однако она считала, что антитела направлены против фетального гемоглобина. В 1939 г. Levine, Stetson описали женщину, которой в связи с большой кровопотерей в родах перелили кровь мужа, совместимую по системе ABO. Тяжелая посттрансфузионная реакция заставила исследовать сыворотку родильницы. Оказалось, что она агглютинирует эритроциты мужа и эритроциты 80% одноклассных доноров. Авторы предположили, что женщина была иммунизирована эритроцитами плода, унаследовавшего от отца антиген, отсутствующий у матери. В 1940 г. Landsteiner, Wiener иммунизировавшие кролика эритроцитами макаки резус, обнаружили на их поверхности антиген, общий с антигеном, присутствующим на поверхности эритроцитов большого количества людей. Авторы назвали его Rh-антигеном. В 1940 г. Wiener, Peters показали, что антитела, направленные против Rh-антигена, могут быть причиной реакций при гемотрансфузиях, а в 1941 г. Levine с соавт. установили связь между резус-антителами и гемолитической болезнью новорожденного. В этой же статье авторы писали о том, что если мать ребенка с резус-несовместимостью нуждается в гемотрансфузиях, то ей следует переливать резус-отрицательную кровь, так же как и ребенку. В 1944 г. Wiener, а затем Race показали, что сывороточные антитела матерей, родивших детей с гемолитической болезнью, сами не агглютинируют эритроциты резус-положительных доноров. Антитела были названы «неполными». В 1945 г. Coombs с соавт. описали выявление неполных антител при помощи антиглобулиновой сыворотки. В 1947 г. Morton, Pickles применили для выявления сывороточных антител обработку трипсином эритроцитов донора. Оба метода, особенно метод Кумбса, нашли широкое применение в практике.

С того времени началось широкое изучение гемолитической болезни новорожденного. В Советском Союзе этой проблеме были посвящены работы В. А. Таболина (1967), Л. С. Персианинова, В. М. Сидельниковой, И. П. Елизаровой (1981).

Патогенез. Гемолитическая болезнь новорожденного чаще всего связана с несовместимостью матери и плода по антигену D, реже по антигенам системы ABO, еще реже — по антигенам c, C и др. Гемолитическая болезнь, связанная с резус-несовместимостью, развивается в результате проникновения антител матери через плаценту. Эти антитела фиксируются на поверхности эритроцитов плода, вследствие чего разрушаются макрофагами. Развивается гемолитическая анемия с очагами экстрамедуллярного кроветворения, увеличением количества непрямого билирубина, высокотоксичного для плода или ребенка.

Иммунизация матери резус-положительными эритроцитами плода происходит в родах, значительно реже женщина иммунизируется до беременности, обычно при трансфузии эритроцитов с отсутствующим у женщины антигеном. Было показано, что вероятность иммунизации женщины значительно выше тогда, когда муж и жена имеют одну и ту же группу крови по системе ABO. По данным Bowman (1975), вероятность резус-иммунизации при одной и той же группе крови у жены и мужа не более 3%, если проникает 0,1 мл крови, 25% — при проникновении 0,25—1 мл, 65% — при проникновении более 5 мл эритроцитов ребенка. Эти данные получены методом Kleihauer с соавт. (1957), позволяющие отличить в циркуляции у женщины эритроциты плода по фетальному гемоглобину. У большинства рожавших женщин (75%) в кровоток проникает не более 0,1 мл крови плода, чего недостаточно для иммунизации, у 3% женщин проникает 15 мл крови ребенка. В общей сложности риск резус-иммунизации при резус-

положительном ребенке у резус-отрицательной матери с несовпадающей по системе АВ0 группой крови составляет 2—3%, а при совпадающей — 15%. Это связано с тем, что одногруппные эритроциты ребенка, попадая в кровоток матери, остаются там и иммунизируют ее, тогда как эритроциты другой группы агглютинируются естественными агглютинидами системы АВ0 матери, до того как они успевают ее иммунизировать.

Термин «гемолитическая болезнь новорожденных» часто используют для обозначения анемии, связанной с резус-несовместимостью. Однако этот термин подразумевает и другие формы гемолитической анемии, в частности гемолитическую анемию, связанную с несовместимостью по системе АВ0, которая существует приблизительно в 20% всех беременностей. Лишь в 10% беременностей, несовместимых по системе АВ0, антитела матери влияют на плод. Гемолитическая болезнь АВ0 встречается у детей, матери которых имеют группу крови 0. Нормальные изоагглютинины АВ0 принадлежат к классу IgM. Они не проходят через плаценту. Однако у 10% здоровых людей группы 0 имеются антитела против антигенов А и В, относящиеся к классу IgG. Такие антитела обнаруживаются как у женщин, так и у мужчин и не зависят от предшествующей иммунизации. Эти антитела проходят через плаценту и могут вызывать гемолитическую анемию у плода или новорожденного. Среди детей-первенцев гемолитическая анемия АВ0 встречается так же часто, как и среди детей, рожденных от вторых и третьих родов. Частота гемолитической болезни новорожденных, связанная с резус-несовместимостью, возрастает с каждым последующим рождением.

Клиническая картина гемолитической болезни различается в зависимости от количества антител, проникающих через плаценту. В самых тяжелых случаях у плода развиваются обширные отеки, асцит, появляются транссудаты в плевральной полости. Ребенок может родиться мертвым или в крайне тяжелом состоянии. Резкий отек связывают с недостаточностью кровообращения вследствие тяжелой анемии. При менее тяжелых формах у детей при рождении оказываются увеличенными печень и селезенка, кожа бледна. Желтуха развивается в первые сутки. В связи с малокровием возникают кардиомегалия и недостаточность кровообращения.

Одним из наиболее опасных симптомов гемолитической болезни новорожденных является ядерная желтуха с симптомами поражения нервной системы: нистагмом, судорожными подергиваниями, гипертонусом, криком высокой тональности, в самых тяжелых случаях — генерализованными судорогами. В дальнейшем у детей, выживших после тяжелой желтухи, развиваются необратимые изменения нервной системы: глухота, асимметричная спастичность. Иногда в дальнейшем страдают интеллект, познавательные функции. Критический уровень непрямого билирубина, при котором развивается ядерная желтуха, 310—344 мкмоль/л [Таболлин В. А., 1967; Персианинов Л. С. и др., 1981].

Встречается также легкая форма болезни, при которой отмечается бледность кожи почти без желтушности, снижается уровень гемоглобина и эритроцитов, слегка увеличивается печень и селезенка.

При несовместимости по системе АВ0 клиническая картина болезни значительно легче, чем при резус-несовместимости. Редко бывает значительное увеличение печени и селезенки, гораздо меньше выражены анемия, гипербилирубинемия. Ядерная желтуха не характерна для гемолитической болезни АВ0, но описаны ее единичные случаи.

Картина крови зависит от тяжести заболевания. Содержание гемоглобина при тяжелых формах болезни снижается при рождении до 60—80 г/л. Значительно повышено содержание ретикулоцитов (до 10—15%), в периферической крови большое количество эритрокариоцитов. Увеличено содержание лейкоцитов, характерен нейтрофильный сдвиг влево.

Л. С. Персианинов с соавт. по тяжести делят гемолитическую болезнь новорожденных на 3 степени. В качестве критерия используют 2 лабораторных показателя (гемоглобин и билирубин) и один клинический (отечность). При I степени тяжести содержание гемоглобина превышает 150 г/л, концентрация билирубина не выше 86 мкмоль/л и отмечается лишь пастозность подкожной клетчатки; при II — уровень гемоглобина колеблется в пределах от 100 до 150 г/л, билирубина — в пределах от 80 до 137 мкмоль/л и обнаруживаются отечность и асцит; при III — содержание гемоглобина ниже 100 г/л, билирубина — выше 139 мкмоль/л, выявляется универсальный отек. Постепенно содержание гемоглобина снижается, иногда до 30—40 г/л, появляются выраженный эритрокарицитоз, иногда мегалобласты. В редких случаях обнаруживаются клетки, очень напоминающие бласты. Бывают выраженный анизоцитоз, полихромазия. Для резус-несовместимости не характерно присутствие сфероцитов. В самых тяжелых случаях снижается уровень тромбоцитов.

При несовместимости по системе АВ0 анемия значительно легче, чем при резус-несовместимости. Однако при этом также повышен уровень ретикулоцитов. В периферической крови обнаруживаются эритрокарициты, хотя их немного (5—10 на 100 лейкоцитов). При этой форме появляются сфероциты, которые неотличимы от сфероцитов при наследственном микросфероцитозе.

Лабораторная диагностика. Исследования следует проводить, когда у новорожденного снижается уровень гемоглобина, повышается содержание непрямого билирубина. Эритроциты ребенка содержат антитела, выявляемые по прямой пробе Кумбса. Сыворотка матери содержит неполные антитела, выявляемые по непрямой пробе Кумбса с пулом донорских резус-положительных эритроцитов той же группы или группы 0. Если резус-принадлежность ребенка и матери совпадают или ребенок резус-отрицательный, у матери группа крови 0, а у ребенка А, В или АВ и имеются признаки гемолитической анемии, то возникает предположение о несовместимости по системе АВ0. В пользу этого говорит обнаружение у матери в сыворотке антител против антигенов А или В (в зависимости от группы крови ребенка), относящихся к классу IgG. Проба на «иммунные» изоагглютинины, дающие гемолиз при 37°C в присутствии комплемента, недостаточно специфична, так как его могут давать иногда антитела класса IgM, не имеющие отношения к гемолитической болезни новорожденного. Имеет значение отрицательный результат пробы, а также определение в сыворотке ребенка группы А антител против этого антигена, а у ребенка группы В — антител против антигена В. Иногда бывает положительной прямая проба Кумбса, но антигены А и В на эритроцитах новорожденного находятся на большом расстоянии, поэтому у ряда больных прямая проба Кумбса оказывается отрицательной.

Аntenatalная диагностика гемолитической болезни новорожденного, связанной с резус-несовместимостью, прежде всего предполагает динамическое исследование антител в сыворотке матери против резус-антигена (D). Нарастание титра антител в течении беременности говорит о возможности резус-несовместимости у плода. Для антенатальной диагностики используется трансабдоминальный амниоцентез. По мнению Л. С. Персианинова с соавт. (1981), эту процедуру можно проводить лишь после ультразвукового определения места плаценты.

Имеют значение нарастание уровня билирубина и, следовательно, динамическое исследование этого показателя. Хотя в большинстве случаев трансабдоминальный амниоцентез безопасен и Л. С. Персианинов с соавт. почти не наблюдали осложнений, в литературе описываются осложнения как у матери (эмболия околоплодными водами), так и у плода (тампонада

сердца в результате гемоперикарда). По данным Л. С. Персианинова с соавт., динамическое исследование околоплодных вод позволяет в 93,3% случаев в антенатальном периоде поставить правильный диагноз гемолитической болезни, определить ее тяжесть и прогноз для плода.

Дифференциальная диагностика гемолитической болезни новорожденного проводится с другими видами анемий у новорожденных, прежде всего с неонатальной анемией вследствие кровопотери от различных причин, в том числе при проникновении крови от плода к матери или межблизнецовой трансфузии, когда у одного близнеца может быть анемия, а у другого эритроцитоз. При острой кровопотере наблюдаются нормохромная анемия и шок, при хронической — выраженная гипохромная анемия с повышением уровня ретикулоцитов и появлением эритрокариоцитов. Не характерны увеличение селезенки, повышение уровня билирубина. Фетоматеринское кровотечение подтверждается обнаружением в крови матери большого количества фетального гемоглобина, выявляемого как химически, так и гистохимически по методу Клейхауэра. Гемолитическую болезнь приходится дифференцировать с другими видами гемолитической анемии у мальчиков с дефицитом активности Г-6-ФД. Использование женщиной перед родами лекарств, способных вызвать гемолиз при дефиците активности Г-6-ФД, смазывание пуповины такими лекарствами могут привести к гемолитическому кризу у ребенка с резким падением гемоглобина, повышением уровня ретикулоцитов и эритрокариоцитов, увеличением селезенки. При этом прямая проба Кумбса оказывается отрицательной, у матери не находят антител против эритроцитарных антигенов ребенка. Диагностике помогает качественное определение активности Г-6-ФД. Следует только помнить, что для качественных проб берут определенное количество крови (например, для пробы Бернштейна 0,02 мл). При выраженной анемии в этом количестве крови оказывается очень мало эритроцитов, а следовательно, и фермента, и краска не обесцвечивается, хотя активность фермента нормальная. Ставится ошибочный диагноз дефицита активности Г-6-ФД, хотя у ребенка существует аллоиммунный конфликт.

Лечение гемолитической болезни новорожденного — сложная задача. В тяжелых случаях на первом месте стоят борьба с асфиксией и коррекция ацидоза. Основным методом лечения тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных остаются обменные переливания крови. В 1927 г. впервые применили трансфузию эритроцитов при гемолитической болезни новорожденных. В тот период переливали кровь, совместимую лишь по системе АВ0, и часто использовали кровь отца. Смертность в тяжелых случаях составляла 40%. По данным Clarke (1982), после открытия резус-фактора и выяснения причин гемолитической болезни новорожденного детям начали переливать резус-отрицательную кровь, что снизило летальность до 30%. Затем женщин стали родоразрешать на 2—3 нед раньше положенного срока и переливать резус-отрицательную кровь; смертность снизилась до 20%, а после введения в практику обменных переливаний крови смертность составляет около 10%.

Л. С. Персианинов с соавт. (1981) советуют вначале вводить альбумин или концентрированный раствор сухой плазмы (20 мл) для связывания билирубина. После этого дробными порциями (по 20 мл) выводят кровь ребенка и в том же объеме вводят кровь донора. На одну заменную трансфузию требуется крови 150—180 мл/кг. Лучше использовать цитратную, а не гепаринизированную кровь, поскольку гепарин связывается с альбумином и уменьшает количество свободного альбумина, необходимого для связывания билирубина. На 150 мл перелитой крови для нейтрализации цитрата вводят 3 мл 10% раствора глюконата кальция. На одну заменную трансфузию требуется 500—600 мл крови донора. В конце трансфузии для кор-

рекции ацидоза необходимо ввести 10 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия. Для профилактики сепсиса вводят антибиотики.

Следует отметить, что заменные трансфузии нередко дают серьезные осложнения, в первую очередь при нарушении техники трансфузий. Необходимо использовать только свежую кровь, хранившуюся ни в коем случае не более 4 дней (лучше не более 2 дней). Вводить кровь следует не очень быстро, не быстрее 10 мл/мин. Иногда причиной смерти становится воздушная эмболия. Введение холодной крови может привести к остановке сердца, приступу асфиксии. Одним из осложнений заменных трансфузий может быть синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, как при массивных гемотрансфузиях. На первом этапе этого синдрома возможны тромботические осложнения, в том числе тромбозы портальных вен, затем может развиться выраженная кровоточивость с падением уровня тромбоцитов. Недостаточная асептика может вызвать септические осложнения. Как и все трансфузии, заменные трансфузии чреваты опасностью сывороточного гепатита. Заменную трансфузию, спасающую много новорожденных, можно использовать лишь при серьезных показаниях. Для их определения следят за уровнем непрямого билирубина, исследуют его прирост. У доношенных детей прирост, превышающий 5,2 мкмоль/л, а у недоношенных — 1,7 мкмоль/л, требует заменного переливания крови. При несовместимости по системе АВ0 к заменным трансфузиям прибегают крайне редко. Следует иметь в виду, что максимальный уровень билирубина при этой форме наблюдается на 3—4-й день болезни. Заменные трансфузии следует делать лишь при повышении уровня билирубина до 250—300 мкмоль/л. Используется кровь группы 0, совпадающая с резус-принадлежностью ребенка.

У доношенных новорожденных гемолитическая анемия, связанная с резус-несовместимостью, часто тяжелее, чем у детей, рожденных за 2—3 нед до срока. Это связано с меньшим количеством резус-антигена на поверхности эритроцитов у недоношенного ребенка. В отличие от резус-конфликта, при болезни АВ0 никогда не прибегают к досрочному родоразрешению.

При нетяжелых формах гемолитической болезни новорожденного, связанной как с резус-несовместимостью, так и с несовместимостью по системе АВ0, можно использовать фенobarбитал, активирующий фермент глюкокуронилтрансферазу, необходимый для глюкуронирования билирубина. Иногда фенobarбитал назначают женщине в течение 2 нед до родов, но чаще лечение фенobarбиталом проводят новорожденному с нерезкой гипербилирубинемией в дозе 4 мг/(кг · сут). В нетяжелых случаях гемолитической болезни новорожденного используется светотерапия. Электромагнитные волны видимой части спектра (420—460 мкм) переводят непрямого билирубин в безвредные, растворимые в воде дипирылы, которые легко выделяются из организма. Эффективность такой терапии невелика. Нельзя ждать успеха от лечения этим методом тяжелобольных, но при легких формах гемолитической анемии новорожденных, особенно при несовместимости по системе АВ0, светотерапию можно использовать.

Профилактика резус-иммунизации — в первую очередь осторожность при гемотрансфузиях у девочек, девушек, молодых женщин, когда ошибочно может быть введена резус-положительная кровь. Это возможно при небрежном определении резус-принадлежности, а также получении ложноположительных результатов от желатиновой пробы у больных с легкими формами аутоиммунной гемолитической анемии (см. с. 103). Однако несовместимость бывает не только по антигену D, но и по другим антигенам. При трансфузиях, кроме системы АВ0, учитывается лишь антиген I⁰ и нередко наступает иммунизация какими-то отсутствующими у девушки антигенами. В дальнейшем это приводит к гемолитической болезни нов...

рожденного. Следовательно, трансфузии должны использоваться строго по жизненным показаниям. Однако чаще всего иммунизация женщин наступает в родах, и в настоящее время разработана профилактика резус-несовместимости в родах. Работами Clarke и сотр. (1961, 1963) показано, что введение в родах резус-отрицательным женщинам, у которых муж резус-положительный, резус-антител, относящихся к классу IgG, значительно уменьшает иммунизацию женщины эритроцитами резус-положительного ребенка. Скорее всего, механизм действия этих антител простой — они фиксируются к эритроцитам ребенка, проникшим в ток крови матери, уничтожают их и не позволяют иммунной системе матери выработать антитела.

Этот метод профилактики резус-конфликтной анемии в настоящее время широко используется. В 1974 г. были опубликованы результаты введения с целью профилактики иммуноглобулина, направленного против антигена D. Его вводили однократно 1600 женщинам, разделенным на 4 группы по 400 человек в зависимости от дозы иммуноглобулина (20—200 мкг). Максимальный эффект давала доза 200 мкг, но 20 мкг тоже оказались эффективными [Clarke, 1974].

По данным Davey (1971), в Австралии через полгода после родов были исследованы 3903 резус-отрицательные женщины, получившие профилактическую иммунизацию резус-фактором. Частота сенсibilизации составила 2,74%, в контрольной группе она была равна 16%.

Hollan (1971) в ВНР вводила женщинам однократно 300 мкг антител к антигену D. Через 6 мес обследовано 420 женщин, и антитела обнаружены у 2. По данным Л. С. Персианинова с соавт., из 300 женщин, получивших анти-D-иммуноглобулин, антирезусные антитела выявлены у 2 (0,66%). В контрольной группе антитела обнаружены у 9 человек (7,5%).

Bowman, Pollock (1982) сравнивали эффективность профилактики в зависимости от того, когда вводятся антирезусные антитела. Хотя большинство женщин иммунизируются в родах, у $\frac{1}{4}$ женщин чувствительные методы выявили антитела на 28—34-й неделе беременности. Авторы проводят профилактику резус-несовместимости не после родов, а на 28-й неделе беременности и рекомендуют повторное введение антител через полгода после родов. Эффективность такой профилактики, по данным Bowman, Pollock, приближается к 99%.

Таким образом, антирезусный иммуноглобулин значительно уменьшает опасность гемолитической болезни новорожденного.

Болезнь Маркиафавы — Микели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)

Болезнь Маркиафавы — Микели — сравнительно редкая приобретенная форма гемолитической анемии, связанная с изменением структуры эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, протекающая с признаками внутрисосудистого гемолиза, при котором наблюдаются гемоглобинурия, гемосидеринурия, повышение свободного гемоглобина плазмы. Болезнь нередко осложняется тромбозами периферических вен и сосудов внутренних органов.

Первое описание болезни принадлежит Strübing (1882). Болезнь была подробно описана в 1928 г. Markiafava под названием «гемолитическая анемия с постоянной гемосидеринурией», затем в том же году Micheli и названа болезнью Маркиафавы — Микели. Neilmeyer в 1959 г. предложил называть эту болезнь «анемией Штрюбинга — Маркиафавы». Этим же названием пользуются Г. А. Алексеев, Г. Б. Берлинер. Общепризнанное название заболевания «пароксизмальная ночная гемоглобинурия» (ПНГ).

Это название мало соответствует сути заболевания, так как при этой болезни нет ни настоящих пароксизмов, ни обязательной гемоглобинурии.

Внутрисосудистый гемолиз с гемосидеринурией, кроме болезни Маркиафавы — Микели, наблюдается при ряде других заболеваний. Он обнаруживается при многих формах аутоиммунной гемолитической анемии как с тепловыми, так и с холодowymi антителами, особенно при формах с тепловыми гемолизинами; постоянный внутрисосудистый гемолиз выявляется при некоторых формах наследственных гемолитических анемий, связанных с нарушением структуры мембраны эритроцита.

Болезнь Маркиафавы — Микели относится к числу редких форм гемолитической анемии. По данным Crosby, 1 случай болезни встречается на 500 000 здоровых лиц, она поражает людей различного возраста. Этой болезни посвящено много обзоров [Алексеев Г. А., Соболева С. С., 1980; Dacie, 1967; Rosse, 1972].

Патогенез. В настоящее время не вызывает сомнений, что при болезни Маркиафавы — Микели причиной повышенного разрушения эритроцитов является их дефект. Это было доказано при трансфузии донорских эритроцитов больным и эритроцитов больных здоровым людям [Dacie, Molliso, 1949; Nakao et al., 1961; Корчмару, 1965].

Эритроциты больных болезнью Маркиафавы — Микели легко разрушаются комплементом при оптимальных условиях для его действия либо при подкислении сыворотки, либо при увеличении его концентрации вокруг эритроцита из-за низкой концентрации ионов в сахарозной среде [Hinz, 1966; Hartman, Jenkins, 1966]. Эритроциты больных имеют повышенную чувствительность к воздействию антител агглютининов и особенно гемолизинов [Берлинер Г. Б., Дыгин В. П., 1963; Dacie, 1953].

При болезни Маркиафавы — Микели поражаются не только эритроциты, но и лейкоциты и тромбоциты. Уменьшение количества этих форменных элементов связано, с одной стороны, с некоторым уменьшением их производства, с другой — с нарушением их структуры и ускоренным разрушением [Crosby, 1953; Nassey, Dawson, 1956; Vaida et al., 1959; Penny, Galton, 1966]. Aster, Enright (1969) показали, что тромбоциты и лейкоциты больных болезнью Маркиафавы — Микели обладают повышенной чувствительностью к воздействию комплемента как при подкислении сыворотки, так и в сахарозной среде с низкой ионной силой. Они во много раз чувствительнее к действию изоагглютининов, чем донорские тромбоциты и лейкоциты. Другими словами, тромбоциты и лейкоциты имеют тот же дефект мембраны, что и эритроциты.

На поверхности эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов не удается обнаружить иммуноглобулинов самыми чувствительными методами и таким образом показать принадлежность болезни Маркиафавы — Микели к группе аутоагрессивных заболеваний.

Убедительно доказано существование двух самостоятельных популяций эритроцитов при болезни Маркиафавы — Микели. Наиболее стойкие клетки у здорового человека, ретикулоциты, оказываются наиболее хрупкими при болезни Маркиафавы — Микели. Это говорит о том, что патологическая популяция эритроцитов просто не доживает до созревания, а более старые, созревшие эритроциты относятся к здоровой или почти здоровой популяции. Существование двух отдельных популяций подтвердили Oni с соавт. (1970), обнаружив в Африке женщину, страдающую болезнью Маркиафавы — Микели. Ее эритроциты содержали 2 нормальных электрофоретических варианта Г-6-ФД: вариант А, распространенный среди населения Африки, и вариант В, свойственный населению Европы.

После разрушения (гемолиза) патологических эритроцитов оказалось, что они содержали лишь один вариант Г-6-ФД, а оставшиеся нормальные

эритроциты содержали оба электрофоретических варианта фермента. Следовательно, гемолизированные эритроциты происходили от одной клетки.

Это с большой достоверностью говорит о существовании двух популяций, различающихся не только функционально, как, например, при микросфероцитозе, но и по происхождению; другими словами, есть патологический клон клеток, соматическая мутация. Идентичность поражения мембраны эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов указывает на то, что патологическую информацию скорее всего получает клетка, следующая за стволовой — общая клетка-предшественница миелопоэза. Бластомный рост не характерен для болезни Маркиафавы — Микели. Описаны лишь единичные случаи развития быстрого лейкоза на фоне этой болезни. Тем не менее можно предположить, что болезнь Маркиафавы — Микели — это вариант доброкачественной опухоли системы крови, дейкой на дающей опухолевой пролиферации, свойственной другим формам лейкоза.

Пока не ясен механизм развития комплементчувствительности при болезни Маркиафавы — Микели. Существенных изменений активности ферментов гликолиза и пентозофосфатного цикла нет.

Снижается активность фермента ацетилхолинэстеразы эритроцитов [Дервиз Г. В., 1962; Савина Л. С., 1974; de Sandro, Giotto, 1956]. Однако скорее всего понижение активности фермента становится следствием нарушения структуры мембраны эритроцитов, так как фермент располагается на поверхности мембраны и легко нарушается при ее поражении. Известно, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы не влияют на выживаемость эритроцитов. Описана семья с наследственным дефектом активности ацетилхолинэстеразы без признаков гемолиза и с отрицательной пробой Хема. Активность ацетилхолинэстеразы снижена при других формах гемолитических анемий, чего не может объяснить феномен повышенной комплементчувствительности.

Имеются данные об изменении жирнокислотного состава мембраны эритроцитов при болезни Маркиафавы — Микели — небольшое увеличение количества непредельных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов. Отмечено увеличение эйкозодиеновой кислоты в мембране [Идельсон Л. И. и др., 1977], возможно, что изменения в липидах — лишь отражение других изменений в структуре мембраны эритроцита.

Главную роль в патогенезе тромботических осложнений приписывают интрасосудистому распаду эритроцитов и стимуляции свертывания факторами, освобождающимися из клеток во время их распада. Quick (1954) показал, что ретикулоциты содержат большое количество факторов, способствующих свертыванию крови. При болезни Маркиафавы — Микели разрушаются в основном ретикулоциты; может быть, этим следует объяснить высокую частоту тромботических осложнений при болезни Маркиафавы — Микели и сравнительную редкость таких осложнений при других формах гемолитических анемий с выраженным внутрисосудистым гемолизом.

Клиническая картина. Болезнь чаще начинается исподволь. Больной жалуется на слабость, недомогание, головокружение. Иногда больные обращают внимание на небольшую желтизну склер. Нередко одной из первых жалоб становятся головная боль, боли в животе различной локализации. Иногда лишь склонность к повышенному тромбообразованию заставляет больного обратиться к врачу. Гемоглобинурия редко бывает первым симптомом болезни.

В 1967 г. Dacie показал, что гемоглобинурия может вообще отсутствовать при болезни Маркиафавы — Микели. Описан ряд больных, у которых гемоглобинурия впервые появилась через 2—3 года или даже через 10 лет после начала болезни [Лорие Ю. И., 1965; Chrobak et al., 1964].

Приступы боли в животе — один из характерных признаков болезни

Маркиафавы—Микели. Локализация боли может быть самой различной. Описаны операции в связи с подозрением на острый аппендицит, язву желудка, желчекаменную болезнь вплоть до гастрэктомии у таких больных. Вне криза болей в животе, как правило, не бывает. Нередко к болям в животе присоединяется рвота. Вероятно, боли в животе связаны с тромбозами мелких мезентериальных сосудов. Нередко наблюдаются тромбозы периферических сосудов. Тромбофлебит встречается у 12% больных с болезнью Маркиафавы — Микели, обычно они поражают вены нижних и верхних конечностей. Описаны тромбозы сосудов почек. Тромботические осложнения — наиболее частая причина смерти при болезни Маркиафавы — Микели.

При обследовании больного выявляются бледность с небольшим желтушным оттенком, одутловатость лица, иногда излишняя полнота.

Небольшое увеличение селезенки возможно, но не обязательно. Печень нередко увеличена, хотя это также не является специфическим признаком болезни.

Болезнь Маркиафавы — Микели сопровождается признаками внутрисосудистого гемолиза, в первую очередь повышением свободного гемоглобина плазмы, наблюдаемым почти у всех больных. Однако выраженность такого повышения различна и зависит от того, в какой период болезни проводилось исследование. В период криза этот показатель значительно возрастает, увеличивается также количество метальбумина плазмы. Уровень свободного гемоглобина зависит и от содержания гаптоглобина, фильтрации гемоглобина в почках, скорости разрушения комплекса гемоглобин — гаптоглобин. Уровень гемоглобина в моче зависит от содержания свободного гемоглобина плазмы и уровня гаптоглобина. При небольшом гемолизе уровень свободного гемоглобина плазмы будет недостаточным для его прохождения через почечный фильтр, и гемоглобинурия не является обязательным признаком болезни. При прохождении через канальцы почек гемоглобин частично разрушается, откладывается в эпителии канальцев, что приводит к выделению с мочой гемосидерина у большинства больных. Это важный признак болезни. Иногда гемосидеринурия выявляется не сразу, лишь в процессе динамического наблюдения за больным. Следует также отметить, что гемосидерин выделяется с мочой при ряде других заболеваний.

К а р т и н а к р о в и. Содержание гемоглобина у больных с болезнью Маркиафавы — Микели колеблется от 30 до 50 г/л в период обострения, до нормы в период ремиссии. Содержание эритроцитов снижается соответственно снижению гемоглобина. Цветовой показатель долго остается близким к единице. Если больной теряет много железа с мочой в виде гемосидерина и гемоглобина, то содержание железа постепенно падает. Низкий цветовой показатель наблюдается приблизительно у половины больных. Иногда повышен уровень гемоглобина F, особенно при обострении [Козинец Г. И. и др., 1980]. У значительной части больных содержание ретикулоцитов бывает повышенным, но сравнительно невысоким (2—4%). Иногда в эритроцитах обнаруживаются точечные дефекты (рис. 161). Количество лейкоцитов при болезни Маркиафавы — Микели в большинстве случаев снижено. У большинства больных количество лейкоцитов составляет $1,5-3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, но иногда снижается до очень низких цифр ($0,7-0,8 \cdot 10^9/\text{л}$). Лейкопения у большинства больных обусловлена уменьшением количества нейтрофилов. Однако иногда при болезни Маркиафавы — Микели содержание лейкоцитов бывает нормальным и редко повышенным до $10-11 \cdot 10^9/\text{л}$.

По данным Е. А. Михайловой с соавт. (1980), при болезни Маркиафавы — Микели снижается фагоцитарная активность нейтрофилов. Тромбоцитопения также часто встречается, однако снижения агрегации не наблюдается. Вероятно, с этим связана редкость геморрагических осложнений, хотя

количество тромбоцитов иногда падает до очень низких цифр ($10-20 \cdot 10^9/\text{л}$). Обычно у большинства больных содержание тромбоцитов колеблется от 50 до $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Нормальное количество тромбоцитов не исключает болезни Маркиафавы — Микели.

Исследование костного мозга выявляет в основном признаки гемолитической анемии — раздражение красного ростка при нормальном количестве миелокариоцитов. У ряда больных несколько снижено количество мегакариоцитов.

На вскрытии в костном мозге при болезни Маркиафавы — Микели может быть различная картина в зависимости от фазы заболевания. Ю. И. Лорие, Л. А. Данилова (1964) на основании гистологического исследования костного мозга умерших пришли к выводу, что морфология зависит от того, на каком этапе наступила смерть. Они считают, что на первом этапе болезни обнаруживается богатый и полиморфный костный мозг с отчетливой гиперплазией красного ростка; затем, по их данным, появляются очаги опустошения и, наконец, наступает диффузная гипоплазия. У наблюдавшихся нами больных на первом этапе болезни при трепанобиопсии костного мозга отмечено резкое преобладание жира над кроветворным костным мозгом. В дальнейшем у части этих больных аплазия сменялась гиперплазией, повысилось содержание гемоглобина и усилились признаки гемолиза.

Уровень железа сыворотки при болезни Маркиафавы — Микели зависит от стадии болезни, выраженности внутрисосудистого гемолиза и активности кроветворения. Постоянная и частая гемоглобинурия, когда гемосидерин постоянно обнаруживается в моче, снижает содержание железа в организме, а следовательно, и в сыворотке, иногда очень значительно. В ряде случаев болезнь Маркиафавы — Микели начинается с признаков гипоплазии. Запасы железа в организме у больного зависят, с одной стороны, от потери железа с мочой, с другой — от интенсивности эритропоэза. В частности, это не позволяет считать дефицит железа диагностическим признаком болезни Маркиафавы — Микели.

Уровень билирубина сыворотки при болезни Маркиафавы — Микели повышается в большинстве случаев нерезко или нормальный. Обычный средний уровень билирубина — 20 до 27 мкмоль/л, главным образом за счет непрямого. Следует помнить, что при внутрисосудистом распаде гемоглобина образуется гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс, который в конечном итоге тоже распадается с образованием билирубина.

Болезнь Маркиафавы — Микели может протекать по-разному. При одном из вариантов общее состояние больных вне криза удовлетворительное, содержание гемоглобина около 80—90 г/л. Периодически, чаще после инфекции, но иногда спонтанно, возникают острые гемолитические кризы с выделением черной мочи; в этот период появляются сильные боли в животе, повышается температура до фебрильных цифр и резко

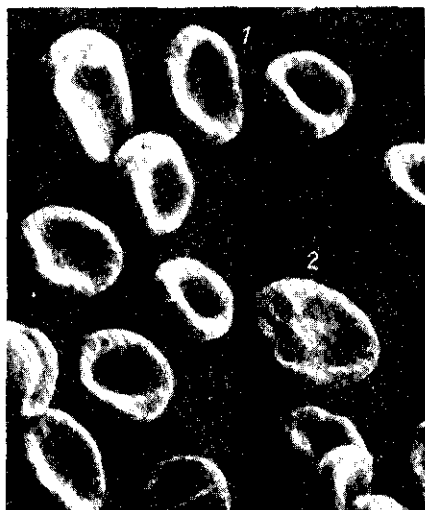


Рис. 161. Сканограма эритроцитов при болезни Маркиафавы — Микели.

1 — гипохромный эритроцит; 2 — эритроциты с дефектом мембраны в виде пор.
Ув. 3000 (по А. А. Можной).

падает содержание гемоглобина. Затем криз проходит, содержание гемоглобина повышается до обычных для больного цифр.

При другом, также типичном, варианте общее состояние больных вне криза нарушается значительно больше. Уровень гемоглобина постоянно низкий — 40—50 г/л. За все время болезни может не быть черной мочи, а если и бывает, то после трансфузии плазмы или свежих неотмытых эритроцитов. Кроме этих двух вариантов, существует ряд переходных форм, когда вначале имеются гемолитические кризы, а затем при прогрессировании анемии они сглаживаются. У некоторых больных тяжелые гемолитические кризы следуют один за другим, приводят к выраженной постоянной анемии. Кризы часто сопровождаются тромботическими осложнениями. У некоторых больных картина болезни в основном определяется тромбозами, а уровень гемоглобина держится около 9,5—100 г/л.

У части больных болезнь Маркиафавы—Микели начинается с апластической анемии. Имеется много подобных описаний [Файнштейн Ф. И., Турбина Н. С., 1971; Алексеев Г. А., Берлинер Г. И., 1972; Nussey, 1956; Ross, Rosenberg, 1964; Lewis, Dacie, 1967].

По данным Dacie (1966), у 13 из 50 больных болезнь Маркиафавы—Микели дебютировала гипоплазией. У 11 наблюдавшихся нами больных на первом этапе болезни была выявлена аплазия костного мозга. Анализ собственных наблюдений и данных литературы указывает на признаки болезни Маркиафавы—Микели (раздражение красного ростка костного мозга, ретикулоцитоз, боли в животе, непостоянное выделение с мочой гомосидерина с самого начала болезни). В ряде случаев апластической анемии на определенном этапе появляются антитела в сыворотке (тепловые гемолизины), которые *in vitro* вызывают гемолиз донорских эритроцитов, и у больных также бывают положительными сахарозная проба и проба Хема. Необходимо разделить гемолизиновую форму аутоиммунной гемолитической анемии и соматическую мутацию, свойственную болезни Маркиафавы—Микели. В последнем случае можно предположить, что клон патологических клеток, появившийся при этой болезни, вначале подавляет дифференцировку нормальной стволовой клетки, как при лейкозах [Воробьев А. И., 1965], Urube, Fujoka (1982) исследовали образование эритроидных колоний костного мозга у больных ПНГ. Они показали, что у 2 из 8 обследованных больных колонии практически не образовывались; эффективность колониеобразования у остальных была близка к норме или несколько превышала ее, хотя в целом была значительно ниже, чем у больных с другими формами гемолитических анемий.

При болезни Маркиафавы—Микели нарушена структура оболочки эритроцитов, что проявляется ее повышенной чувствительностью к воздействию комплемента, выявляемой либо пробой Хема, либо более чувствительной сахарозной пробой [Hartman, Jenkins, 1966]. Сахарозная проба может быть положительной и при гемолизиновой форме аутоиммунной гемолитической анемии. Гемолизины фиксируются к поверхности собственных эритроцитов и в присутствии комплемента разрушают их в сахарозной среде. Для дифференциальной диагностики ставят 3 варианта сахарозной пробы, а также пробу Кумбса и агрегат-гемагглютинационную пробу (см. с. 104). Нельзя использовать в качестве донорской сыворотку больного с каким-либо другим заболеванием, так как она может содержать гемолизины и проба окажется ложноположительной. Отрицательные пробы возможны тогда, когда в качестве источника комплемента используется сыворотка самого больного или больных циррозом печени, ревматоидным полиартритом, системной красной волчанкой или другими заболеваниями со снижением уровня комплемента. Сахарозная проба и проба Хема становятся менее выраженными, если при взятии крови у больного в качестве антикоагулянта

используется гепарин, а не цитрат натрия. После гемолитического криза интенсивность пробы Хема и сахарозной пробы снижается, но они не становятся отрицательными.

Под влиянием комплемента при болезни Маркиафавы—Микели разрушаются не только эритроциты, но и нейтрофилы и тромбоциты [Rosse, 1966, Kabakci et al., 1972; Hinz, 1976].

Дифференциальная диагностика проводится с рядом заболеваний в зависимости от того, на какой симптом болезни врач обратил внимание.

Если у больного бывает черная моча, а в лаборатории не вызывает затруднений идентификация гемосидерина в моче, то диагностика облегчается. Круг болезней с внутрисосудистым гемолизом ограничен, поэтому правильный диагноз ставят довольно быстро.

Чаше, однако, внимание врача привлекают другие симптомы болезни: боли в животе, тромбозы периферических сосудов, анемия. Нередко это заставляет заподозрить злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта. У таких больных проводят рентгенологические исследования желудка, кишечника, а если видят красную мочу, то исследуют почки.

Нередко врачи обращают внимание на высокий белок в моче и предполагают какое-либо заболевание почек. При этом не учитывается, что выраженная протеинурия, темный цвет мочи и отсутствие в ней эритроцитов чаще бывают при гемоглобинуриях, поскольку гемоглобин — это тоже белок.

В этих случаях целесообразно выполнить бензидиновую пробу Грегерсена с мочой, если в ней нет эритроцитов. Кроме гемоглобина, положительную пробу Грегерсена может обусловить миоглобин, однако миоглобинурии бывают значительно реже, чем гемоглобинурия, и при них содержание гемоглобина не снижается.

Выраженная панцитопения при болезни Маркиафавы—Микели приводит к диагностике апластической анемии. Однако для этой группы заболеваний не характерны повышение количества ретикулоцитов, раздражение красного ростка костного мозга, внутрисосудистый гемолиз.

Наибольшие трудности возникают при дифференцировке болезни Маркиафавы—Микели с гемолитиновой формой аутоиммунной гемолитической анемии. Они практически почти не различаются по клинической картине, но количество лейкоцитов при болезни Маркиафавы—Микели чаще снижено, а преднизолон практически неэффективен, тогда как при аутоиммунной гемолитической анемии лейкоциты чаще повышены, а при ее гемолитиновых формах преднизолон часто дает хороший эффект. Диагностике помогают выявление гемолитинов сыворотки по стандартной методике и по модификациям сахарозной пробы (см. с. 104), а также выявление на поверхности эритроцитов антиэритроцитарных антител.

Выделение с мочой гемосидерина в сочетании с болями в животе, гипохромной анемией, тромбоцитопенией наблюдается иногда при тяжелой свинцовой интоксикации. Однако в этих случаях бывает полиневритический синдром, отсутствующий при болезни Маркиафавы—Микели; кроме того, для болезни Маркиафавы—Микели характерны положительные сахарозная и проба Хема. При свинцовом отравлении они отрицательные. Свинцовое отравление сопровождается резким повышением содержания δ -аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче.

Лечение. Патогенетических методов лечения не существует. Глубина анемии при болезни Маркиафавы—Микели определяется выраженностью, с одной стороны, гипоплазии, а с другой — гемолиза. Тяжелое общее состояние больного и низкий уровень гемоглобина служат показателями для гемотрансфузий. Больным целесообразно назначать переливание отмытых эритроцитов, особенно размороженных [Dacie, 1966]. Менее эффек-

тивна эритроцитная масса, выдержанная не менее недели при 4°C [Лорие Ю. И., Киселев А. Е., 1959].

Число гемотрансфузий определяется состоянием больного, быстротой повышения уровня гемоглобина. Во всех случаях при ПНГ желательны избежание гемотрансфузий, но обычно это не удается. Многие больные постоянно нуждаются в трансфузиях с интервалами от 3—4 дней до нескольких месяцев. Вначале больные хорошо переносят трансфузии, но после нескольких месяцев или лет болезни у них нередко развиваются тяжелые реакции даже на тщательно отмытые эритроциты. Это требует подбора эритроцитов по непрямой пробе Кумбса.

Gardner, Pringle (1961) сообщили о применении анаболического гормона у 3 больных болезнью Маркиафавы—Микели, у 2 был получен удовлетворительный эффект. В дальнейшем Hartman (1966) сообщил о хорошем результате терапии анаболическими гормонами у нескольких больных. Положительный опыт терапии нероболом имеет А. А. Лавров (1969). Большинство больных получают неробол по 5 мг 4 раза в день с некоторым эффектом. Неробол следует применять в течение нескольких месяцев под контролем функции печени в связи с возможностью развития холестатического гепатита. Действие препарата пролонгированного действия, ретаболила, слабее.

Анаполон (оксиметалон) значительно менее токсичен, чем неробол, назначается по 150—200 мг/сут; холестатический эффект больших доз препарата значительно меньше, чем у неробола. Анаполон применяется по 150—200 мг/сут в течение 3—4 мес.

В связи с повышенной способностью к образованию перекисей непереносимых жирных кислот в мембране эритроцитов больных болезнью Маркиафавы—Микели возникает вопрос о применении препаратов токоферола. Витамин Е обладает антиоксидантными свойствами, т. е. способен противостоять действию окислителей. Старые препараты токоферола пользы больным ПНГ не приносили. Современный препарат эрвит содержит больше токоферола, чем другие. В дозе 3—4 мл/сут (0,15—0,2 мгк ацетата токоферола) препарат оказывает определенное антиоксидантное действие. В частности, его можно использовать для профилактики гемолитического криза при применении препаратов железа.

Препараты железа показаны при его значительной потере и выраженном дефиците. Еще со времени Strübing (1882) известно, что препараты железа иногда провоцируют тяжелые гемолитические кризы, особенно если вводят парентерально. Предполагалось, что обострение гемолиза связано с повышением перекисного окисления мембраны эритроцитов под влиянием железа. Однако в настоящее время считают такое обострение результатом некоторого «избытка» эритроцитов в циркуляции, разрушающихся под влиянием комплемента [Rosse, Guterman, 1970; Rosse, 1982]. Создается впечатление, что у некоторых больных неробол, у других — токоферол уменьшают гемолиз, возникающий под влиянием препаратов железа, но убедительных доказательств этому не получено.

Сложен вопрос об использовании преднизолона. Так, Rosse в одном из последних обзоров (1982) пишет о благоприятном влиянии преднизолона в больших дозах (1 мг/кг) на гемолитические кризы у отдельных больных с болезнью Маркиафавы—Микели. Нам представляется, что скорее это гемолитическая форма аутоиммунной гемолитической анемии, которую часто трудно отличить от болезни Маркиафавы—Микели. Это относится и к использованию при ПНГ иммунодепрессантных препаратов. Так, Е. А. Михайлова, Н. С. Турбина (1979) сообщили об использовании циклофосфана у 7 больных с болезнью Маркиафавы—Микели для возможной эрадикации патологического клона клеток. У больных получено небольшое улучшение. Следует

отметить слабое влияние циклофосфана на миелоидный росток, пораженный при болезни Маркиафавы—Микели. Однако если среди описанных больных были страдавшие гемолитиновой формой аутоиммунной гемолитической анемии, то эффект циклофосфана вполне понятен.

Спленэктомия, эффективная при гемолитических формах аутоиммунной гемолитической анемии, практически не приносит улучшения при болезни Маркиафавы—Микели. Если спленэктомия необходима (частые инфаркты селезенки, ее большие размеры, разрыв), то в послеоперационном периоде должна проводиться тщательная профилактика тромботических осложнений.

Для борьбы с тромбозами при болезни Маркиафавы—Микели используют гепарин, чаще в небольших дозах (5000 ЕД 2—3 раза в день в кожу живота), а также антикоагулянты непрямого действия.

Прогноз. Продолжительность жизни больных колеблется от 1 до 7 лет, описаны больные, жившие 30 лет [Dacie, 1966]. В редких случаях наблюдается полная ремиссия и даже выздоровление [Идельсон Л. И., 1975; Dacie, 1966]. Полная клиническая ремиссия у больных говорит о принципиальной возможности обратного развития процесса.

Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов

Механический гемолиз при протезировании сосудов или клапанов сердца

В 1953 г. Monroe, Strauss у 2 больных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой обнаружили морфологические изменения в эритроцитах, выражающиеся в появлении фрагментированных клеток и шизоцитов. Авторы предположили, что эритроциты повреждаются, проходя через измененные капилляры. Brain, Dacie, Naurichane (1962) считали, что эритроциты могут повреждаться при всех заболеваниях с частичной закупоркой мелких сосудов фибрином или тромбоцитарным тромбом. В эксперименте эритроциты, пропущенные *in vitro* через сосуды, на которых имелись отложения фибрина, подвергались механическому разрушению. При этом морфологическая картина непоминала наблюдаемую в клинике (обломки эритроцитов, фрагменты, содержащие гемоглобин) [Bull et al., 1968]. Было установлено, что фрагментация эритроцитов возможна в ряде других ситуаций. Ее воспроизвели у крыс со злокачественной гипертонией [Venkatachalam et al., 1968], у кроликов, получавших катехоламины [McGay et al., 1969]. Вероятно, в основе данной формы анемии лежит механическая травма эритроцитов из-за резкого сжатия мелких кровеносных сосудов. Механическая гемолитическая анемия отмечена при гемолитико-уремическом синдроме, злокачественной гипертонии, метастатическом раке, ангиосаркомах.

В 1954. Hufnagel с соавт. описали гемолитическую анемию у больных с протезом клапана аорты. Вскоре после этого Sarnoff, Case (1958) сообщили о гемолитической анемии у 9 больных с шаровым искусственным клапаном.

В 1961 г. Sayed с соавт. описали больного с острым гемолизом после пластической операции по восстановлению межпредсердной перегородки при помощи тефлона. Пришлось прибегнуть к повторной операции, установившей у больного недостаточность митрального клапана. Во время систолы кровь попадает на тефлоновую перегородку с участком, лишенным эндотелия. На этом участке был небольшой мешок, вероятно, вызывавший завихрения крови. Во время повторной операции мешок зашили и прикрыли оголенный участок тефлона эндотелием, после чего признаки повышенного гемолиза исчезли. С того времени было много сообщений об остром гемолитическом

синдроме после подобной операции [Verdon et al., 1963; Furuhielm et al., 1964; Niell, 1964; Sanie et al., 1964; Sears, 1965].

В. И. Бураковский с соавт. (1982) описали гемолитическую анемию после коррекции частично открытого артериального канала. Причиной гемолиза стал инородный материал в полостях сердца, не прикрытый эндотелием. Была произведена вторая операция, наложена заплата из эндотелия. Авторы приходят к выводу, что для профилактики гемолитической анемии целесообразно пользоваться заплатой из собственного перикарда.

Судя по данным литературы, наиболее часто острая гемолитическая анемия наступает в случаях протезирования аортального клапана по методу Starr—Edward. Описана гемолитическая анемия, развившаяся через 8 ч после операции [Reed, Dunn, 1964]. В других случаях гемолиз развивался лишь через несколько дней и даже недель после операции [Petz, Goodman, 1966; Westring, 1966; Marsh, Lewis, 1969]. Иногда гемолитическая анемия развивалась после протезирования митрального клапана [Leperovich, Paley, 1966; Walinsky et al., 1967].

С. Н. Терещенко, А. А. Можина (1982) обследовали 157 больных после протезирования клапанов по поводу ревматических пороков сердца. У 66% больных в течение первых 3 недель развивалась анемия в результате травмы мембраны эритроцитов, осмотических нарушений в связи с искусственным кровообращением.

За последние годы показано, что после протезирования аортального или митрального клапана даже без выраженного внутрисосудистого гемолиза нередко укорочена продолжительность жизни эритроцитов и есть выраженные признаки гемолитической анемии — постоянно повышено содержание свободного гемоглобина плазмы, снижено содержание гаптоглобина, в моче определяется гемосидерин, повышено содержание ретикулоцитов, имеется раздражение красного роста костного мозга.

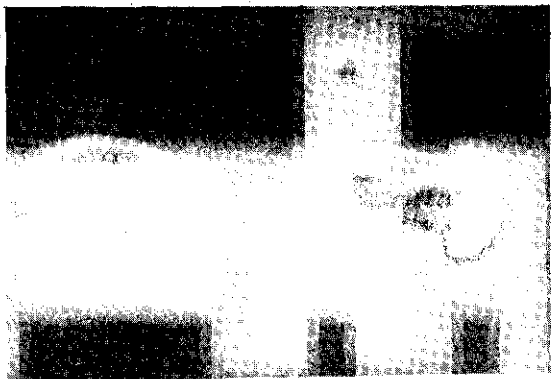
Селезенка в большинстве случаев не увеличена.

К а р т и н а к р о в и. Степень анемии может быть различной в зависимости от выраженности гемолиза. Имеются анизопокилоцитоз эритроцитов, полихромазия. Нередко обнаруживаются признаки фрагментации эритроцитов, появляется большое количество треугольных эритроцитов, шизоцитов, эритроцитов с шипами (рис. 162). Возможны гипохромия эритроцитов и снижение цветового показателя, связанная с длительной потерей железа с мочой. Количество лейкоцитов и тромбоцитов в большинстве случаев в пределах нормы. Содержание билирубина бывает несколько повышенным. Содержание железа сыворотки нормальное или несколько сниженное.

Pirofsky с соавт. (1967) описали 6 больных гемолитической анемией после протезирования аортального клапана, у которых механическая гемолитическая анемия сочеталась с нерезко положительной прямой пробой Кумбса. Предполагали, что появление антител к эритроцитам при их механической травме связано с нарушением иммунологического карантина, т. е. с обнаружением антигена, который был тщательно спрятан и не контактировал с иммунокомпетентной системой. Не исключено, что при механической травме на измененной мембране эритроцитов иногда неспецифически фиксируются различные сывороточные белки, в том числе и иммуноглобулины.

Таким образом, по всей вероятности, главным фактором в патогенезе острой гемолитической анемии у лиц, перенесших операции на сердце и протезирование, является механическое разрушение эритроцитов при соприкосновении с поверхностью протеза. Несомненно, играют роль не только обработка протеза и материал, из которого он сделан, но и гемодинамические условия: скорость кровотока в области протеза, образование завихрений.

Рис. 162. Сканограмма эритроцитов при механической гемолитической анемии у больного с отрывом тefлоновой заплата после пластики межпредсердного отверстия. Ув. 3000 (по А. А. Можиню).



Диагностика основывается на данных анамнеза, обнаружении в мазках фрагментов эритроцитов и большого количества шизоцитов, признаков внутрисосудистого гемолиза (повышение свободного гемоглобина плазмы, гемосидерина мочи, повышение активности ЛДГ сыворотки в результате выхода фермента из эритроцитов). Помогает определение продолжительности жизни меченных ^{51}Cr эритроцитов здорового человека. У больного с механической гемолитической анемией продолжительность жизни перелитых эритроцитов здорового человека резко укорочена. Такое исследование информативнее определения продолжительности жизни собственных эритроцитов больного. Ее укорочение может быть следствием разных причин, тогда как укорочение продолжительности жизни эритроцитов здорового человека связано с механическим разрушением, если в сыворотке нет алло- или аутоантител к эритроцитам донора.

Лечение симптоматическое; при тяжелой гемолитической анемии показано переливание эритроцитов, иногда повторная операция. Нетяжелая гемолитическая анемия лечения не требует, постепенно ее признаки уменьшаются. При симптомах железодефицитной анемии рекомендуется лечение препаратами железа.

Маршевая гемоглобинурия

Маршевая гемоглобинурия — редкая форма механической гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом из-за травмирования эритроцитов в капиллярах стоп. Впервые гемоглобинурию, связанную с длительной ходьбой, описал Fleischer в 1881 г. В дальнейшем появлялось немало сообщений об этой форме гемолитической анемии. Вероятно, она встречается довольно редко — опубликовано не более 100 случаев. Davidson (1969), целенаправленно занимавшийся данной проблемой, за 8 лет выявил 8 случаев маршевой гемоглобинурии.

Большинство описанных больных мужчины. Возможно, преобладание мужчин связано с тем, что болезнь чаще проявляется у солдат, которым приходится долго ходить.

Наиболее важный и часто единственный симптом болезни — появление черной мочи. Иногда это не нарушает общего состояния, но чаще бывают неприятные ощущения в пояснице, слабость в ногах, иногда боли в пятках, ягодицах. Температура, как правило, не повышается. Черная моча появляется вскоре после длительной ходьбы, и обычно через несколько часов гемоглобинурия полностью прекращается. После длительной ходьбы такие приступы

появляются вновь. Промежутки между приступами составляют от 1—2 дней до нескольких лет.

В большинстве случаев селезенку не удается пальпировать. Почечная недостаточность не развивается. Иногда немного повышено содержание билирубина. Анемия в большинстве случаев не бывает, так как количество разрушившейся крови не превышает 40 мл [Gilligan, Blumgart, 1941; Palma, Mitchell, 1943]. Однако описаны случаи умеренной анемии, связанной с частыми гемолитическими кризами.

В настоящее время доказано, что эритроциты больных маршевой гемоглобинурией ничем не отличаются по биохимическим свойствам от эритроцитов здоровых людей. Нет никаких оснований считать, что в основе маршевой гемоглобинурии лежат иммунные нарушения. Показано [Davidson, 1969], что лордоз не играет роли в разрушении эритроцитов при длительной ходьбе. Davidson (1964, 1969) первый выдвинул гипотезу о механическом разрушении эритроцитов при маршевой гемоглобинурии. Он установил, что гемоглобинурия появляется лишь после ходьбы, особенно бега по камням, и не возникает тогда, когда человек долго бежит по траве или золе. После бега по твердой поверхности отмечены резкое переполнение пяток кровью и ощущение резкого жжения в стопах. У части описанных больных Davidson отмечал «тяжелый» шаг. Автор предполагает, что гемоглобинурия бывает и у здоровых людей после очень длительной ходьбы или бега в неудобной обуви по твердой поверхности. У некоторых лиц гемоглобинурия наступает при кратковременной ходьбе или беге. Никаких патологических изменений в эритроцитах выявить не удалось. Можно предполагать необычное расположение сосудов стоп, близость капиллярной сети к поверхности и вследствие этого травму содержимого этих капилляров.

В патогенезе болезни остается много неизученного. Прежде всего неясно, какие морфологические изменения в стопах ведут к развитию маршевой гемоглобинурии, почему у одних людей она возникает при ходьбе на небольшое расстояние, а у других может отсутствовать при беге на несколько километров.

Лечение болезни сводится к рекомендации носить обувь с мягкими прокладками и воздерживаться от длительной ходьбы или бега.

Гемолитико-уремический синдром

Термин «гемолитико-уремический синдром» введен Gasser с соавт., наблюдавшими в 1955 г. ребенка с гемолитической анемией и тяжелым поражением почек. Аналогичные описания бывали и раньше, однако Gasser впервые выделил эту форму как отдельный синдром с характерной гематологической, лабораторной и патологоанатомической картиной. В настоящее время описано более 500 случаев гемолитико-уремического синдрома, в том числе в отечественной литературе. Болезнь возникает у детей в возрасте от 7 мес до 15 лет.

Клиническая картина. Болезнь начинается нередко внезапно после перенесенной ребенком инфекции или вакцинации. Появляются резкая общая слабость, бледность, боль в животе, рвота, олигурия. Повышается температура. Печень и селезенка обычно не пальпируются. Иногда удается пальпировать почки. Артериальное давление повышается лишь в терминальной фазе болезни. В моче обнаруживаются эритроциты, лейкоциты, иногда свободный гемоглобин. Через некоторое время после начала болезни может развиться анурия.

Картина крови. Анемия, как правило, выражена — содержание гемоглобина ниже 70 г/л. Отмечаются морфологические изменения в эритроцитах — много разрушенных эритроцитов, шизоцитов, эритроцитов с шипами.

Нарушения активности ферментов эритроцитов выявить не удастся. Прямая и непрямая проба Кумбса отрицательная. Повышенный гемолиз сопровождается лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом и выраженной тромбоцитопенией. У больных обнаруживается низкий уровень фибриногена, протромбина VII и X плазменных факторов свертывания крови. Это позволяет предположить внутрисосудистое свертывание при гемолитико-уремическом синдроме [Brain, 1969]. Тяжелая почечная недостаточность может развиваться в различные сроки от начала заболевания.

Имеется много описаний гистологии почек при гемолитико-уремическом синдроме. Обнаруживают дегенерацию эндотелиальных клеток капилляров, отложения фибриноподобного материала на их основной мембране и фибрина с тромбоцитами в просвете (Franklin et al., 1972). В тяжелых случаях обнаруживаются инфаркты почек, фибриноидный некроз стенки артериол.

В настоящее время предполагают, что при гемолитико-уремическом синдроме нет аутоагрессии против эритроцитов и тромбоцитов. Считают, что этиологический фактор — микроорганизм, вирус или вакцинация приводит к выработке антител и образованию комплексов антиген—антитело. По пока неясной причине эти комплексы обуславливают внутрисосудистое свертывание крови с образованием внутрисосудистых тромбов. Это ведет к повышенному расходу фибриногена и захвату тромбоцитов. Эритроциты, вероятно, механически разрушаются нитями фибрина.

Лечение синдрома должно быть направлено прежде всего на ликвидацию внутрисосудистого свертывания, назначают гепарин. Эффективность преднизолона при гемолитико-уремическом синдроме не уточнена, а целесообразность назначения этого препарата остается спорной. Развитие тяжелой почечной недостаточности требует гемодиализа, который в ряде случаев выводит больных из тяжелого состояния.

В настоящее время для лечения гемолитико-уремического синдрома широко используется плазмаферез. Misiani с соавт. (1982) показали, что введение свежеразмороженной плазмы не уступает по эффективности плазмаферезу. Они вводили в первый день плазму по 30—40 мл/кг, а затем в течение нескольких дней по 15—20 мл/кг и у 16 из 17 больных получили полное излечение, у 1 больного пришлось прибегнуть к плазмаферезу.

Прогноз при гемолитико-уремическом синдроме серьезный, однако, по данным Gianantonio с соавт., наблюдавших 250 детей с данным синдромом, при современных методах терапии смертность снизилась с 23 до 5%.

Гемолитическая анемия, связанная с дефицитом витамина Е

Дефицит витамина Е возможен у взрослых людей при нарушении кишечного всасывания в связи с энтеритом, нарушении всасывания жира при панкреатите, при наследственной стеаторее. Однако чаще дефицит витамина Е наблюдается у недоношенных новорожденных.

Витамин Е является одним из важнейших средств, защищающих клетку от воздействия окислителей. Снижение уровня витамина Е ведет к повышенному образованию перекисей липидов в клеточной мембране и укорочению продолжительности жизни эритроцитов [Horwitt, 1960; Horwitt et al., 1963]. У недоношенных обеспеченность витамином Е зависит от степени недоношенности. Нормальные запасы витамина Е у новорожденного составляют 20 мг, а недоношенный, родившийся с массой тела 1000 г, имеет в запасах всего 3 мг витамина Е.

Мембрана эритроцитов у такого ребенка легко нарушается при воздействии окислителей. Состав жирных кислот, входящих в фосфолипиды мембраны, во многом зависит от состава жирных кислот в пище ребенка. Если

много линолевой кислоты в питании, то ее содержание увеличивается и в мембране эритроцитов, и они легче разрушаются. Женское молоко содержит значительно меньше линолевой кислоты, чем коровье.

При дефиците витамина Е в организме эритроциты могут гемолизироваться под воздействием больших доз железа, которое иногда назначают недоношенным, так как железо катализирует перекисное окисление.

При дефиците витамина Е наблюдается легкая гемолитическая анемия с внутриклеточным гемолизом, небольшим снижением уровня гемоглобина (до 90—100 г/л) и повышением уровня ретикулоцитов (до 2,5—3,5%) и билирубина (до 30 мкмоль/л).

Для дефицита витамина Е характерно разрушение эритроцитов при инкубации с перекисью водорода. В присутствии перекиси водорода образуется также большое количество малонового альдегида. При дефиците витамина Е наблюдается гемолиз при помещении животного или человека в камеру с повышенным давлением кислорода.

Анимию, связанную с дефицитом витамина Е, лечат витамином Е, назначенным внутрь новорожденным и внутримышечно при стеаторее и нарушении всасывания витамина Е у взрослых.

АНЕМИЯ У КОСМОНАВТОВ

Длительные космические полеты поставили перед медициной задачу изучить изменения в организме человека в космосе и после возвращения на Землю. Длительное пребывание в космосе приводит к развитию легкой анемии. За последние годы проведено много работ, проливших свет на патогенез этой анемии.

После космических полетов снижается масса циркулирующих эритроцитов и одновременно уменьшается объем плазмы; концентрация гемоглобина и гематокрит изменяется нерезко. Обнаружено снижение содержания ретикулоцитов. По данным В. И. Легенькова с соавт. (1981), даже после кратковременного полета (до 8 сут) у космонавтов закономерно уменьшалось количество ретикулоцитов в среднем на 29,8%. После длительных полетов (от 16 до 175 сут) содержание ретикулоцитов снижалось на 33%. По данным Е. А. Ильина с соавт. (1975), М. С. Каландаровой с соавт. (1981), у крыс после пребывания в космосе подавляется красный росток костного мозга. У животных и человека после пребывания в космосе появляются признаки повышенного гемолиза.

В американских космических кораблях «Джемини» была очень высокая концентрация кислорода, и у экипажа отмечено токсическое влияние избыточной концентрации кислорода на кроветворение. С одной стороны, установлено, что кислород вызывает повышенное перекисное окисление мембраны эритроцитов и укорачивает продолжительность их жизни, с другой стороны, предполагалось, что повышенная концентрация кислорода ведет к гипероксии почек и нарушению выработки эритропоэтина. В советских кораблях концентрация кислорода соответствует таковой на Земле на уровне моря, но космонавты все же имели определенные признаки повышенного гемолиза эритроцитов.

Так, по данным О. К. Гаврилова с соавт. (1980), А. С. Ушакова с соавт. (1982), после длительных космических полетов (до 140 сут) у космонавтов появлялось незначительное увеличение куполообразных эритроцитов и эритроцитов в виде спущенного мяча. Этих изменений не находят при полетах длительностью до 8 сут. Эритроциты в основном представлены дискоцитами, как и в норме. Возможно, небольшое укорочение продолжительности жизни эритроцитов связано с метаболическими изменениями в эритроцитах. Так,

А. С. Ушаков с соавт. (1981) обнаружили после длительных полетов уменьшение интенсивности гликолиза, концентрации АТФ и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Leon с соавт. (1982) приводит данные, полученные совместно американскими и советскими учеными в эксперименте. У крыс, помещенных на борту корабля на центрифугу и находившихся под воздействием силы тяжести 1g, продолжительность жизни эритроцитов была близкой к норме. Однако повышенный гемолиз, вероятно, не является основным фактором, приводящим к легкой анемии. Ведущее значение придается снижению эритропоэза, что связано с невесомостью. В эксперименте показано [Tavassoli, 1982], что центрально расположенные кости содержат после полетов активный костный мозг, а периферические — жировой костный мозг.

По данным американских исследователей [Kinzey et al., 1976], у экипажей космического корабля «Аполлон» (с прилунением и без прилунения) после воздействия на организм лунной гравитации эритроцитарная масса уменьшалась не столь заметно, чем тогда, когда не было такого воздействия. Предполагают [Ильин Е. А. и др., 1975], что снижение эритропоэза связано с уменьшением мышечной нагрузки и понижением потребления кислорода, в результате чего уменьшается стимуляция эритропоэза.

В. И. Легеньков с соавт. называют анемию у космонавтов «адаптационным эритроцитопеническим синдромом невесомости». Изменения крови являются одной из причин пониженной переносимости физических и ортостатических нагрузок.

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Под апластической анемией понимают группу патологических состояний, при которых наряду с панцитопенией обнаруживается снижение кроветворения в костном мозге и отсутствуют признаки гемобластоза. Апластическая анемия — не нозологическая форма, а синдром. Из группы апластических анемий четко выделяется конституциональная анемия Фанкони. Среди приобретенных апластических анемий имеются формы, этиология которых известна, например апластические анемии, вызванные ионизирующей радиацией или связанные с приемом больших доз цитостатических препаратов. Особая группа апластических анемий возникает после острого вирусного гепатита. Описываются апластические анемии после приема лекарств, которые у большинства людей никаких изменений крови не вызывают. К ним относятся хлорамфеникол (левомицетин), фенилбутазон (бутадион), соединения золота, толбутамид (бутаамид), сульфаметоксипиридазин (сульфамиридазин, кинекс), мепробамат (мепротан, андаксин), триметадон (триметин), карбутамид (букарбан), хлорпромазин (аминазин) и др. Смертельная апластическая анемия бывает в 10 раз чаще у лиц, которые принимали левомицетин, по сравнению с теми, кто лекарства не принимал (по данным Wallerstein с соавт.). Наиболее часто встречаются идиопатические формы апластических анемий, где при самом тщательном обследовании больного не удается выяснить причину болезни. Упоминание о том, что больной принимал какое-либо лекарство из указанных выше, не дает серьезных оснований считать это лекарство виновным в развитии апластической анемии. Копорка с соавт. (1984) в жировой ткани лиц, умерших от апластической анемии, выявили высокую концентрацию хлорорганических веществ. Авторы думают о возможности этиологической роли этих веществ у ряда больных апластической анемией.

Патогенез. Принципиально возможны следующие механизмы развития апластической анемии: уменьшение количества стволовых клеток или их внутренний дефект; нарушение микроокружения, приводящее к изменению функции стволовых клеток; внешние гуморальные или клеточные воздействия, в основном иммунные, нарушающие нормальную функцию стволовой клетки.

Некоторые данные позволяют говорить о предрасположенности к аплазии у лиц, принимавших левомисетин. Описаны 2 семьи, где однояйцевые близнецы заболели апластической анемией после приема левомисетина [Funbach, Trentin, 1960; Naga, Maier 1969], что указывает на возможность генетической предрасположенности к данной патологии. Основываясь на изучении синтеза ДНК *in vitro* костномозговыми клетками человека, выздоровевшего от левомисетиновой аплазии, и его родственников, Yunis (1976) пришел к заключению о генетической предрасположенности к заболеванию. Однако Howell с соавт. (1975) не смогли установить повышенной чувствительности к левомисетину костномозговых клеток больного по сравнению с донорскими. Вероятно, генетическая предрасположенность к действию левомисетина существует, но ее природа остается неясной. Описаны случаи семейной аплазии в связи с приемом препаратов золота. Cunningham с соавт. (1974) описали у лиц, выздоровевших от бутадииновой аплазии, нарушенный метаболизм этого лекарства в организме. Williams с соавт. (1973) в специальном обзоре, посвященном лекарственным аплазиям, считают механизм их развития пока неизвестным. Неясно, какой из 3 указанных выше механизмов страдает при воздействии лекарств.

Ионизирующая радиация может вызвать апластическую анемию; она четко зависит от дозы радиации. При этом наблюдается гибель стволовых клеток.

Механизм развития аплазии после вирусной инфекции также недостаточно ясен. Аплазия развивается чаще после гепатита А или гепатита, не относящегося ни к группе А, ни к группе В. Описаны случаи аплазии после инфекционного мононуклеоза [Shadduck et al., 1979] и 2 случая трансплантации костного мозга однояйцевым близнецам с постгепатитной аплазией. В одном случае отмечен эффект от трансплантации, в другом костный мозг не прижился; потребовалась подготовка циклофосфаном, а после нее трансплантация была удачной [Appelbaum, Fefer, 1981]. Это не отвечает на вопрос, поражает вирус непосредственно стволовую клетку или существует гетероиммунный механизм развития аплазии (антитела против вируса, фиксированного на стволовой клетке, вызывают гибель этой стволовой клетки).

Очень много работ, особенно за последние годы, посвящено патогенезу идиопатической формы апластической анемии. Значительное количество информации получено в опытах *in vitro*. Установлено, что при апластических анемиях уменьшается количество колониеобразующих клеток как в костном мозге, так и в периферической крови [Алмазов В. А. и др., 1977; Кузденбаева Р. С., Турбина Н. С., 1978; Kern et al., 1977; Naak et al., 1977; Moriyama et al., 1979]. Уменьшается количество как эритроидных, так и гранулоцитарных колоний. Эти данные говорят о том или ином поражении стволовой клетки кроветворения.

По мнению Crosby (1974), в основе патологического процесса может лежать нарушение микроокружения, особенно тогда, когда на фоне тотального замещения костного мозга имеются островки с большим количеством кроветворных клеток. Н. А. Торубарова (1977) у 17 детей с идиопатической формой апластической анемии установила зависимость между уменьшением числа миелоидных клеток и снижением количества стромальных предшественников. В пользу возможности патологии микроокружения при аплазиях говорит существование мышей генотипа Sl/Si^u. У этих животных нарушение пролиферации и дифференцировки связано с первичным дефектом стромальных клеток. Kagan с соавт. (1979) предполагали дефект в гемопоэтическом окружении в одном случае апластической анемии, где не было нарушений колониеобразования и гуморальных и клеточных факторов, подавляющих колониеобразование при культивировании донорского костного мозга. Однако пока никаких доказательств первичности поражения микроокружения при апластических анемиях не получено.

В пользу поражения стволовой клетки при апластических анемиях говорит эффективность трансплантации костного мозга от однояйцевых близнецов и братьев или сестер, совместимых по системе HLA. По данным Storb с соавт. (1980), из 30 больных, которым ранее не переливалась кровь, приживление костного мозга после трансплантации и восстановления кроветворения отмечено у 29. Следовательно, только в этом одном случае можно предполагать нарушение микроокружения. Wilson с соавт. (1978), Golde с соавт. (1980) показали, что фибробласты в трансплантированном костном мозге принадлежат реципиенту, а не донору. Однако неясно, какие нарушения имеются в стволовой клетке. Имеется много данных о воздействии на стволовую клетку иммунных лимфоцитов. Об иммунной природе апластической анемии у ряда больных свидетельствует отсутствие приживления трансплантированного костного мозга от однояйцевого близнеца без предварительной иммунодепрессии [Appelbaum et al., 1981]

Много работ посвящено воздействию различных популяций лимфоцитов на стволовую клетку. Hoffman с соавт. (1977) показали, что лимфоциты больных апластической анемией тормозят образование эритроидных колоний при культивировании донорского костного мозга. По сообщению Kagan с соавт. (1976), лимфоциты костного мозга больных аплазией могут нарушать дифференцировку и пролиферацию клеток костного мозга. В дальнейшем, однако, появились работы, в которых эти данные были определены не как результат аутоиммунного процесса, а как следствие трансфузий крови, не подобранный по системе HLA. Однако удаление лимфоцитов из костного мозга больного апластической анемией восстанавливало бурстобразующую способность костного мозга, а повторное прибавление собственных лимфоцитов вновь эту способность нарушало [Singer et al., 1979; Torok-Storb et al., 1980].

Sullivan с соавт. (1980) пытались, удаляя лимфоциты при помощи антилимфоцитарного глобулина, восстановить рост гранулоцитов в культуре, но это им не удалось. Однако Vacigaluro с соавт. (1981) показали, что инактивация Т-лимфоцитов при помощи антилимфоцитарного глобулина *in vitro* менее эффективна, чем удаление этой субпопуляции клеток методом образования Е-розеток. Warren, Storb, Thomas и др. (1980) исследовали лимфоциты периферической крови 117 больных апластической анемией, клетки 237 здоровых лиц и показали, что лимфоциты больных оказывают цитотоксическое действие на собственные лимфоциты в 29% случаев, а на донорские — в 49%, тогда как донорские лимфоциты оказывают такое действие лишь в 3—4% случаев. Marmont с соавт. (1982) в серии экспериментов показали, что удаление прилипающих к стеклу клеток (моноцитов, макрофагов) не влияло на образование гранулоцитарных колоний, тогда как удаление Т-лимфоцитов в 10 из 20 случаев значительно увеличивало колониеобразование. До этого, однако, группа японских авторов [Takaku et al., 1980; Suda et al., 1981] показали, что макрофаги в соотношении к костному мозгу 1:1 могут тормозить колониеобразование. По данным Vacigaluro с соавт. (1980), Т-лимфоциты подавляли рост колоний в соотношении 1:100. Авторы установили, что даже после получения ремиссии с помощью иммунодепрессантных препаратов Т-лимфоциты больных подавляли колониеобразование собственного костного мозга больных. Pava, Good (1981) обнаружили при апластической анемии снижение хелперной функции Т-лимфоцитов.

Все приведенные данные достоверно свидетельствуют об участии иммунных механизмов в развитии апластической анемии у значительного числа больных. Однако эти данные пока не дают однозначного ответа на вопрос, что является первичным, а что присоединяется в ходе болезни. В настоящее время методы, с помощью которых пытаются разделить апластические анемии на иммунные и неиммунные, очень несовершенны. Возможно, есть разные формы апластических анемий по патогенезу: в одних случаях имеется внутренний дефект стволовой клетки, в других — микроокружения, в третьих — подавление кроветворения иммунными лимфоцитами. Мы считаем более вероятным, что значительная часть апластических анемий относится к иммунным. При помощи агрегат-гемагглютинационной пробы у большинства больных апластической анемией на поверхности периферических эритроцитов мы выявляем антитела класса IgG. Мы не исключаем возможности участия этих антител в уничтожении стволовой клетки по механизму антителозависимой цитотоксичности, но не исключено, что эти антитела появляются вторично и не имеют никакого отношения к патогенезу апластической анемии.

Клиническая картина идиопатической апластической анемии может быть разной. Иногда болезнь начинается остро и очень быстро прогрессирует, почти не поддается никакой терапии, но чаще она начинается исподволь, больной адаптируется к анемии и обращается к врачу уже тогда, когда выраженность панцитопении значительная. Клиническая картина депрессии кроветворения складывается из анемии различной глубины, тромбоцитопении всеми клиническими проявлениями тромбоцитопенического синдрома (кровоподтеки, петехиальные высыпания на коже, носовые, десневые кровотечения, меноррагии). Нередко следствием тяжелой нейтропении становятся пневмония, отит, пиелит и другие воспалительные процессы. Иногда нагнаются гематомы, возможен сепсис. Анемия у больных связана как с нарушением образования эритроцитов, так и с кровотечениями.

При осмотре обращают на себя внимание выраженная бледность, кожные

геморрагии. Характерны воспалительные изменения на слизистой оболочке рта, прямой кишки. При выслушивании сердца выявляется систолический шум. При идиопатической форме болезни селезенка не пальпируется. Ее увеличение бывает при гемосидерозе в результате массивных трансфузий эритроцитов. Увеличение печени может быть связано с недостаточностью кровообращения при анемии.

В одних случаях болезнь прогрессирует быстро и за несколько недель или месяцев приводит к смерти, в других — протекает хронически, с периодическими обострениями и ремиссиями. Иногда наступает полное выздоровление.

Картина крови. Анемия выражена очень сильно, иногда гемоглобин снижается до 20—30 г/л. Анемия чаще нормохромная, макроцитарная. Содержание ретикулоцитов колеблется от 0 до 4—5%. Тяжелые формы сопровождаются большим снижением уровня ретикулоцитов. Эритрокариоты в периферической крови появляются редко. Отмечается выраженная гранулоцитопения. Иногда количество гранулоцитов снижается до $0,2 \times 10^9/\text{л}$, при этом развиваются инфекционные осложнения. Иногда снижается абсолютное количество моноцитов. Абсолютный уровень лимфоцитов в большинстве случаев остается нормальным. Количество тромбоцитов всегда снижено, иногда не удается обнаружить их вообще: удлиняется время кровотечения, развивается геморрагический синдром. У большинства больных увеличивается СОЭ до 30—50 мм/ч.

В костном мозге уменьшается количество миелокариот. Иногда бывает раздражение красного ростка. Увеличено количество лимфоцитов, плазматических, тучных клеток. Мегакариоты могут полностью отсутствовать. В костном мозге резко увеличивается количество железа, расположенного как в эритрокариотах, так и внеклеточно.

При гистологическом исследовании костного мозга, по данным М. Г. Абрамова, в одних случаях бывает полное исчезновение костномозговых элементов, в других — наблюдаются небольшие очаги кроветворения на фоне значительного опустошения костного мозга (рис. 163, см. на цвет. вкл.).

Содержание железа сыворотки у большинства больных увеличено, насыщение трансферрина приближается к 100%. При исследовании феррокинетики при помощи радиоактивного железа выявляется удлинение времени выведения железа из плазмы и снижение количества железа, включенного в эритроциты. Продолжительность жизни эритроцитов, измеренная при помощи радиоактивного хрома, чаще всего укорочена, реже — нормальная. Иногда повышается уровень фетального гемоглобина. Агрегат-гематглютинационная проба часто оказывается положительной. На поверхности эритроцитов выявляют IgG. Необходимо исключить присутствие аллоантител на поверхности недавно перелитых эритроцитов. Только уточнение специфичности антител, элюированных с эритроцитов больного, их направленность против антигена, отсутствующего на поверхности эритроцитов больного, помогают установить истину.

Диагностика апластической анемии возможна только после гистологического исследования костного мозга. Выявление панцитопении в периферической крови служит показанием к стерильной пункции для исключения гемобластоза и витамин В₁₂-дефицитной анемии. После этого обязательно производится трепанобиопсия. При выявлении большого количества жира в костном мозге диагностируют апластическую анемию. Если при трепанобиопсии обнаруживается нормальное соотношение между кроветворной тканью и жиром или имеется гиперплазия, то диагноз апластической анемии отпадает. В этих случаях необходимо прежде всего исключить периферическую форму аутоиммунной панцитопении, когда имеются антитела, направленные против эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов периферической крови. При этом нередко увеличивается селезенка, иногда бывает положительная проба

Кумбса, но чаще антитела обнаруживаются при помощи агрегат-гемагглютинационной пробы. В костном мозге — нормальное количество мегакариоцитов, тогда как при апластической анемии мегакариоциты почти полностью отсутствуют. При периферической панцитопении у пожилых людей, у лиц с резецированным желудком следует в первую очередь исключить витамин В₁₂-дефицитную анемию, у детей — фолиеводефицитную анемию.

Признаки внутрисосудистого гемолиза (гемосидерин в моче, увеличение свободного гемоглобина плазмы, появление черной или красной мочи с высоким содержанием белка, ретикулоцитоз) могут указывать либо на болезнь Маркиафавы—Микели, либо на гемолизиную форму аутоиммунной гемолитической анемии, сочетающейся с нейтропенией и тромбоцитопенией. В этом помогают разобраться проба Хема, сахарозная проба в 3 вариантах (см. с. 105) и агрегат-гемагглютинационная проба.

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (АНЕМИЯ ФАНКОНИ)

Болезнь описал Fankoni в 1927 г. у 3 детей в одной семье. С того времени описано много семейных случаев. Наследование болезни ауто-сомно-рецессивное, она проявляется у гомозигот. Анемия иногда обнаруживается с рождения, но чаще после 5 лет. Daneshbod-Skibba с соавт. (1980) обнаружили, что при культивировании костного мозга у лиц из группы риска по анемии Фанкони до развития заболевания резко снижается количество клеток-предшественниц, образующих эритроидные колонии. Скорее всего при анемии Фанкони имеется дефект в стволовых клетках. Было показано, что ни сыворотка больных анемией Фанкони, ни их лимфоциты не влияют на эффективность колониеобразования при культивировании костного мозга доноров [Saunders, Freedman, 1978]. Был установлен дефект в системе репарации ДНК в фибробластах больных анемией Фанкони [Roop et al., 1974; Sasaki, 1975]. Возможно, что с этим связано легкое повреждение хромосом при этой болезни под влиянием ультрафиолетового облучения, малых доз цитостатических препаратов. Morley с соавт. (1978), Appelbaum, Fefer (1981) предполагают, что эта повреждаемость и мутабельность ДНК приводят как к развитию аплазии, так и к легкому возникновению у этих больных острого лейкоза.

Клиническая картина. Анемия Фанкони редко проявляется при рождении. Первые ее признаки наблюдаются чаще в возрасте 4—10 лет. Болезнь несколько чаще поражает мальчиков. Анемия обычно проявляется постепенно. Иногда первыми симптомами бывают кровотечения и кровоподтеки, петехиальные высыпания. Одновременно с этим развивается повышенная склонность к инфекциям. Печень и селезенка обычно не увеличены. В большинстве случаев размеры лимфатических узлов нормальные, но иногда вследствие инфекции обнаруживается лимфаденопатия.

Имеются другие аномалии, сопутствующие анемии. Willoughby (1981) приводит свободную таблицу нарушений при анемии Фанкони. Наиболее часто это ненормальная пигментация, низкорослость, маленькая голова, уродства скелета (отсутствие или укорочение большого пальца рук, редукция центров оссификации в запястьях, аплазия или гипоплазия лучевой кости, врожденный вывих бедра, шейное ребро, косолапость). Кроме этого, определяются ряд неврологических расстройств (косоглазие, микрофтальм, нистагм, глухота, умственная отсталость), поражения половых органов (гипогениализм, крипторхизм, гипоспадия, транспозиция полового члена и мошонки), почечные уродства (аплазия почек, удвоение лоханки или мочеточника, подковообразная почка, поликистоз почек), врожденные пороки сердца.

У детей, страдающих анемией Фанкони, повышена склонность к заболению острым лейкозом. Так, среди 66 детей, страдающих анемией Фанкони, 5 человек заболели острым лейкозом [Willoughby, 1981].

Изменения крови напоминают наблюдаемые при идиопатической форме апластической анемии, но часто меньше выражены, особенно это касается тромбоцитарного роста. Однако при анемии Фанкони может быть заметная тромбоцитопения, типично значительное увеличение фетального гемоглобина. У половины детей с анемией Фанкони обнаруживается в моче повышенное содержание аминокислот, особенно пролина. Есть изменения хромосом: обмен хроматидами, поломки хроматидов и эндоредупликаций. Число хромосом остается нормальным. Эти хромосомные изменения наблюдаются не только в миелоидных, лимфоидных клетках и в фибробластах.

ЛЕЧЕНИЕ

В случае подозрения на связь апластической анемии с индивидуальной непереносимостью лекарства необходима срочная отмена лекарства. Лечение идиопатической апластической анемии во многом зависит от ее тяжести. При тяжелой апластической анемии клеточность костного мозга ниже 35%, а также имеются по крайней мере 2 из 3 признаков: тромбоцитов меньше $20 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов меньше $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и ретикулоцитов после коррекции меньше 1% [Camitta et al., 1975]. Коррекцию ретикулоцитов производят по формуле:

$$A = \frac{\text{рет} \times \text{гт}}{40}, \text{ или } A = \frac{\text{рет} \times \text{эр}}{5},$$

где A — количество ретикулоцитов после коррекции, рет — содержание ретикулоцитов в процентах, гт — гематокрит, эр — число эритроцитов (в $10^{12}/\text{л}$).

Мы считаем апластическую анемию прогностически особенно тяжелой тогда, когда при низкой клеточности костного мозга имеются 3 неблагоприятных признака: содержание тромбоцитов меньше $10 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов меньше $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ и ретикулоцитов после коррекции меньше 0,5%. При выраженной анемии с заместительной целью применяют трансфузии эритроцитарной массы. При трансфузионных реакциях необходим индивидуальный подбор по непрямой пробе Кумбса. Для профилактики гемо-трансфузионных осложнений тщательно отмывают эритроциты, используют размороженные эритроциты, также тщательно отмые (А. Е. Киселев). При выраженном геморрагическом синдроме показано использование концентрата тромбоцитов, полученных от одного донора (В. М. Городецкий). Если выраженного геморрагического синдрома нет, то лучше не переливать тромбоциты, так как возможна аллоиммунизация, в дальнейшем влияющая на эффективность переливания тромбоцитов во время脾эктомии.

Применявшееся раньше при апластических анемиях лечение витаминами группы В никакого эффекта не дает. Любая внутримышечная или подкожная инъекция может вызвать гематому, легко инфицирующуюся.

Глюкокортикостероидные гормоны нужно попробовать у всех больных апластической анемией, так как в части случаев их применение приносит некоторую пользу. По данным Н. С. Турбиной, преднизолон эффективен почти у половины больных, но его дозы должны быть достаточно велики (60—100 мг/сут). При неэффективности в течение 6—8 дней преднизолон сравнительно быстро отменяют. Однако если преднизолон оказывает определенное действие на кровотоочивость, не повышая при этом уровня тромбоцитов, нейтрофилов и эритроцитов, то его следует применять в небольшой дозе вплоть до脾эктомии.

До настоящего времени не решен вопрос о показаниях к спленэктомии. Эту операцию производили Estren, Dameshek в 1947 г. В старых работах результаты спленэктомии в основном считались неудачными [Edwards, 1955]. В дальнейшем появились сообщения об улучшении у некоторых больных апластической анемией после спленэктомии [Heaton et al., 1957; Kawakita, 1955]. Значительный материал по спленэктомии представили Ф. Э. Файнштейн с соавт. (1976), Д. М. Гроздов с соавт. (1981). Ф. Э. Файнштейн считает, что спленэктомия целесообразно производить при относительно благоприятных показателях крови и отсутствии кровоточивости.

По данным П. Ф. Демидюка, А. Ф. Романовой (1982), из 96 больных, перенесших спленэктомию по поводу апластической анемии, 7 человек умерли непосредственно после операции. У 56 больных наблюдалась ремиссия, но авторы не указывают тяжести их состояния. По данным А. В. Кошеля с соавт. (1980), наблюдавших 61 больного (в том числе 29 с прогностически неблагоприятными показателями) после спленэктомии, у 28 была получена ремиссия (у 10 из 29).

По нашим данным [Идельсон Л. И. и др., 1984], спленэктомия значительно улучшает состояние ряда больных тяжелой апластической анемией. Из 120 больных, перенесших спленэктомию, 96 по критериям Camitta имели неблагоприятный прогноз. Из них в настоящее время живы 60 больных.

Н. А. Федоровская (1983) считает важным прогностическим признаком повышение уровня нейтрофилов в 1—2-й день после операции.

Эффект спленэктомии связан не с повышенной секвестрацией клеток, а с каким-то другим действием, пока недостаточно ясным, возможно, тем, что селезенка — основной лимфоидный орган. В ней вырабатываются антитела, содержатся лимфоциты, участвующие в клеточных цитотоксических реакциях.

Показания к спленэктомии в настоящее время определяются эмпирически, они различны в разных учреждениях. В своих обзорах о лечении апластических анемий Shahidi (1979), Gordon-Smith (1983) вообще не упоминают среди методов лечения спленэктомию. Многие авторы полагают, что спленэктомия показана тогда, когда нет большой кровоточивости или по международным критериям апластическая анемия не считается тяжелой. Мы считаем спленэктомию показанной во всех случаях без высокой температуры и признаков сепсиса. Доза преднизолона в день операции должна быть значительно увеличена (в 2—3 раза) по сравнению с исходной. Для профилактики кровоточивости необходимо ввести концентрат тромбоцитов, желательно 3—4 дозы, полученные от одного донора.

Эффект спленэктомии наступает не сразу, однако кровоточивость в большинстве случаев уменьшается. Повышение показателей начинается через 2—5 мес после операции. Если в послеоперационном периоде продолжается кровоточивость, то целесообразно продолжить введение тромбоцитов.

После спленэктомии показано лечение анаболическими гормонами. Можно использовать неробол по 20 мг/сут или более эффективный анаполон (оксиметанол) по 200 мг/сут в течение 5—6 мес.

Для лечения апластической анемии после безуспешных спленэктомии и лечения анаболическими стероидами используется антилимфоцитарный глобулин [Bacigalupo et al., 1979; Speck et al., 1981]. Мы вводили кроличий и козий антилимфоцитарный глобулин производства Ленинградского института гематологии и переливания крови, полученный В. Н. Шабалиным. Его вводят внутривенно по 120—160 мг 10—15 раз. Во избежание сывороточной болезни повторно можно вводить лишь антилимфоцитарный глобулин, полученный от другого животного.

Спленэктомия с последующим лечением антилимфоцитарным глобулином оказалась эффективной не только при идиопатической форме аплазии, но и при аплазии, возникшей после острого вирусного гепатита.

Иногда проводится лечение иммунодепрессантами препаратами (циклофосфан, метотрексат). При введении этих препаратов имеется опасность усиления кровоточивости, появления воспалительных очагов, хотя лечение циклофосфаном, особенно после спленэктомии, у ряда больных оказывается эффективным.

Одним из основных методов лечения тяжелой апластической анемии остается трансплантация костного мозга от доноров, подобранных по системе HLA и MLC [Thomas et al., 1974; Storb et al., 1976; Gordon-Smith, 1982]. Наиболее благоприятны трансплантации от однояйцевых близнецов. В этих случаях иногда удается трансплантация без предварительной иммунодепрессии, обязательной перед трансплантацией костного мозга. Костный мозг обычно берут у братьев или сестер больного. Для профилактики отторжения используют циклофосфан в большой дозе (50 мг/кг в день) в течение 3 дней, антилимфоцитарный глобулин. Эффективность трансплантации тем выше, чем меньше было трансфузий.

Одним из тяжелых осложнений трансплантации является вторичная болезнь «трансплантат против хозяина» в виде поражения кожи, печени, желудочно-кишечного тракта. Для профилактики отторжения и вторичной болезни используют иммунодепрессант циклоспорин А. По данным Gluckman с соавт., из 159 больных, получивших трансплантацию костного мозга, у 45 (28%) было отторжение костного мозга и они умерли, у 37 больных (23%) смерть наступила от вторичной болезни. Выжили в течение 2 лет 53 больных (41%). Из 28 больных, лечившихся циклоспорином А, по данным Gordon-Smith (1982), через 2 года были живы 22 (79%). В настоящее время основная трудность состоит в подборе донора, особенно при малом числе детей в семьях. Thomas, Gordon-Smith видят перспективы трансплантации в получении моноклональных антител, направленных против Т-лимфоцитов донора для профилактики вторичной болезни.

Прогноз. При помощи трансплантации костного мозга удается помочь более чем половине больных тяжелой апластической анемией. Следует отметить, что в работах по трансплантации сообщают о выживаемости, а не о ремиссиях. Спленэктомия с последующим лечением анаболическими гормонами, антилимфоцитарным глобулином приводит к ремиссии почти половине больных тяжелой анемией. Большое количество жира в костном мозге не говорит о необратимости процесса. Иногда и у таких больных наступают полная ремиссия и полная репарация костного мозгового кроветворения. Прогноз лучше при увеличении содержания ретикулоцитов, нормальном соотношении между фракциями в костном мозге, хотя бы небольшом количестве мегакариоцитов, и некотором эффекте от преднизолона. В этих случаях помогает уже одна спленэктомия.

Одним из исходов апластической анемии является гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом, напоминающая болезнь Маркиафавы—Микели. У нескольких таких больных нам удалось обнаружить гемолизины. Мы полагаем, что появляются антитела-гемолизины к пероферическим эритроцитам, а не происходит соматическая мутация, свойственная болезни Маркиафавы—Микели.

У части больных апластический синдром становится началом острого лейкоза. Иногда признаки гемобластоza выявляются лишь через несколько лет от начала болезни.

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ПРОЦЕССА ДЕЛЕНИЯ ЭРИТРОКАРИОЦИТОВ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Наследственные дизэритропоэтические анемии — группа редких форм анемии с нарушением деления и внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов, большим количеством двуядерных или многоядерных эритрокариоцитов в костном мозге, резким раздражением красного ростка костного мозга при сравнительно небольшом ретикулоцитозе.

Heimpel, Wend в 1968 г. определили 3 типа наследственной дизэритропоэтической анемии: I тип, по их классификации, характеризуется мегалобластным костным мозгом, двуядерными красными клетками, межъядерными хроматиновыми мостиками между разделившимися клетками. При II и III типах дизэритропоэтической анемии мегалобластов в костном мозге нет. При II типе выявляются двуядерные и многоядерные эритрокариоциты, обнаруживается кариорексис; III тип сопровождается выраженным макроцитозом, гигантскими эритрокариоцитами, содержащими по 5—12 ядер. Наиболее часто встречается II тип. В настоящее время в литературе описано более 75 больных этой формой болезни.

Дизэритропоэтическая анемия I и II типа наследуется аутосомно-рецессивно, III типа скорее аутосомно-доминантно. Описано лишь несколько семей с этой формой болезни.

Патогенез дизэритропоэтической анемии пока не уточнен. Предполагается, что причиной нарушения деления ядер является какой-то дефект механизма, лежащего в основе прекращения деления ядер в процессе гемоглобинизации нормоцитов.

Roodman с соавт. (1982) показали, что многоядерность эритрокариоцитов наблюдается не только в костном мозге больного, но и в культуральных условиях. Изменений в кариотипе не установлено, кроме полиплоидности в многоядерных клетках.

Клиническая картина. Больных обычно направляют в больницу с диагнозом «хронический гепатит» или «наследственная гемолитическая анемия». Больные желтушны, однако выраженность желтухи меняется. Имеются изменения в скелете — высокое верхнее небо, башенный череп, острый мизинец.

У большинства больных увеличена селезенка, иногда значительно.

Картина крови. В описанных наблюдениях дизэритропоэтической анемии I типа гемоглобин составлял 80—120% г/л, у большинства больных анемией II типа уровень гемоглобина — 80—100 г/л, однако описаны больные со снижением гемоглобина до 50 г/л. При дизэритропоэтической анемии III типа содержание гемоглобина выше 90 г/л. Анемия, как правило, ормохромная. Содержание эритроцитов $2-3,5 \cdot 10^{12}/л$. Содержание ретикулоцитов слегка повышено (до 2,5—3,5%) или около верхней границы нормы (1,2—1,8%). При дизэритропоэтической анемии I и III типа отмечаются макроцитоз, выраженный анизоцитоз, фрагментированные эритроциты. При болезни II типа чаще выявляются анизоцитоз, иногда умеренная похромия, базофильная пунктация эритроцитов. Содержание лейкоцитов, тромбоцитов нормальное. Лейкоцитарная формула без отклонений от нормы.

В костном мозге имеется резкая гиперплазия эритроидного ростка. Отношение лейкоэритро чаще ниже единицы. При всех 3 типах болезни большинства больных эритробласты морфологически не отличаются от нормальных. Изменения начинаются в базофильных нормоцитах. Они различны при различных типах дизэритропоэтической анемии. При анемии

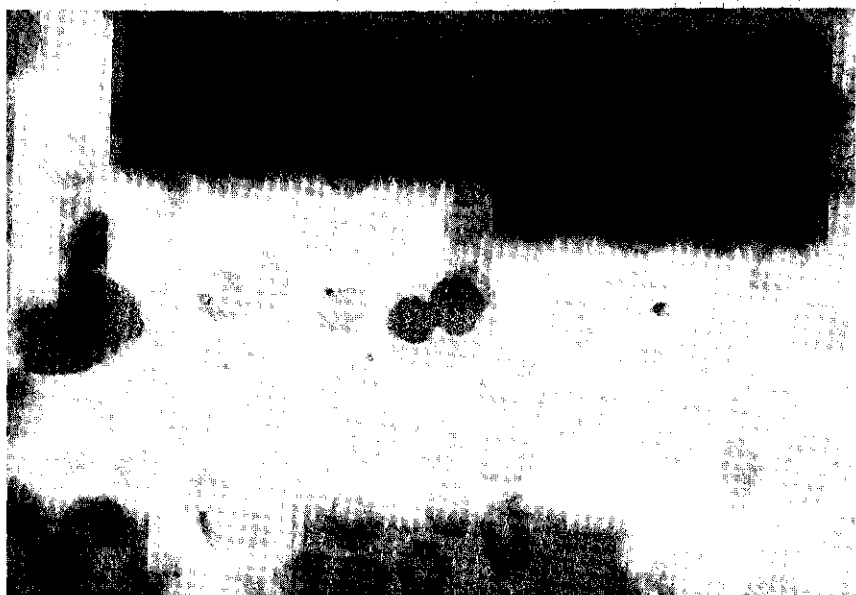


Рис. 164. Двухядерные эритрокарициты при наследственной дизэритропоэтической анемии II типа.

I типа около 10% полихроматофильных и оксифильных нормоцитов содержат двойные ядра. Имеются многоядерные нормоциты. Часть ядер фрагментирована, имеются признаки кариорексиса. Характерны мостики из хроматина ядер между разделившимися нормоцитами. При анемии I типа эритрокарициты морфологически сходны с мегалобластами. Выявляется много железа в макрофагах и нормоцитах, но его кольцевое расположение вокруг ядра нетипично для болезни. Дизэритропоэтической анемии II типа не свойственны мегалобласты; 10—35% полихроматофильных и оксифильных нормоцитов содержат 2 ядра, а некоторые 3—7 ядер (рис. 164). Отдельные базофильные нормоциты также двухядерные. Двухядерных эритробластов не бывает. В оксифильных нормоцитах обнаруживаются кариорексис и дольчатое строение ядра; появляются клетки с ядрами, напоминающими трезовый туз или туютовую ягоду. Иногда при наследственной дизэритропоэтической анемии II типа двухядерные эритрокарициты составляют 2—3%, но при этом резко раздражен красный росток костного мозга, имеются дегенеративные формы эритрокарицитов, содержание ретикулоцитов низкое.

Анемии III типа присущи гигантские эритрокарициты, содержащие до 10—12 ядер.

При электронной микроскопии костного мозга [Lewis, Verwighen, 1972] при I и II типа выявляются различные аномалии ядер от легкой вырезки до глубокой трещины. В некоторых клетках ядерная оболочка теряет свою основность и цитоплазма проникает в ядро между хроматиновыми массами. Дизэритропоэтической анемии II типа свойственна двойная оболочка в клетке, а в норме нормоцит так же, как и другие клетки, имеет одинарную оболочку. В ряде случаев дополнительная об-

лочка образует своеобразные овальные включения на расстоянии 40—60 нм от внутренней поверхности оболочки.

При дизэритропоэтической анемии III типа электронно-микроскопическое исследование не производилось.

Наиболее изучена дизэритропоэтическая анемия II типа. Crookston и соавт. (1969) обнаружили на поверхности эритроцитов больных дизэритропоэтической анемией II типа необычный антиген, против которого имеются антитела во многих сыворотках здоровых людей. Это можно объяснить изменениями в структуре белков мембраны [Жердева Л. В., Идельсон Л. И., 1977; Идельсон Л. И. и др., 1978; Boivin, Galand, 1974; Gockerman et al., 1975; Anselstetter et al., 1977; Roodman et al., 1982].

В сыворотке некоторых здоровых людей содержатся естественные антитела типа гемолизина, направленные против антигена, обнаруженного на поверхности эритроцитов у больных дизэритропоэтической анемией II типа. Эти эритроциты разрушаются, когда к ним прибавляют сыворотку, содержащую антитела и комплемент. Кислотно-сывороточный тест Хема положительный, как и при болезни Маркиафавы — Микели, но при ней все одноклассные свежие сыворотки доноров из-за присутствия в них комплемента разрушают эритроциты, а эритроциты больных дизэритропоэтической анемией II типа разрушаются лишь теми сыворотками (около трети сывороток), которые, кроме комплемента, содержат антитела против эритроцитов больных дизэритропоэтической анемией. Дизэритропоэтическая анемия II типа нередко встречается в литературе под названием HEMPAS¹.

Кроме 3 описанных типов наследственной дизэритропоэтической анемии, Benjamin с соавт. (1974) выделили дизэритропоэтическую анемию IV типа, при котором так же, как и при II типе, обнаружены двуядерность, двойная мембрана у значительного количества нормоцитов, но не было изменений в антигенной структуре мембраны эритроцитов и была отрицательная проба Хема.

При дизэритропоэтических анемиях в организме есть избыток железа. Содержание железа повышается иногда до 60 мкмоль/л (300 мкг%). У некоторых больных обнаруживается умеренный сидероз печени.

Радиоактивное железо, введенное больному, быстро покидает плазму ($T_{1/2}$ менее 40 мин), однако его включение в эритроциты снижено (25—50%). Радиоактивное железо накапливается в костном мозге. Это говорит о так называемом неэффективном эритропоэзе, т. е. о выраженном костномозговом разрушении эритрокариоцитов, как и выраженное раздражение красного ростка костного мозга при небольшом повышении уровня ретикулоцитов.

Неэффективность эритропоэза различная. Так, по данным Samson с соавт. (1977), у изученного им больного эритропоэза (неэффективный) был увеличен в 45 раз, при этом продолжительность жизни периферических эритроцитов была нормальной. В случаях, описанных Vascosí с соавт. (1979), а также в наших наблюдениях отмечались некоторое укорочение продолжительности жизни эритроцитов и выраженный неэффективный эритропоэз.

Содержание билирубина повышено, главным образом за счет прямого, а также в результате костномозгового разрушения нормоцитов. Об этом же свидетельствуют увеличение содержания окиси углерода в выдыхаемом воздухе, параллельное степени разрушения гемоглобина.

¹ HEMPAS — первые буквы слов Hereditary Erythroblastic Multinuclearity with a Positive Acidified Serum Test — наследственная многоядерность эритробластов с положительным кислотно-сывороточным тестом.

Дифференциальная диагностика проводится прежде всего с хроническим гепатитом или болезнью Жильбера. Выявления у больного увеличенной селезенки достаточно для исключения гипербилирубинемии типа Жильбера. Нормальное функциональное состояние печени при гипербилирубинемии за счет непрямого билирубина при увеличенной селезенке и нормальном уровне ретикулоцитов требует стерильной пункции. При просмотре пунктата костного мозга выявляются признаки дизэритропоэтической анемии — резкая гиперплазия эритрокариоцитов, множество двуядерных и многоядерных клеток.

Нередко больным ставят диагноз микросфероцитарной или несфероцитарной гемолитической анемии. Диагностике помогает обнаружение неэффективного эритропоэза. Для гемолитических анемий характерен определенный параллелизм увеличения эритрокариоцитов костного мозга и ретикулоцитов периферической крови, а для дизэритропоэтической анемии свойствен неэффективный эритропоэз. В диагнозе помогает разобраться морфологическое исследование костного мозга.

Иногда возникают трудности в дифференциальной диагностике дизэритропоэтической анемии с талассемией, так как при обоих заболеваниях имеются признаки неэффективного эритропоэза. Талассемию сопровождают гипохромия эритроцитов, низкий цветовой показатель, чего нет при дизэритропоэтической анемии. Помогают исследование костного мозга, электрофорез гемоглобина.

Дизэритропоэтическую анемию II типа нужно подтверждать положительной пробой Хема, однако следует использовать 5—8 донорских сывороток, так как лишь $\frac{1}{3}$ их содержит антитела к антигену эритроцитов больных.

Лечение не требуется при легком течении болезни. При выраженной анемии, значительном увеличении селезенки показана спленэктомия, дающая неполный, но несомненный эффект. При повышении уровня билирубина можно назначать небольшие дозы фенobarбитала, например, в виде препарата корвалол по 15—20 капель на ночь для уменьшения желтухи.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Приобретенные дизэритропоэтические анемии — очень широкое понятие, включающее в себя ряд нозологических форм, объединенных неэффективным эритропоэзом. Неэффективный эритропоэз наблюдается при дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты, железа, при талассемии, апластической анемии, миелофиброзе, остром лейкозе, но мы полагаем, что все перечисленные разнообразные заболевания включать в эту группу не следует.

К приобретенному мы относим дизэритропоэтическую анемию, связанную скорее всего с соматической мутацией (рефрактерная сидеробластная анемия).

Первое описание рефрактерной сидеробластной анемии относится к 1956 г. (Bjorkman). В 1959 г. Dacie с соавт. описали 7 больных этой болезнью. Авторы назвали эту форму «рефрактерной нормобластной анемией». С того времени появилось много различных описаний болезни [Идельсон Л. И. и др., 1970; Barri, 1964; Verloop et al., 1965; Heilmeyer, 1966; Vavra, Poff, 1967; Kushner et al., 1971; Bitran, 1977].

Рефрактерная сидеробластная анемия, по всей вероятности, — не одна нозологическая форма. Она имеет ряд признаков, но все они не вполне специфичны.

Болезнь чаще проявляется в пожилом возрасте у людей обоего пола и начинается постепенно. В большинстве случаев вначале обнаруживается

нерезко выраженная анемия (гемоглобин 80—90 г/л), увеличивается печень, у некоторых больных пальпируется селезенка. Цветовой показатель близок к единице, однако среди эритроцитов при просмотре мазка видны две популяции — гипохромные и гиперхромные или нормохромные клетки. Содержание ретикулоцитов бывает нормальным, иногда слегка повышенным, а у некоторых больных резко сниженным. Содержание лейкоцитов нормальное, возможна лейкопения, бывает выраженный нейтрофильный сдвиг, чаще он ограничен большим количеством палочкоядерных нейтрофилов. Количество палочкоядерных у отдельных больных достигает 30—40%. Нередко наблюдается моноцитоз. Содержание моноцитов в периферической крови достигает 20—30%.

В костном мозге резкое раздражение красного ростка, соотношение лейко:эритро нередко ниже единицы. Снижено количество оксифильных нормоцитов, количество базофильных нормоцитов увеличено. Нередко встречаются эритрокариоциты с перинуклеарной вакуолизацией, с 2 или даже с 3 ядрами, встречаются типичные мегалобласты, иногда эритрокариоциты с резко измененным ядром, напоминающим тутовую ягоду или треховый туз. Несмотря на резкое раздражение красного ростка костного мозга, содержание ретикулоцитов в большинстве случаев не увеличено. Иногда ретикулоцитов очень мало (0,1—0,3%). Содержание моноцитов в костном мозге бывает нормальным, несмотря на периферический моноцитоз.

Содержание железа сыворотки при рефрактерной сидеробластной анемии может быть нормальным, чаще нерезко увеличено. После введения 500 мг десферала с мочой выводится железа гораздо больше нормы. Значительно повышено содержание ферритина [Graf, Miescher, 1983].

При рефрактерной сидеробластной анемии в костном мозге обнаруживают значительное количество сидеробластов, т. е. эритрокариоцитов, содержащих гранулы железа. Они окружают ядро кольцом, содержатся во всех эритрокариоцитах. Значительное количество железа расположено внеклеточно. Благодаря этим гранулам железа болезнь и получила название «рефрактерная сидеробластная анемия», но кольцевое расположение гранул железа в сидеробластах выявляется не только при этой болезни. Оно бывает при наследственных анемиях, связанных с нарушением синтеза порфиринов, при анемии, связанной со свинцовым отравлением, при дефиците витамина B_{12} , талассемии, апластической анемии. Большое количество сидеробластов еще не дает основания для диагностики рефрактерной сидеробластной анемии.

Болезнь понемногу прогрессирует, и у небольшой части больных (около 7%) через несколько лет после ее начала появляются единичные бласты в периферической крови, а в терминальной стадии развивается картина миелобластного или миеломонобластного острого лейкоза.

Однако не у всех больных рефрактерная сидеробластная анемия становится началом острого лейкоза. Скорее всего это соматическая мутация, следствием которой служат неполноценное деление эритрокариоцитов, недостаточная гемоглобинизация этих клеток с появлением гипохромных эритроцитов, неполноценное деление нейтрофилов и в результате палочкоядерный сдвиг, появление клеток, напоминающих пельгеровскую аномалию нейтрофилов.

У ряда больных рефрактерной сидеробластной анемией изучали хромосомы. У некоторых больных изменялись хромосомы группы C, у 3 описанных в литературе больных была обнаружена дополнительная хромосома 8, у 3 других больных была делеция длинного плеча хромосомы 20 [Cohen et al., 1974; Bitran et al., 1977]. Хромосомные аномалии касаются лишь костного мозга, а в лимфоцитах, стимулированных фитогемагглютинином, и культуре фибробластов обнаруживается нормальный кариотип.

Хромосомные аномалии не влияли на выживаемость больных и не указывали на лейкемизацию процесса.

Патогенез пока не ясен. В основе парциальной гипохромии и сидеробластоза костного мозга предполагали нарушение биосинтеза порфиринов и гема, однако у большинства больных не удавалось обнаружить нарушения активности ферментов, синтезирующих порфирины и гем. Нет также убедительных доказательств нарушений биосинтеза глобина. Можно предположить, что соматическая мутация приводит к повреждению химической формы железа в митохондриях и нарушению вследствие этого его вхождения в молекулу гемоглобина.

В части случаев аналогичная клиническая и морфологическая картина может возникнуть в результате не соматической мутации, а присутствия аутоантител, направленных к антителу эритрокариоцитов (см. с. 112). В большинстве случаев такие антитела приводят к исчезновению или редукции красного ростка костного мозга, но у ряда больных в определенный период или постоянно антитела «выбивают» лишь оксифильные нормоциты, ретикулоциты, тогда как количество базофильных и полихроматофильных нормоцитов в костном мозге увеличено. В связи с неэффективным эритропозом количество железа в костном мозге увеличено. Диагностике помогает выявление антител, направленных против антигена эритроцитов P_g (см. с. 112), так же как и при парциальной красноклеточной аплазии.

Лечение рефрактерной сидеробластной анемии сводится к гемотрансфузиям эритроцитарной массы по показаниям и выведению избытка железа десфералом. Описаны единичные случаи ремиссии под влиянием лечения витамином В₆, пиридоксальфосфатом, анаболическими стероидами, фолиевой кислотой.

При аутоиммунных формах показаны глюкокортикостероидные гормоны, спленэктомия, иммунодепрессантные цитостатические препараты. Наиболее эффективен циклофосфан по 400 мг через день (суммарная доза 8—10 г).

ПОРФИРИИ

Порфирии — это группа наследственных заболеваний или болезней с наследственным предрасположением с увеличением содержания порфиринов или их предшественников, что обуславливает ряд различных клинических признаков при разных видах порфирий. К порфириям не следует относить приобретенные заболевания и интоксикации с повышением содержания порфиринов в моче (порфирурия) или в эритроцитах (порфиринемия).

Поскольку порфирии — это группа болезней с различными патогенезом, клиникой, терапевтическими подходами и прогнозом, в настоящее время не применяется обобщающий термин «порфириновая болезнь».

В норме основное количество порфиринов синтезируется в костном мозге и печени. В костном мозге они используются главным образом для образования гемоглобина (рис. 165), в печени используются для образования цитохромов, каталазы, пероксидазы и других ферментов, в состав которых входит гем. Порфирины синтезируются во всех клетках организма. Это необходимо для синтеза цитохромов, но гема синтезируется в других органах во много раз меньше, чем в костном мозге и печени. В связи с этим нарушения синтеза порфиринов возможны как в эритрокариоцитах костного мозга, так и в печени. Все порфирии делят на эритропоэтические и печеночные.

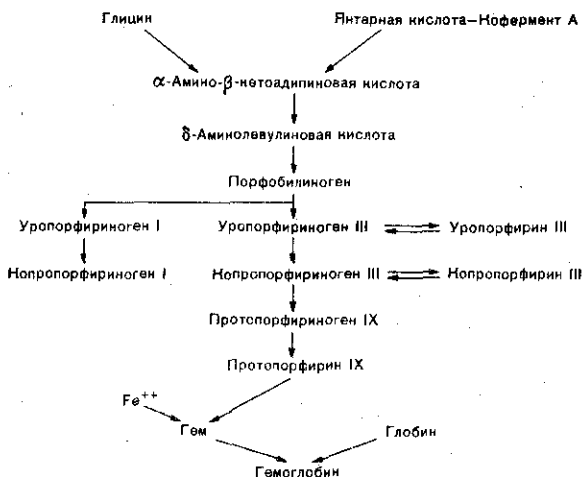


Рис. 165. Схема синтеза гема.

Классификация порфирий

1. Эритропоэтические порфирии.
 - 1.1. Эритропоэтическая уропорфирия.
 - 1.2. Эритропоэтическая протопорфирия.
 - 1.3. Эритропоэтическая копропорфирия.
2. Печеночные порфирии.
 - 2.1. Острая перемежающаяся порфирия.
 - 2.2. Наследственная печеночная копропорфирия.
 - 2.3. Вариегатная порфирия.
 - 2.4. Урокопропорфирия (поздняя кожная порфирия).

История. Первые случаи порфирии описаны в 1874 г. Schultz. У больного с раннего детства были повышенная чувствительность к солнечному облучению, увеличенная селезенка, красная моча. В 1889 г. Stokvis описал больную, у которой появилась красная моча после приема снотворного, сульфонала. В дальнейшем больная умерла от тяжелого поражения нервной системы. Через несколько лет были описаны больные с признаками полиневрита, психическими расстройствами, болями в животе, выделявшие красную или розовую мочу. У части больных обострение болезни наступало после приема снотворных, но бывало и без каких-либо лекарств. Hoppe-Seylers назвал пигмент, обнаруженный в моче, урогематопорфирином, а затем его стали обозначать как гематопорфин, предполагая, что в моче обнаруживается вещество, искусственно полученное из крови при ее обработке серной кислотой. Болезнь вначале называли «гематопорфирией» или «гематопорфиринурией». В дальнейшем было установлено, что в организме человека гематопорфин никогда не образуется. Вещества, выделяемые с мочой и калом при различных видах порфирий, — не гематопорфин, а уропорфин, копропорфин, протопорфин и их предшественники. Термин «гематопорфин» в настоящее время не используется.

Значительный вклад в изучение порфирий внес Gunther (1911, 1922). Он подробно описал врожденную порфирию, названную в дальнейшем «порфирией Гюнтера» или «эритропоэтической уропорфирией», понял, что эта болезнь связана с нарушением синтеза порфиринов, представил первую классификацию порфирий. Waldenström (1937, 1939, 1957) впервые показал, что с мочой у больных с острой перемежающейся порфирией выделяется главным образом предшественник порфиринов порфибилиноген, и это вещество в малом количестве обнаруживается в моче здоровых людей. Он установил, что острая перемежающаяся порфирия наследуется по доминантному

типу, выделил латентные формы болезни, подробно описал наиболее распространенную форму порфирии. Она проявляется у взрослых людей фотосенсибилизацией, легкой ранимостью кожи, увеличением печени, нарушением ее функционального состояния. Waldenström назвал эту форму «поздней кожной порфирией». Berger, Goldberg в 1955 г. описали не известную ранее форму — наследственную копропорфирию, имеющую много общего с острой перемежающейся порфирией. В 1961 г. Magnus с соавт. описали эритропоэтическую протопорфирию, при которой содержание порфиринов в моче не превышает норму, но повышено содержание протопорфирина в эритроцитах и кале.

ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ ПОРФИРИИ

Эритропоэтическая уропорфирия (врожденная порфирия, порфирия Гюнтера) — редкое тяжелое заболевание с поражением кожи, гемолитической анемией, внутриклеточным гемолизом, отложением в коже, эритроцитах и выделением с мочой I изомера уропорфирина.

Болезнь может проявляться у новорожденных. У них обнаруживается красная моча, повышенная чувствительность кожи к солнечному облучению. Через несколько недель или месяцев после рождения на различных участках тела ребенка появляются пузыри диаметром 1—10 мм; на месте пузырей возникают плохо заживающие язвы, присоединяется вторичная инфекция. В дальнейшем при лечении антибиотиками язвы рубцуются, оставляя участки склерозированной кожи, атрофические рубцы. Рубцы обезображивают кожу, могут вызвать контрактуру различных суставов, слепоту. Нередко у ребенка отсутствуют волосы, ногти. Появляются склеродермоподобные изменения на лице. Зубы заметно темнеют, светятся красноватым светом в ультрафиолетовых лучах.

При пальпации живота почти у всех больных выявляется увеличение селезенки. Обнаруживаются типичные признаки гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом: повышаются уровень непрямого билирубина, содержание ретикулоцитов, обнаруживается раздражение красного ростка костного мозга без повышения содержания свободного гемоглобина плазмы и гемосидерина в моче. Осмотическая резистентность эритроцитов часто снижена. Укорочена продолжительность жизни эритроцитов. В отдельных случаях наблюдалась тромбоцитопения.

Эритропоэтическая уропорфирия — тяжелая болезнь, приводящая к инвалидности и нередко к смерти в раннем детском возрасте. До применения антибиотиков больные не доживали до 1 года и умирали обычно от сепсиса, связанного с нагноением язв и распространением микробной инфекции. В настоящее время прогноз остается серьезным.

При биохимическом исследовании в моче обнаруживается большое количество I изомера уропорфирина и меньше I изомера копропорфирина. В эритроцитах больных определяется много уропорфирина, тоже I изомера. Эритроциты светятся красным светом в ультрафиолетовых лучах.

Этиология и патогенез. Эритропоэтическая уропорфирия — наследственное заболевание, наследуется аутосомно по рецессивному типу. Болезнь наблюдается в одном поколении, иногда у нескольких детей. У родителей — гетерозиготных носителей патологического гена нет клинических проявлений болезни, хотя иногда в моче обнаруживается небольшое повышение содержания порфиринов.

В патогенезе болезни имеют значение, по всей вероятности, два фактора. Во-первых, повышена активность фермента синтазы δ -аминолевулиновой кислоты, что может быть связано с нарушением репрессии синтеза фермента; во-вторых, несколько снижена активность фермента уропорфиноген III-косинтазы, в результате чего из избыточного количе-

ства порфобилиногена образуется I изомер уропорфириногена, который не может использоваться для дальнейших превращений в организме. Количество образующегося III изомера уропорфириногена достаточно для синтеза гема, поэтому у больных нет гипохромной анемии с высоким содержанием железа. Избыточное отложение уропорфирина в эритроцитах приводит к укорочению продолжительности их жизни, повышенному гемолизу. Из эритроцитов освобождается много уропорфириногена, который окисляется в уропорфирин и откладывается в коже, обуславливая фотосенсибилизацию.

Лечение. До настоящего времени нет методов изменения нарушенного синтеза порфиринов. Определенный эффект при эритропоэтической уропорфирии дает спленэктомия. Эта операция приводит к удлинению продолжительности жизни эритроцитов, таким образом повышается уровень гемоглобина. Кроме того, в единицу времени из разрушенных эритроцитов освобождается меньше уропорфирина, что приводит к уменьшению фотосенсибилизации.

Эритропоэтическая протопорфирия — наследственная болезнь, характеризующаяся повышенной чувствительностью к солнечному облучению. Через несколько минут пребывания в освещенном солнцем месте на открытых частях тела появляются отек кожи, зуд, покраснение, затем нередко повышается температура. При длительном пребывании на солнце возникают геморрагические высыпания. Изредка на местах ожогов бывают пузыри, которые изъязвляются и оставляют мелкие рубцы. Больной может получить ожог даже через оконное стекло, белье из синтетической ткани, так как лучи с длиной волны 380 нм, вызывающие ожог, свободно проходят через стекло и синтетические волокна.

Эритропоэтическая протопорфирия в отличие от эритропоэтической уропорфирии в большинстве случаев протекает доброкачественно. Из осложнений иногда наблюдаются гипохромная анемия с высоким содержанием железа, а также склонность к образованию камней в желчном пузыре. В очень редких случаях откладывается огромное количество порфиринов в печени с развитием печеночной недостаточности.

Биохимически при эритропоэтической протопорфирии отмечают повышение содержания протопорфирина IX в эритроцитах, а содержание уропорфирина и копропорфирина в пределах нормы. В моче содержание порфиринов не увеличено, так как протопорфирин не проходит в мочу. Значительно увеличено количество протопорфирина и копропорфирина в кале, хотя не у всех больных. Следует отметить, что небольшое повышение протопорфирина эритроцитов (до 1,75—2,5 мкмоль/л при норме до 0,8 мкмоль/л) наблюдается при многих заболеваниях — железодефицитных анемиях, многих гемолитических анемиях, свинцовой интоксикации. Для эритропоэтической протопорфирии уровень протопорфирина эритроцитов повышается в 20—100 раз.

Этиология и патогенез. Болезнь наследуется аутосомно по доминантному типу. В патогенезе имеет значение нарушение синтеза гема из протопорфирина, по всей вероятности, в части эритрокариоцитов. Отсутствие выраженной гипохромной анемии говорит о том, что в большинстве эритрокариоцитов этот синтез происходит, хотя обнаруживается умеренная анемия, связанная с нарушением синтеза порфиринов. Кроме того, по-видимому, увеличен синтез δ -аминолевулиновой кислоты. Отложение протопорфирина в коже обуславливает фотосенсибилизацию, но токсическое действие протопорфирина на кожу слабее, чем уропорфирина I.

Лечение. До настоящего времени нет удовлетворительного патогенетического лечения эритропоэтической протопорфирии. Основной путь воздействия — это защита от солнечного облучения специальными шляпами,

перчатками, солнцезащитными кремами «Луч», «Щит». Имеется ряд сообщений об использовании при эритропоэтической протопорфирии каротина и морковного сока. Полученные результаты противоречивы, и убедительного эффекта этих препаратов пока не установлено.

Прогноз в большинстве случаев вполне благоприятный. Создается впечатление, что с годами состояние больных улучшается.

Эритропоэтическая копропорфирия — заболевание крайне редкое, описано лишь 2 случая болезни [Идельсон Л. И., 1968; Heilmeyer, 1964]. Болезнь вероятно, наследуется аутосомно-доминантно. Клинически проявляется так же, как и эритропоэтическая протопорфирия. Патогенез не известен. Содержание копропорфирина в эритроцитах повышается в 30—80 раз по сравнению с нормой, в моче содержание порфиринов повышается незначительно, в основном за счет копропорфирина. Лечение не разработано. Прогноз, по всей вероятности, благоприятный.

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ПОРФИРИИ

Острая перемежающаяся порфирия — наследственное заболевание, сопровождаемое поражением периферической и центральной нервной системы, болями в животе, повышением артериального давления и выделением розовой мочи в связи с большим количеством в ней предшественника порфиринов — порфобилиногена.

Наиболее характерным признаком острой перемежающейся порфирии являются боли в животе. Иногда они локализуются в эпигастральной области, напоминая прободную язву желудка, могут локализоваться в правой подвздошной области, имитируя острый аппендицит, в правом подреберье, напоминая боли при желчнокаменной болезни; в поясничной области, обуславливая диагноз почечной колики, а иногда внематочной беременности, так как сильным болям нередко предшествует задержка менструаций. Нередко больных оперируют, но не находят причины боли.

При острой порфирии поражается периферическая нервная система по типу тяжелого полиневрита. Он начинается с болей в конечностях, затруднений в движениях, связанных как с болью, так и с симметричными моторными нарушениями, прежде всего в мышцах конечностей (рис. 166). Если в патологический процесс вовлекаются мышцы запястья, лодыжки, кисти, то могут развиваться почти необратимые деформации. При прогрессировании процесса возникает тетрапарез, в дальнейшем возможны паралич дыхательной мускулатуры и смерть.

Кроме периферической, при острой перемежающейся порфирии поражается центральная нервная система и отмечаются судороги, эпилептиформные припадки, бред, галлюцинации, иногда слепота.

У значительной части больных повышено артериальное давление, иногда бывает выраженная артериальная гипертензия с повышением как систолического, так и диастолического давления.

При острой перемежающейся порфирии выделяется розовая, а иногда и красная моча, особенно в период обострения.

Течение заболевания различное. Чаше болезнь поражает молодых женщин, девушек и провоцируется беременностью, родами, приемом ряда лекарств (барбитураты, сульфаниламидные препараты, анальгин). Особенно сильные обострения наступают после операций, когда для премедикации используется тиопентал натрия. До операции больная жаловалась лишь на сильные боли в животе, а после операции появляются тяжелые неврологические расстройства, требующие искусственной управляемой вентиляции легких. Ряд как будто бы безобидных лекарств (валокордин, белласпон, беллоид, теофедрин) содержат фенобарбитал и могут обострять болезнь.



Рис. 166. Руки больной острой перемежающейся порфирией.

Обострение этой формы порфирии наступает под влиянием женских половых гормонов, противогрибковых препаратов (гризеофульвин).

Тяжелые неврологические расстройства могут привести к смерти, но иногда неврологическая симптоматика идет на убыль и наступает ремиссия. В связи с этим болезнь и назвали «острой перемежающейся порфирией». Новое обострение может наступить спонтанно, а также под влиянием лекарств или некоторых химических веществ, особенно хлорофоса.

Следует отметить, что далеко не у всех носителей патологического гена болезнь проявляется клинически. Нередко у родственников больных, особенно у мужчин, есть биохимические признаки болезни, однако нет и не было никаких клинических симптомов. Это латентная форма острой перемежающейся порфирии. У таких людей при воздействии неблагоприятных факторов может наступить тяжелое обострение.

Диагностика острой перемежающейся порфирии основывается на обнаружении в моче у больных предшественников синтеза порфиринов — порфобилиногена и δ -аминолевулиновой кислоты. Существуют несложная количественная проба Mauzerall, Granick (1956) для определения этих веществ в моче и простая качественная проба: в пробирку к 1—2 мл свежей мочи больного прибавляют равное количество реактива Эрлиха (2% раствор парадиметиламинобензальдегида на 4 М хлористоводородной кислоте). В присутствии порфобилиногена появляется вишнево-красное окрашивание. Такое же окрашивание может быть при большом количестве уробилина в моче, и для уточнения к смеси мочи и реактива прибавляют равное количество хлороформа. После отстаивания хлороформ оказывается внизу, а водный слой сверху. Если окраска связана с уробилином, то она переходит в нижний, хлороформный, слой, при порфирии окраска остается в верхнем, водном, слое.

Дифференциальная диагностика острой перемежающейся порфирии проводится с другим более редкими формами порфирии (наследственная копропорфирия, вариетатная порфирия), а также со свинцовым отравлением. Для наследственной копропорфирии и для вариетатной

порфирии характерны значительное повышение содержания в моче δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена в период обострения болезни и его нормализация в период ремиссии; в ряде случаев есть признаки фотосенсибилизации. При свинцовом отравлении наблюдаются боли в животе, полиневрит. Однако свинцовое отравление в отличие от острой порфирии сопровождается гипохромной анемией с базофильной пунктиацией эритроцитов и высоким содержанием железа сыворотки. Для острой порфирии анемия не характерна. У женщин, страдающих острой порфирией и меноррагиями, может быть хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия, однако содержание железа сыворотки при этом низкое. Качественная проба на порфобилиноген при свинцовом отравлении чаще отрицательная, но так же, как и при острой порфирии, при свинцовом отравлении выделяется с мочой δ -аминолевулиновая кислота.

Этиология и патогенез. Болезнь наследуется аутосомно по доминантному типу. В основе патогенеза лежат, по всей вероятности, нарушение активности фермента уропорфириноген-1-синтазы и повышение активности синтазы δ -аминолевулиновой кислоты. Клинические проявления болезни связаны, по всей вероятности, с накоплением в нервной клетке токсического вещества — δ -аминолевулиновой кислоты. Она концентрируется в гипоталамусе и тормозит активность мозговой натрий-калийзависимой аденозинфосфатазы, что приводит к нарушению транспорта ионов через мембраны и нарушает функцию нерва. Возможно, что токсическое воздействие на нервную клетку связано не только с δ -аминолевулиновой кислотой, но и с другими монопирролами. Развиваются демиелинизация нервов, аксональная нейропатия, что и обуславливает все клинические проявления болезни.

Лечение. Прежде всего из употребления должны быть изъяты все препараты, приводящие к обострению болезни. Не следует назначать больным анальгин, транквилизаторы. При сильных болях показаны наркотические средства, аминазин. При резкой тахикардии, значительном повычении артериального давления целесообразно применять индерал или обзидан, при выраженных запорах — прозерин.

Ряд лекарственных средств (в первую очередь глюкоза), используемых при острой перемежающейся порфирии, направлен на уменьшение выработки порфиринов. Рекомендуется диета с высоким содержанием углеводов, внутривенно вводят концентрированные растворы глюкозы (до 200 г/сут).

Gajdos с соавт. (1962) предложили лечение аденозинмонофосфатом, инозином (рибоксин). Аденозинмонофосфат вводят внутримышечно по 50—60 мг в виде аденила или фосфодена. Рибоксин назначают внутрь по 200 мг 3—4 раза в день. При улучшении состояния больных дозу парентерально вводимых препаратов уменьшают, увеличивая количество пероральных.

Значительный эффект в тяжелых случаях дает введение гематина, однако препарат иногда вызывает опасные реакции.

Если каждая менструация приводит к обострению болезни, то целесообразно использовать андрогены для временного исключения менструального цикла.

В тяжелых случаях острой порфирии при нарушении дыхания больных следует перевести в специализированный стационар, где возможна длительная искусственно управляемая вентиляция легких [Попова Л. М., 1978].

При улучшении состояния больных для восстановления движений широко используют массаж, лечебную гимнастику.

В ремиссии необходима профилактика обострений, прежде всего исключение средств, вызывающих обострения, показано применение аденила при беременности.

Прогноз серьезный в случаях с тяжелым поражением нервной

системы, особенно тогда, когда возникает необходимость в искусственной вентиляции легких. Без таких тяжелых нарушений прогноз лучше. Нередко удается добиться ремиссии у больных с тяжелыми тетрапарезами, психическими нарушениями. Необходимо обследовать родственников больных для выявления биохимических признаков порфирии. Всем таким больным с латентной формой порфирии рекомендуют избегать лекарств и химикатов, вызывающих обострение порфирии.

Наследственная копропорфирия — сравнительно редкая форма порфирии, описанная Berger, Goldberg в 1955 г. По клиническим проявлениям эта болезнь напоминает острую перемежающуюся порфирию.

Наиболее частым симптомом болезни являются боли в животе, иногда выявляются психические расстройства, парезы, но они более редкие и не столь тяжелые, как при острой перемежающейся порфирии. Может повышаться артериальное давление, бывает тахикардия. У части больных имеются признаки буллезного фотодерматита. По данным Brodie, Goldberg (1980), у больных наследственной копропорфией в 80% случаев наблюдаются боли в животе, у $1/3$ больных выявляется повышенная чувствительность к солнцу, у такого же количества развиваются парезы, психические расстройства, рвота, запор, у 20% бывает небольшое повышение температуры, у 15% — эпилептические припадки, гипербилирубинемия, гипертония, тахикардия, у 10% — поносы.

В моче у больных наследственной копропорфией обнаруживается в период обострения повышение количества δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена, хотя их уровень ниже, чем при острой перемежающейся порфирии. В моче и в кале резко увеличено количество копропорфина. Содержание уропорфина мочи и протопорфина кала в пределах нормы. Содержание порфиринов эритроцитов не увеличено. В период ремиссии содержание порфобилиногена и δ -аминолевулиновой кислоты в моче может быть нормальным, однако содержание копропорфина в моче и в кале остается повышенным и в ремиссии.

Этиология и патогенез. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу, часто протекает латентно. При наследственной копропорфирии обнаруживается нарушение активности фермента копропорфириногеноксидазы. При этом в печени обнаруживается повышение синтеза δ -аминолевулиновой кислоты. Поражение нервной системы при наследственной копропорфирии связано, по всей вероятности, также с накоплением δ -аминолевулиновой кислоты или каких-то пиррольных соединений.

Лечение обострений при наследственной копропорфирии не отличается от лечения острой перемежающейся порфирии. При тяжелых кризах используют большие концентрации глюкозы, применяют аденозинмонофосфат (аденил, фосфаден), рибоксин, при тяжелых кризах — гематин. При кожных проявлениях используют солнцезащитные кремы «Луч», «Щит».

Прогноз при наследственной копропорфирии значительно лучше, чем при острой перемежающейся порфирии. Болезнь не дает таких тяжелых кризов, как при острой перемежающейся порфирии, чаще наступает ремиссия, реже бывают повторные обострения.

Вариетатная порфирия встречается наиболее часто у лиц белой расы, проживающих в Южной Африке, потомков переселенцев из Голландии, приехавших в XVII веке (Dean). Mustajoki (1976) обнаружил больных вариетатной формой порфирии в Финляндии.

Вариетатная форма порфирии имеет как признаки острой перемежающейся порфирии, так и кожную симптоматику. Болезнь встречается как у мужчин, так и у женщин, но поражения кожи чаще встречаются у мужчин, а признаки острой порфирии — чаще у женщин. Боли в животе, неврологическая симптоматика возникают так же, как и при острой перемежающей-

щейся порфирии, под влиянием барбитуратов, сульфаниламидных препаратов, анальгина, гризеофульвина. Острые симптомы болезни напоминают острую перемежающуюся порфирию: боли в животе, запор, тахикардия. При вариегатной порфирии в отличие от острой перемежающейся формы иногда развивается почечная недостаточность. Неврологические нарушения бывают очень тяжелыми.

Кожные проявления наблюдались у 80% лиц, страдающих вариегатной порфирией в Африке. По данным Mustajoki (1976), кожная симптоматика у лиц, проживающих в Европе, встречается значительно реже и выражена гораздо меньше.

Вариегатную порфирию сопровождает постоянное значительное увеличение количества протопорфирина в кале. Содержание δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена увеличивается в период обострения болезни и значительно снижается или становится совершенно нормальным после улучшения состояния больного, уменьшения болей в животе, сглаживания неврологической симптоматики.

Этиология и патогенез. Болезнь наследуется аутосомно-доминантно. В основе патогенеза лежит, по-видимому, нарушение активности фермента протопорфириноген-оксидазы, ответственной за синтез протопорфирина из протопорфириногена, с повышением синтеза δ -аминолевулиновой кислоты.

Лечение вариегатной формы порфирии не отличается от лечения наследственной копропорфирии.

Урокопропорфирия (поздняя кожная порфирия) — наиболее часто встречающаяся форма порфирии в нашей стране. Она имеет выраженную кожную симптоматику, которая появляется чаще у больных старше 40 лет: повышенную чувствительность к механической травме, к солнечному облучению, гипотрихоз, изменения пигментации (уменьшение или увеличение), диффузное истончение или утолщение кожи, так называемую псевдосклеродермию. Пузыри, по данным Н. П. Кузнецовой с соавт. (1981), в 96—98% случаев возникают на тыльной поверхности кистей, в 75—84,7% — на лице, в 20—22,9% — на ушных раковинах, в 15,9% — на задней поверхности шеи.

Повышенно чувствительна к механической травме кожа пальцев рук, шеи, лица. На тыле кисти после травмы или пузыря от солнечного ожога остаются пигментированные мелкие рубцы. При урокопропорфирии возникают просоподобные ретенционные кисты в коже пальцев, кистей, иногда лица. Они округлой формы, диаметром не более 1—5 мм.

Иногда урокопропорфирия протекает атипично. К атипичным формам относится склеродермоподобная, при которой чередуются участки гиперпигментации и депигментации кожи с уплотнением и последующей атрофией, восковидным блеском и беловато-желтой окраской.

При меланодермической форме порфирии кожа заметно темнеет без значительных признаков фотодерматоза.

Морфологические изменения кожи подробно описали Н. П. Кузнецова с соавт. (1981). Показано, что первично поражается дерма, а изменения в эпидермисе вторичны. Повреждается эндотелий сосудов дермы. Он набухает, разрыхляется, образуется периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов, нарушается целостность базальной мембраны. Наступает фибро- и базофильная дегенерация коллагеновых волокон, истончаются и фрагментируются эластические волокна.

Очень характерно для урокопропорфирии увеличение печени, часто с нарушением функционального состояния.

Нередко без всяких оснований говорят о смешанной форме порфирии, если у больных урокопропорфирией появляются боли в животе или неболь-

шая неврологическая симптоматика. У больных урокопропорфирией, злоупотребляющих алкогольными напитками, боли в животе и неврологическая симптоматика часто не имеют никакого отношения к порфирии. Для диагностики вариегатной формы порфирии и наследственной копропорфирии необходимы специальные исследования.

При урокопропорфирии в моче повышено содержание уропорфирина до 2000—10 000 мкг/г креатинина при норме до 20 мкг/г. Содержание копропорфирина тоже повышено, но значительно меньше (до 300—800 мкг/г креатинина при норме 20—80 мкг/г). Совершенно недостаточно исследовать содержание копропорфирина, как часто делают, оценивая его в баллах. Это исследование дезинформирует врача, так как при порфириях в основном увеличивается содержание уропорфирина, а содержание копропорфирина увеличивается при свинцовом отравлении и гепатите. Содержание δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена в моче и порфиринов эритроцитов остается в пределах нормы. Содержание порфиринов в кале может быть нормальным, особенно в период обострения. При улучшении состояния содержание порфиринов в кале (копропорфирина и протопорфирина) может уменьшаться.

Этиология и патогенез остаются спорными. Болезнь часто наблюдается у лиц, злоупотребляющих алкогольными напитками, перенесших гепатит, контактировавших с гепатотоксическими ядами, бензином. У большинства лиц с порфирией нарушено функциональное состояние печени. Все это давало основание предполагать, что урокопропорфирия — не наследственная, а приобретенная форма порфирии. Однако лишь небольшая часть лиц, злоупотребляющих алкогольными напитками, болеющих порфирией, при тяжелом гепатите в моче повышается содержание копропорфирина, а не уропорфирина, тогда как при урокопропорфирии в моче увеличено в основном содержание уропорфирина, а содержание копропорфирина увеличено незначительно. У большинства родственников больных урокопропорфирией обнаруживается повышенное содержание уропорфирина в моче и копропорфирина в кале [Идельсон Л. И., Коротева Г. П., 1969]. В нескольких семьях обнаружены по 2—3 человека, страдающих урокопропорфирией. Все это дает основание полагать, что урокопропорфирия — болезнь с наследственным предрасположением. В течение всей жизни у больных с калом может выделяться повышенное количество порфиринов, но при хорошем функциональном состоянии печени их содержание в коже и моче остается нормальным. При нарушении функционального состояния печени порфирины не выводятся в достаточном количестве в желчь, а откладываются в печени, коже, выделяются с мочой.

Урокопропорфирия иногда появляется после возникновения опухоли печени.

Пока мало известно о наследовании урокопропорфирии, вероятно, оно аутосомно-доминантное и наследуется не болезнь, а нарушение одной из ферментных систем.

До настоящего времени нет достоверных данных о ферментных нарушениях при урокопропорфирии. Rimington (1962) предполагал, что в основе болезни лежит нарушение восстановления уропорфирина в уропорфириноген, пригодный для синтеза гема. Elder и соавт. (1978) представили данные о нарушении при урокопропорфирии активности фермента уропорфириноген-декарбоксилазы печени. Пока эти данные не подтверждены другими исследователями.

Лечение урокопропорфирии эффективно тогда, когда больной перестает употреблять алкоголь. В противном случае терапия почти неэффективна.

Основным средством, наиболее эффективным при урокопропорфирии,

Таблица 2. Дифференциальная диагностика порфирий и других заболеваний, сопровождающихся повышением количества порфиринов и их предшественников

Болезни

Клинико-лабораторная характеристика	эритропоэтическая порфирия	эритропоэтическая порфирия	острая перемежающаяся порфирия	наследственная копропорфирия	вариегатная порфирия	урокопропорфирия	свиное отравление	хронический гепатит
Наследование	Рецессивное	Доминантное	Доминантное	Доминантное	Доминантное	Рецессивное	—	—
Полиневрит	Нет	Нет	Резкий	Редко	Часто	Нет	Часто	Нет
Психические расстройства	»	»	Часто	Крайне редко	»	»	Нет	»
Боль в животе	»	»	Выраженная	Часто	»	»	Часто	Редко
Повышение артериального давления	»	»	Часто	Бывает	»	»	Бывает	Нет
Фотодерматоз	Очень резкий	Отек кожи, эритема	Нет	Выраженный	Выраженный	Значительный	Нет	»
Легкая ранимость кожи	Значительная	Нет	»	Бывает	Бывает	То же	»	»
Образование рубцов	Очень большое	»	»	Часто	Часто	Часто	»	»
Гемолитическая анемия	Выраженная	Крайне редко	Нет	Нет	Нет	Нет	Легкая	Часто
Гипохромная анемия	Нет	Бывает	»	»	»	»	Постоянная	При кровопотере
Железо сыворотки	Норма	Повышено	Норма	Норма	Нерезко	Повышено	Повышено	При кровопотере снижено
Уропорфирин мочи	Резко повышено	Норма	Повышен	Норма или повышен	Норма или повышен	Резко повышен	Норма	Норма
Копропорфирин мочи	Повышен	»	»	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
δ-Аминولهвулинат мочи	Норма	Резко»повышен	Резко»повышен	Повышен	Повышен	Норма	Резко повышен	Слегка повышена
Порфибилиноген мочи	»	»	Очень резко повышен	То же	То же	»	»	Норма
Уропорфирин эритроцитов	Очень резко повышен	»	Норма	Норма	Норма	»	»	»
Копропорфирин эритроцитов	Повышен	Резко	»	»	»	»	»	»
Протопорфирин эритроцитов	Слегка повышен	Повышен	»	»	»	»	Повышен	»
Копропорфирин кала	Норма	Повышен	»	Значительно повышен	Повышен	Повышен	Норма	»
Протопорфирин кала	»	»	»	Повышен	Очень резко повышен	»	»	»
Дефицит активности ферментов	δ-Аминولهвулинат-синтазы — К.Ф. 2.3. 1.37	Феррохелатазы (ге-мисинтетаза) — К.Ф. 2.3. 1.37	Уропорфиринотен-тазы — К.Ф. 3.3.3.	Копропорфиринотен-тазы — К.Ф. 3.3.3.	Ферментный дефект не известен	Уропорфиринотен-декарбоксилазы — К.Ф. 4.1.1.37	δ-Аминولهвулинат — 4.2.1.24	—

является делагил. Это лекарство образует комплекс с порфиринами кожи и выводит их с мочой. Следует отметить, что большие дозы делагила вызывают тяжелую интоксикацию с повышением температуры, обострением гепатита. Вероятно, это связано с высокой концентрацией порфиринов в крови после назначения делагила [Saltzer, Redeker, 1968; Kowertz, 1973]. Можно применить делагил в малых дозах с постепенным их увеличением [Идельсон Л. И., 1980]. Его назначают по следующей схеме: по 0,125 г ($\frac{1}{2}$ таблетки) 2 раза в неделю в течение 2 нед, затем по 0,125 г через день в течение 2 нед, при хорошей переносимости по 0,125 г ежедневно в течение 1 мес, по 0,125 г 2 раза в день в течение 1 мес, по 0,25 г 2 раза в день в течение 3 мес. К концу курса лечения делагилом у большинства больных полностью исчезают все клинические проявления болезни, нормализуется или значительно снижается содержание уропорфирина в моче. Хороший и более быстрый эффект дает сочетание делагила с инозином (рибоксином) по 0,2 г 3—4 раза в день в течение 2—3 мес. Целесообразно рекомендовать солнцезащитные кремы. Если лечение не приносит полного успеха, то можно прибегнуть к кровопусканию. Этот метод предложил для лечения порфирии Урреп (1967). Так как у больных с урокопропорфирией содержание железа в организме повышено, Урреп считает его участвующим в патогенезе болезни. Хотя убедительных данных о роли избытка железа в развитии урокопропорфирии не получено, лечение порфирии кровопусканиями нашло много сторонников. Каждые 10—14 дней у больного удаляют 500 мл крови, кровопускания повторяют 10—15 раз.

Все остальные методы лечения порфирии (использование ЭДТУ, витаминов, карболена) эффекта не дают.

Прогноз при урокопропорфирии удовлетворительный. Если больные воздерживаются от алкоголя и лечатся делагилом, то у большинства наступает ремиссия.

Дифференциальная диагностика порфирий представлена в табл. 2.

ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

ОБЩАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

ОСНОВНЫЕ МЕТОДИКИ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ТОЛКОВАНИЕ

Используемые в клинике методы исследования системы гемостаза можно разделить на: характеризующие тромбоцитарно-сосудистый гемостаз; коагуляционный гемостаз, состояние системы фибринолиза и выявляющие внутрисосудистое свертывание крови и вторичную активацию фибринолиза.

Наиболее широко используются функциональные методики, отражающие участие разных звеньев и компонентов системы в гемостатических реакциях и поддержании жидкого состояния крови. Реже его определяют по эстеразной активности факторов свертывания крови и фибринолиза на белковых, синтетических и хромогенных субстратах [Бокарев И. Н. и др., 1980, 1982]. В ряде случаев используют и иммунологическое определение компонентов системы и их дериватов. Параллельное применение функциональных и иммунологических методик позволяет разграничивать разные молекулярные варианты дефицита компонентов системы гемостаза — формы, связанные с нарушением их синтеза (при них уровень антигенного маркера и функциональная активность компонента снижены одинаково), и варианты, при которых исследуемый фактор синтезируется в функционально неполноценной форме. В последнем случае низкая активность компонента сочетается с нормальным или почти нормальным содержанием его антигена в плазме.

Иммунологические тесты широко используют и для идентификации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза. С их помощью определяют фибринопептиды, продукты деградации фибриногена (ПДФ), а также появление в крови новых антигенных маркеров (так называемых неоантигенов), образующихся при взаимодействии тромбина с антитромбином III, плазмина с антиплазмином [Collen, 1977, 1980].

Тесты, характеризующие тромбоцитарно-сосудистый гемостаз¹

Методы определения резистентности (ломкости) микрососудов. Ориентировочно о повышенной ломкости капилляров судят по положительной пробе щипка — образованию синяка при сдавлении складки кожи в подключичной области и геморрагиям в местах инъекций. Точнее резистентность капилляров определяют с помощью манжеточной пробы (пробы со жгутом) Кончаловского — Румпеля — Лееде. В модификации Borchgrevink (1971) тест выполняется следующим образом: на верхней части ладонной поверхности предплечья очерчивают круг диаметром 5 см, после чего манжетой от аппарата для измерения артериального давления сжимают плечо в течение 5 мин при давлении 90—100 мм рт. ст. Через 5 мин после снятия манжеты подсчитывают число петехий в очерченном круге.

¹ Подробное описание большинства методик, представляемых в настоящей главе, см. В. П. Балуда, З. С. Баркаган, Е. Д. Гольдберг и др. «Лабораторные методы исследования системы гемостаза», — Томск, 1980.

Норма — до 10 петехий, слабopоложительная проба — 11—20 петехий, положительная — 20—30, резко положительная — более 30.

Баночная проба (по Нестерову): на ладонные поверхности обеих предплечий накладывают баночки от аппарата Нестерова, в которых отсасывание создается разрежение — 150 мм рт. ст. Через 1 мин проверяют, появились ли петехии. В зависимости от полученных результатов давление ступенеобразно понижают на 25 мм рт. ст., каждый раз с одномоментной экспозицией. При нормальном гемостазе петехии появляются при -197 ± 7 мм рт. ст., а в случае сниженной резистентности капилляров — при более высоком давлении.

Сосудистые пробы положительны при всех тромбоцитопениях с содержанием кровяных пластинок в крови ниже $40-60 \cdot 10^9/\text{л}$, а также при многих первичных и симптоматических качественных дефектах и дисфункциях тромбоцитов, в том числе при гемобластозах, уремии, С-гиповитаминозе. У некоторых женщин тесты положительны без патологии тромбоцитов, особенно при менструации.

Методы определения времени кровотечения. В пробе Дьюка [Duke, 1910] определяют время кровотечения из прокола кожи (глубина 3,5 мм) у нижнего края мочки уха (норма — до 4 мин). Более чувствительны методы, в которых время кровотечения определяется на фоне венозного стаза и повышенного давления крови в капиллярах, для чего на плечо накладывают манжету тонометра и в ней поддерживают давление 40 мм рт. ст. В тесте Айви [Ivy et al., 1941] на фоне такого венозного стаза прокалывают кожу на ладонной поверхности предплечья на глубину 3 мм, в методе Борхгревинка — Ваалер [Borchgrevink, Waaler, 1958] делают поперечные надрезы кожи глубиной 1 мм и длиной около 8 мм, по А. С. Шитиковой (1975) прокалывают кожу на концевой фаланге пальца и погружают ее в сосуд с определенным количеством подогретой воды. При этом определяют не только время кровотечения, но и количество теряемой крови (колориметрически). Норма времени кровотечения по Айви и Шитиковой — до 8 мин, по Борхгревинку — Ваалер — до 10—12 мин. Оно удлиняется при глубоких тромбоцитопениях и многих (но далеко не всех) дисфункциях тромбоцитов, особенно резко — при болезни Виллебранда. При гемофилиях время кровотечения нормальное или почти нормальное.

Подсчет тромбоцитов в периферической крови производится в камере Горяева при использовании в качестве разводящей и гемолизирующей жидкости 1% раствора оксалата аммония. При подсчете пользуются микроскопом с фазовоконтрастной приставкой или с подкрашиванием (например, цитратно-фурацилиновым раствором по И. И. Данилину, В. Л. Крыжановскому, 1967). Норма тромбоцитов $180-350 \cdot 10^9/\text{л}$. Возможно автоматизированный подсчет выполнять с помощью счетчиков частиц (целлоскоп и др.). Подсчет тромбоцитов важен для диагностики тромбоцитопений, тромбоцитопатий, сопровождающихся снижением числа тромбоцитов в крови (аномалии Мея — Хегглина, Бернара — Сулье и др.), а также заболеваний с интенсивным депонированием тромбоцитов в селезенке (гепатолиенальные синдромы, спленомегалия, синдром гиперспленизма), в гигантских ангиомах (синдром Казабаха — Мерритта), в микрососудах при их массивных дисплазиях, в очагах массивного тромбообразования и при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Особенно значительно снижение числа тромбоцитов крови при множественном микротромбообразовании, связанном с интенсивной агрегацией тромбоцитов (например, при тромбогической тромбоцитопенической пурпуре Мошковица).

Определение размера тромбоцитов осуществляется в окрашенном азуром II мазке с помощью окулярного микрометра. Тромбоциты человека по диаметру подразделяются на микроформы (менее 2 мкм)

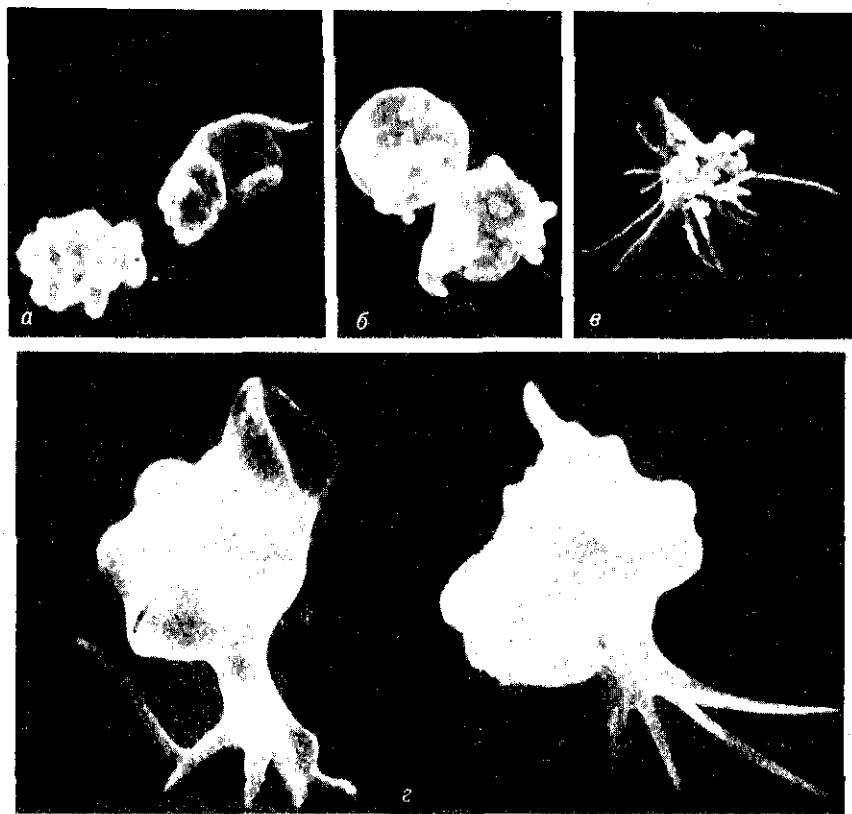


Рис. 167. Формы активации тромбоцитов.

Образование коротких отростков и выпуклостей в виде тутовых ягод (а, б), распланных форм с длинными отростками (в), мешотчатых форм с древовидными отростками (з). На а, б, в видна дегрануляция — отделение плотных гранул.

мезоформы (2—4 мкм), макроформы (4—6 мкм) и мегалоформы (более 6 мкм). В норме микроформ 2—15%, мезоформ 82—89%, макроформ — 1—11%. При гиперрегенераторных тромбоцитопениях с укороченной продолжительностью жизни кровяных пластинок (иммунные тромбоцитопении, формы потребления) увеличивается число крупных, в том числе и беззернистых (голубых), пластинок. При разных тромбоцитопатиях могут преобладать либо микроформы (синдром Вискотта — Олдрича и др.), либо гигантские тромбоциты (аномалии Мея — Хегглина, Бернара — Сулье).

Электронно-микроскопическое исследование тромбоцитов позволяет изучить их ультраструктуру. Особое значение имеет содержание гранул разной плотности, поскольку при большой группе тромбоцитопатий в кровяных пластинках мало плотных гранул (см. главу «Тромбоцитопатии»).

Сканирующая электронная микроскопия и применяемая в последнее время световая микроскопия с интерференционной оптикой по Номарскому (рис. 167) позволяют визуально оценивать изменения формы тромбоцитов, их способность расплываться и образовывать отростки, опреде-

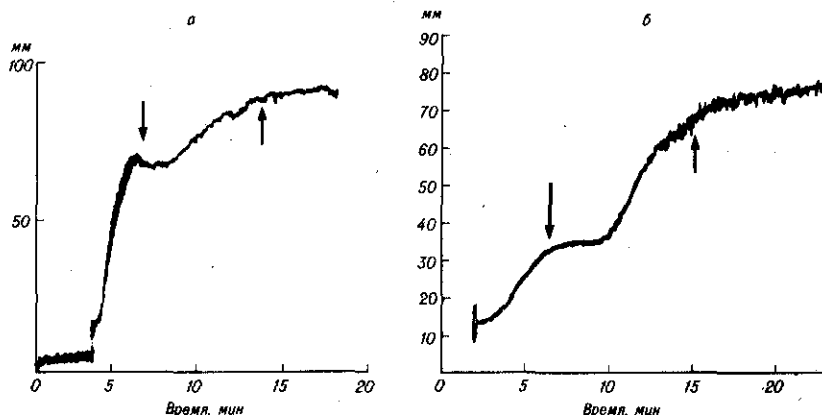


Рис. 168. Двухволновая кривая агрегации тромбоцитов при стимуляции процесса добавлением к плазме АДФ (а) и адреналина (б). Первая волна (стрелка вниз) вызвана введенным извне агрегирующим агентом, вторая (стрелка вверх) — «реакцией освобождения» эндогенных агрегирующих агентов.

лять централизацию и выделение гранул (процесс дегрануляции или «реакции освобождения»).

Исследование мегакариоцитарного роста кровотока (см. главы «Костный мозг», «Гематологическая норма»).

Исследование адгезивности (ретенции) тромбоцитов осуществляется путем просасывания крови с определенной скоростью через поливиниловую трубку, заполненную стандартными стеклянными шариками диаметром 0,5 мм (метод Salzman, 1963), через косичку из стекловолокна (метод Т. А. Одесской и соавт., 1971) или через трубки, заполненные коллагеном (метод Baumgartner, 1971). Об адгезивности (ретенции) судят по уменьшению числа тромбоцитов в крови до и после фильтрации. Исследование проводится в закрытой системе, так как соприкосновение крови с воздухом, особенно в условиях перемешивания, существенно искажает результаты.

Ближе к естественным условиям исследование ретенции тромбоцитов человека в отрезке сосуда (аорты кролика) с предварительно удаленным эндотелием [Baumgartner, Haudenschild, 1972; Turitto, Baumgartner, 1976].

Показатели, соответствующие норме, свои в каждой лаборатории, поскольку результаты определения зависят от техники исследования. Нормальные показатели адгезивности тромбоцитов чаще составляют 20—50%. Диагностическое значение имеет резкое снижение (менее 10%) адгезивности, что связано либо с качественной неполноценностью тромбоцитов, либо с дефицитом в плазме фактора Виллебранда.

Исследование агрегационной функции тромбоцитов осуществляется: микроскопическими методиками — подсчетом и определением величины агрегатов в плазме, богатой тромбоцитами, после добавления стимуляторов агрегации, фотометрическими (принцип Born, 1962) с графической или потенциометрической регистрацией процесса и визуальными методами — путем регистрации момента начала агрегации и ее интенсивности. Исследования выполняют при постоянном помешивании и термостатировании. В качестве стимуляторов агрегации используют адреналин, АДФ в разных концентрациях, дающих двух- и одноволновый подъем на агреграмме (рис. 168), коллаген или вытяжки из соединительной

ткани, тромбин, арахидоновую кислоту, тромбоксан, ристомидин (ристоцетин). Регистрацию ведут на фотоэлектроколориметрах с приспособленными термостатирующими камерами, мешалками и записывающими устройствами, на самодельных либо на выпускаемых промышленностью агрегометрах (отечественный аппарат БИАН-АТ-1, зарубежные «Элви», «Хронолог» и др.).

Для выявления дисфункции тромбоцитов у детей раннего возраста Л. З. Баркаган, Б. Ф. Архипов (1980) разработали оригинальную микрометодику, требующую всего 0,4 мл плазмы. В качестве стимулятора агрегации в этом тесте используется гемолизат собственных эритроцитов обследуемого («гемолизат-агрегационный тест»).

Развернутое исследование агрегационных функций тромбоцитов имеет первостепенное значение для диагностики тромбоцитопатий, оценки действия на тромбоцитарный гемостаз различных лекарственных средств, изучения сохранности тромбоцитов при плазма- и цитаферезе, гемосорбции, использовании аппаратов искусственного кровообращения и гемодиализа и т. д. Существенное значение оно имеет и для распознавания тромбофилических состояний.

Определение в плазме компонентов плотных гранул тромбоцитов — пластиночного фактора 4 (антигепаринового протеина), β -тромбоглобулина и серотонина. Используется для оценки реакции освобождения (о которой судят и по наличию второй волны на агреграмме) и выявления внутрисосудистой активации тромбоцитарного гемостаза, при которой уровень указанных факторов в плазме существенно повышается. При тромбоцитопатиях, характеризующихся отсутствием в тромбоцитах плотных гранул, нарушением «реакции освобождения» или фиксации серотонина, фактора 4 и (или) β -тромбоглобулина, эти ингредиенты не выделяются в плазму в процессе агрегации. Серотонин в плазме и в тромбоцитах определяется спектрофлуорометрически [Соломонов А. П., Ларский Э. Г., 1973, и др.], β -тромбоглобулин — иммунологически со специфической антисывороткой, фактор 4 тромбоцитов и его «реакция освобождения» в процессе агрегации — по ослаблению действия гепарина на тромбин [Лычев В. Г., 1974].

Фактор Виллебранда в плазме определяется по способности бестромбоцитарной плазмы обследуемого в смеси с раствором ристомидина или ристоцетина вызывать агглютинацию отмытых и фиксированных формалином нормальных тромбоцитов человека. Норма составляет 85—115%. Снижение этого фактора свойственно болезни Виллебранда и вторичному синдрому Виллебранда, а повышение указывает на повреждение эндотелия. Такое повышение закономерно наблюдается при тромбоваскулитах, массивных тромбозах, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания [Дигулева О. А., 1978, 1982; Архипов А. Г., и Бишевский К. М., и др.].

Фактор Виллебранда можно определить и без ристомидина — иммунологически либо с агрегирующим агентом змеиного яда [Якунин Г. А. и др., 1982; Перегудова И. Г., 1983, Brinkhous et al., 1977].

Исследование спонтанной агрегации тромбоцитов в кровотоке проводится с помощью сканирующей электронной микроскопии (оптика Номарского) или по убыли из крови тромбоцитов после осаждения агрегатов (метод Wu, Hoak, 1974). В первом случае определяются число активированных тромбоцитов (с выбуханиями и отростками) и число агрегатов, во втором — разница между числом тромбоцитов в плазме после 30-минутного отстаивания (для оседания агрегатов) крови, стабилизированной ЭДТА и ЭДТА-формалиновым раствором. В норме в агрегаты включается не более 10—15% тромбоцитов. При наклонности к тромбозам,

тромбоэмболиях и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания эти показатели нередко нарастают.

По методу Н. И. Тарасовой (1979) определяют процент включения тромбоцитов в агрегаты в процессе механического перемешивания богатой тромбоцитами плазмы (норма — до 10%).

Фактор 3 тромбоцитов определяется либо по разнице показателей каолинового времени свертывания рекальцифицированной плазмы до и после удаления из нее тромбоцитов (методы Rabiner, Hrodek, 1968, и др.), либо по разнице времени свертывания плазмы, богатой и бедной тромбоцитами, под влиянием яда гадюки Рассела (метод Spaet, Cintron, 1965) или гюрзы (метод З. С. Баркагана и соавт., 1973, 1975). Выполняя эти тесты до и после агрегации тромбоцитов (под влиянием АДФ или других стимулов) можно получить представление о процессе «высвобождения» фактора 3 из кровяных пластинок. Среднее нормальное содержание в плазме фактора 3 принимается за 100%, в бестромбоцитарной плазме — за 0%. По кривой разведения определяют активность фактора 3 в плазме обследуемого до и после агрегации.

Метод освещает одну из основных сторон участия тромбоцитов в свертывании крови. При ряде тромбоцитопатий резко нарушается активность фактора 3 или его освобождение в процессе агрегации [Owen, Bowie, 1971, 1978]. При массивных тромбозах и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания содержание фактора 3 в плазме повышается, что свидетельствует о внутрисосудистой активации тромбоцитов.

Ретракция кровяного сгустка — общеизвестный тест, характеризующий способность тромбоцитов стягивать волокна фибрина в сгустке, в результате чего объем сгустка уменьшается и из него отжимается сыворотка (в норме около 75—80% при ретракции кровяного сгустка и более 92% при ретракции плазменного сгустка). При исследовании цельной крови на показатели ретракции влияют гематокрит и содержание эритроцитов: при анемии выделяется больше сыворотки, при полиглобулиях — меньше. Однако ретракция наиболее зависит от количества тромбоцитов и их функционального состояния, а также от количества фибриногена. При глубокой тромбоцитопении сгустки не подвергаются ретракции, она нарушена и при ряде тромбоцитопатий (тромбастения Гланцмана, тяжелая уремическая тромбоцитопатия и др.), снижена при значительной гиперфибриногенемии.

С помощью механотрона можно измерить силу ретракции [Шитикова А. С. и др., 1975].

Продолжительность жизни тромбоцитов в циркуляции наиболее точно определяется с помощью радиоактивной метки (чаще всего ^{51}Cr). В норме полупериод нахождения этих клеток в кровяном русле составляет 4—5 дней. При тромбоцитопениях, обусловленных действием антитромбоцитарных антител, интенсивной убылью кровяных пластинок в тромбы и ангиомы, депонированием и мацерацией этих клеток в селезенке и печени, это время укорачивается (в тяжелых случаях до нескольких часов).

Определение антитромбоцитарных антител имеет значение для разграничения иммунных и неиммунных тромбоцитопений. Наиболее надежен, хотя и трудно выполним, тест Диксона и соавт. (1975), в котором определяется нагруженность тромбоцитов иммуноглобулинами класса G. По данным В. Г. Савченко и Л. И. Идельсона (1980), на нормальном тромбоците содержится в среднем $14 \cdot 10^{-15}$ г этих иммуноглобулинов, а у больных иммунными тромбоцитопениями — $20—250 \cdot 10^{-15}$ г. При очень низком содержании тромбоцитов в крови метод Диксона неприменим.

Тесты, выявляющие готовность тромбоцитов к

формированию тромбов. В последние годы разрабатываются новые методы, определяющие повышенную готовность тромбоцитов к инкорпорации в фибриновые сгустки, перестройку мембран и контрактильной системы этих клеток, изменение их чувствительности к плазменным стимуляторам и ингибиторам агрегации [Перегудова И. Г., 1978, 1980, и др.]. К этой же группе можно отнести методы определения антиагрегационной активности сосудистой стенки [Балуда В. П. и др., 1980, 1982; Лакин К. М. и др., 1981 и др.]. Все эти методы важны для выявления тромбогенных сдвигов в системе гемостаза, но для использования в клинике нуждаются в дальнейшем изучении и стандартизации.

Методы исследования коагуляционного гемостаза

Вначале необходимо оценить конечный этап свертывания крови, поскольку при его нарушении искажаются показания всех остальных коагуляционных проб. Исследование этого этапа включает в себя определение тромбинового времени (ТВ), свертывания крови, содержания в плазме фибриногена и стабилизации фибрина фактором XIII.

Тромбиновое время плазмы или крови дает общее представление о состоянии конечного этапа свертывания. Используется раствор тромбина, вызывающий при смешивании с равным объемом нормальной плазмы свертывание за 15 ± 1 с (при 37°C). Более слабые растворы тромбина дают менее точные и стабильные результаты. Некоторые авторы пользуются 10-секундным тромбином. Увеличение тромбинового времени может быть обусловлено следующими причинами: 1) выраженной гипофибриногемией — менее $1-0,7$ г/л ($100-70$ мг%); 2) избытком в крови гепарина; 3) накоплением в плазме продуктов деградации фибриногена с антикоагулянтным и антиполимеразным действием (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, массивные тромбоэмболии, лечение стрептокиназой и другими фибринолитиками); 4) молекулярными аномалиями фибриногена; наследственными или вторичными (при заболеваниях печени); 5) парапротеинемией при миеломной болезни, болезни Вальденстрема и других заболеваниях, поскольку некоторые виды парапротеинов нарушают полимеризацию фибрин-мономеров.

Количественное определение фибриногена в плазме осуществляется либо коагуляционными пробами, либо методами высаливания. В первом случае фибриноген свертывают путем добавления к плазме тромбина или тромбопластина, а затем подсушивают и взвешивают (метод Р. А. Рутберг, 1961) либо сгусток отмывают, растворяют и колориметрически определяют концентрацию белка в растворе. Из последних методик чаще всего используется способ Бидвелл в модификации Г. В. Андреевко (1975) или метод Т. Н. Горшковой и Х. Д. Ломазовой (1965). Норма составляет $2-4$ г/л ($200-400$ мг%).

Снижение содержания фибриногена в плазме наблюдается при остром синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (вплоть до полного или почти полного исчезновения свертывающегося фибриногена). Это легко устанавливается и по тому, что в теряемой больным крови, а также в ее образцах, полученных из вены, образуются не полноценные сгустки, а лишь небольшие свертки или мелкие хлопья фибрина. Однако в этот же период другими способами (высаливанием, коагуляцией рептилазой и т. д.) нередко выявляется значительно большая $0,5-2$ г/л ($50-200$ мг%) концентрация фибриногена. Такой плохо свертывающийся («заблокированный») фибриноген или растворимый фибрин является одним из признаков массивного внутрисосудистого свертывания крови.

Уровень фибриногена в плазме закономерно снижается при фибриноли-

тической терапии и лечении препаратами дефибринирующего действия (арвин, анкрод, рептилаза и др.), причем это снижение также сопровождается нарастанием в плазме уровня фибрин-мономерных комплексов и «заблокированного» фибриногена/фибрин.

В отличие от этого при хронических, затяжных и подострых синдромах диссеминированного внутрисосудистого свертывания, особенно инфекционно-септического генеза, а также при системных микротромбоваскулитах (болезнь Шенлейна — Геноха и др.) содержание в плазме фибриногена может быть не только нормальным, но и повышенным.

Низкий уровень фибриногена в плазме выявляется также при наследственных а (гипо)фибриногемиях и многих видах дисфибриногемии.

Гиперфибриногемия регистрируется при многих острых и затяжных воспалительных, иммунных и деструктивных процессах (пневмония, ревматизм, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, инфаркт миокарда и др.), а также во время беременности.

Определение фибриногена коагуляционными методами затруднено или невозможно во время лечения гепарином, когда свертываемость крови резко нарушается и не образуются полноценные сгустки. В этих случаях точное определение возможно при использовании коагулаз некоторых змеиных ядов, не блокируемых гепарином, — рептилазы, ботропклотазы, ядов цитомордника и эфы [Баркаган З. С., 1975, 1977; Цыпкина Л. П. и др., 1977, и др.]. Яды гюрзы и гадюки Рассела («стипвен») для таких определений непригодны.

Определение фибринстабилизирующего фактора (фактора XIII) ориентировочно проводится путем инкубации сгустков исследуемой плазмы в 5—7 М щавелевокислой мочеvine. Сгустки, не стабилизированные фактором XIII, растворяются в мочеvine за 30—50 мин, а при небольшом содержании фактора XIII (менее 2% нормы) — за 1—90 мин. При концентрации фактора XIII выше 10—15% сгустки уже не растворяются. Для количественного определения фактора XIII его ингибируют нарастающими количествами монохлоруксусной кислоты. Определяют скорость и степень лизиса и по калибровочным кривым или таблицам устанавливают уровень фактора XIII [Балуда В. П. и др., 1965, Vigg, 1966].

Фактор XIII снижен при его наследственном дефиците и как вторичное явление при остром синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, лучевой болезни, сепсисе, тяжелых хирургических вмешательствах и других формах патологии. Повышение концентрации фактора XIII наблюдается нередко в тех же ситуациях, что и гиперфибриногемия. Значение этого феномена пока не ясно.

Вслед за исследованием конечного этапа свертывания крови выполняют ориентировочные (скрининговые) тесты, характеризующие внутренний и внешний механизмы формирования протромбиназной и тромбиновой активности. При нормальном тромбиновом времени нарушения говорят о неполноценности более ранних этапов свертывания крови. Если тромбинное время удлинено, то для выявления сдвигов на более ранних фазах процесса используют так называемые двухступенчатые методики, в которых из исследуемой плазмы (крови) предварительно удаляется фибриноген тепловой денатурацией, сильным разведением буферным раствором или другими способами). В этом случае активация свертывающей системы доводит в исследуемой плазме до образования не сгустка, а только тромбина. Его активность в разные сроки тестируется (вторым этапом) на растворе нормального фибриногена или его заменителя (например, на плазме, адсорбированной сульфатом бария). Двухступенчатые пробы более точны и информативны, но трудоемки.

Функциональные методы можно разделить на: нестандартизированные тесты, дающие большие колебания нормальных показателей и выявляющие лишь наиболее грубые нарушения гемокоагуляции и стандартизированные по контакту и фосфолипидной активации одно- и двухступенчатые пробы. К первой группе относятся определение времени свертывания цельной крови, время свертывания рекальцифицированной цитратной плазмы (время рекальцификации) и некоторые другие тесты, ко второй — каолиновое время свертывания крови и плазмы, парциальное тромбопластиновое время плазмы (кефалиновое время), активированное парциальное тромбопластиновое время (каолин-кефалиновое время плазмы), аутокоагуляционный тест по Беркарду и соавт. (1965), тест генерации тромбопластина и ряд других методик.

Время свертывания крови — нестандартизированная проба, используемая для ориентировочного исследования свертываемости непосредственно у постели больного. Норма в большинстве методов — 5—11 мин. Удлинение наблюдается при глубоком дефиците любого фактора свертывания крови, кроме факторов VII и XIII, а также после введения гепарина, активаторов фибринолиза (стрептокиназы, урокиназы), дефибринирующих препаратов (арвин, анкрод и др.), при лечении антикоагулянтами прямого действия, при накоплении в крови продуктов фибринолиза (диссеминированного внутрисосудистого свертывания синдром и др.). При нормальном тромбиновом времени удлинение времени свертывания крови наблюдается при наследственном или приобретенном дефиците или ингибции факторов VIII, IX, X, XI, XII, V или II.

Тест непригоден для контроля за заместительной терапией и предоперационной подготовки больных гемофилией, поскольку нормализуется уже при 4% содержании факторов VIII и IX в плазме, тогда как надежный гемостаз обеспечивается лишь при повышении уровня этих факторов более 25—30%.

Резко укорачивается время свертывания крови при гиперкоагуляции, тромбофилических состояниях, в начальной фазе синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В этих ситуациях кровь нередко свертывается в игле во время ее получения либо в пробирке до начала исследования. Такая гиперкоагуляция весьма показательна и характерна для тромбофилии и начальной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, если только она не связана с трудностями извлечения крови из плохо выраженных вен.

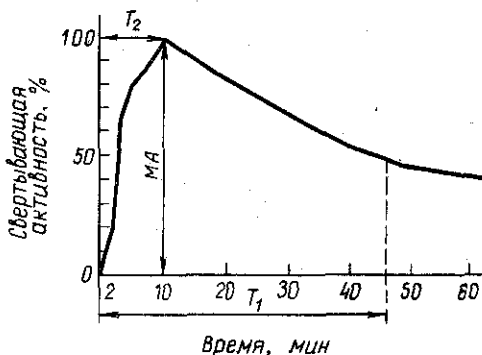
Стандартизированные по контакту и фосфолипидной активации одноступенчатые пробы — легко выполнимые и чувствительные тесты, заменившие вышедший из употребления метод определения «времени рекальцификации плазмы», ошибка которого составляет $\pm 100\%$ и более.

Для стандартизации контактной активации системы свертывания в плазму до ее рекальцификации вводят навеску легкого каолина (каолиновое время плазмы, норма 60—70 с), а для стандартизации фосфолипидно-мембранной активации — кефалин и эритрофосфатид (кефалиновое время плазмы или парциальное тромбопластиновое время, норма 55—56 с). В каолин-кефалиновом тесте (активированное парциальное тромбопластиновое время, норма 45—55 с) добавляются оба ингредиента. В каждой лаборатории нормы уточняются применительно к используемым реактивам и вариантам анализов. Для всех тестов кровь получают и обрабатывают, используя силиконизированные инструменты и посуду (!).

Все перечисленные пробы, особенно активированное парциальное тром-

Рис. 169. Аутокоагулограмма и ее параметры у здорового человека. Восходящая часть кривой характеризует нарастание протромбиназной (тромбовидной) активности; нисходящая — динамику инактивации тромбина прогрессивно действующими антитромбинами.

МА — максимальная свертывающая активность; T_1 — время снижения свертывающей активности до $1/2$ МА; T_2 — время достижения максимума.



бопластиновое время, просты, отличаются высокой точностью, воспроизводимостью и чувствительностью. Их показания нарушаются в сторону гипоплии гиперкоагуляции по тем же причинам, что и время свертывания крови. Однако если время свертывания крови не выявляет дефицита факторов VIII и IX при их уровне выше 4%, то активированное парциальное тромбопластиновое время удлинено даже при уровне этих факторов выше 10%, оно часто используется и для контроля за гепаринотерапией.

Аутокоагуляционный тест по Berkarda с соавт. (1965) и микрокоагуляционный тест по Л. З. Баркагану (1978) — двухступенчатые динамические стандартизованные по контакту и фосфолипидной активации пробы. Они отражают динамику образования и инактивации тромбина в исследуемой крови, не требуют никаких специальных реактивов, кроме 0,222% раствора хлорида кальция. 0,1 мл стабилизированной цитратом крови обследуемого смешивают с 2 мл гипотонического раствора хлорида кальция, в результате чего образуется гемолизат-кальциевая смесь, в которой начинается процесс активации протромбина и превращения его в тромбин. Эту смесь в разные сроки (в первые 10 мин исследования, через каждые 2 мин, затем через каждые 10 мин) добавляют к равному объему плазмы обследуемого. Тромбин, содержащийся в гемолизат-кальциевой смеси, вызывает свертывание этой плазмы тем более быстрее, чем выше его концентрация. В норме максимум свертывающей активности наблюдается на 10-й минуте инкубации смеси и составляет 10 ± 1 с, что равно 100% активности по кривой разведения. Затем происходит постепенная инактивация тромбина в смеси, в связи с чем ее свертывающая активность снижается (в 1,8—2,2 раза к 60-й минуте, см. рис. 169). Эта инактивация в наибольшей степени связана с действием прогрессивных антитромбинов, в основном антитромбина III [Баркаган Л. З., Цемахович В. А., 1978], в связи с чем соотношение свертывающей активности на 10-й и 60-й минутах может служить индексом естественной инактивации тромбина.

В микрокоагуляционном тесте тромбоновую активность гемолизат-кальциевой смеси определяют не на плазме обследуемого, а на нативной нормальной плазме. Это снижает расход крови до 0,1 мл, что делает тест удобным в педиатрической практике.

Результаты аутокоагуляционного и микрокоагуляционного тестов полностью совпадают [Баркаган Л. З., 1980].

По чувствительности к дефициту факторов свертывания аутокоагуляционной и микрокоагуляционной тесты, являясь двухступенчатыми пробами, превосходят активированное парциальное тромбопластиновое время. Они хорошо воспроизводимы, их можно использовать для дифференцировки разных видов гемофилий, а в сокращенной модификации (в одной пробирке

на 10-й минуте инкубации гемолизат-кальцевой смеси) — для контроля за гепаринотерапией.

Причины нарушения аутокоагуляционного и микрокоагуляционного тестов те же, что и сдвиг во времени свертывания крови.

Дифференциальная диагностика гемофилий. Все дифференцирующие тесты основаны на принципе коррекции, т. е. на том, устраняется ли обнаруженное нарушение свертываемости плазмы специально приготовленными образцами плазмы с заведомо известным дефицитом того или иного фактора свертывания. С этой целью в двухступенчатых пробах (аутокоагуляционный, микрокоагуляционный тесты, тест генерации тромбопластина и др.) изучается свертывание при последовательном добавлении в реагирующую смесь адсорбированной сульфатом бария нормальной плазмы, нормальной старой сыворотки (24 ч хранения) и других ингредиентов (табл. 3).

Таблица 3. Содержание плазменных факторов свертывания в компонентах нормальной крови

Компоненты нормальной крови	Факторы свертывания							
	внутреннего механизма			внешнего механизма		общие для обоих механизмов		
	VIII	IX	XI	XII	VII	X	V	II
Нативная плазма	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть
Плазма, адсорбированная сульфатом бария или гидроокисью алюминия	»	Нет	Есть	»	Нет	Нет	»	Нет
Сыворотка (24 ч хранения)	Нет	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Нет	Нет
Старая плазма		Не используется			»	»	»	Есть
Плазма, профильтрованная через асбестовые фильтры		Не используется			Есть	Нет	Есть	Есть
Используемые тесты	ТГТ, АКТ с коррекцией				Протромбиновый тест			

Для дифференцировки гемофилий обычно выполняют следующие тесты. Экспресс-метод на базе аутокоагуляционного или микрокоагуляционного теста [по Л. З. Баркагану, 1978]. Выполняется в 3 пробирках: в первой готовят обычную гемолизат-кальцевую смесь, во вторую вводят вслед за раствором хлорида кальция плазму здорового человека, адсорбированную сульфатом бария или гидроокисью алюминия (0,1 мл), и вслед за этим 0,1 мл исследуемой крови, в третью — 0,1 мл нормальной старой сыворотки и 0,1 мл исследуемой крови. На 4-й минуте инкубации свертывающая активность всех этих смесей тестируется на плазме исследуемого (аутокоагуляционный тест) либо на фибриногене или нормальной адсорбированной плазме (микрокоагуляционный тест). Если свертывание нормализуется в смеси с нормальной адсорбированной плазмой, в которой есть фактор VIII, но нет фактора IX, то у обследуемого больного гемофилия А; если нормализация происходит только под влиянием старой сыворотки (источник фактора IX), то у больного гемофилия В. При нормализации свертывания под влиянием как адсорбированной плазмы, так и сыворотки следует думать о дефиците фактора XI (гемофилия С) или фактора XII, поскольку они содержатся и в плазме, и в сыворотке. Если коррекции нет ни в одной из пробирок, то можно предположить присутствие в крови больного

по иммунных ингибиторов факторов VIII, IX или XI—XII. В этом случае проверяют, не нарушает ли плазма больного свертывание нормальной плазмы.

Тест генерации тромбопластина (по Биггс — Дугласу — Макфарлану) использует те же виды коррекции, но выполняется в нескольких пробирках и отражает кинетику нарастания протромбиназной активности.

Тесты смешивания. В них используются заранее заготовленные в мелкой расфасовке образцы плазмы больных с заведомо известным глубоким дефицитом (менее 1%) факторов VIII, IX, XI, XII и др. Предварительно устанавливают, что в этих образцах нет иммунных ингибиторов соответствующих факторов (плазмы с ингибиторами для диагностического использования непригодны!). Эти эталоны хранят при температуре 25 (—30°C). После оттаивания они непригодны для повторного замораживания и использования.

В тестах смешивания 0,2 мл плазмы с известным дефицитом фактора смешивают с 0,8 мл исследуемой плазмы, после чего определяют активированное парциальное тромбопластиновое время или выполняют коррекционные пробы в системе аутокоагуляционного теста.

Если добавленная плазма исправляет дефект свертывания, то в ней и в исследуемой плазме имеется дефицит разных факторов свертывания, если не исправляет, то в них один и тот же дефект.

Лабораторная диагностика нарушений внутреннего механизма свертывания (при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени)

Добавляемый компонент из нормальной крови	Результаты коррекции			
	I вариант	II вариант	III вариант	IV вариант
Адсорбированная плазма	Нормализация	Нормализация нет	Нормализация	Нормализация нет
Сыворотка старая	Нормализация нет	Нормализация	»	Нормализация нет
Смесь адсорбированной плазмы и сыворотки	Нормализация	»	»	То же
Диагностическое заключение	Дефицит фактора VIII	Дефицит фактора IX	Дефицит факторов XI или XII	Ингибиторы факторов VIII, IX или XI

Методы исследования внешнего механизма свертывания

Определение протромбинового времени по Квику остается наиболее употребительным и надежным способом исследования внешнего механизма свертывания крови. Определяют время свертывания дефицитированной плазмы при добавлении к ней стандартного количества тканевого тромбопластина. Последний запускает свертывание путем активации фактора VII, т. е. по внешнему пути. Оптимально использовать тромбопластина, вызывающего свертывание смешанной нормальной сыворотки человека за 12 с, но допустимо применение тромбопластина активностью 15—16 с. Более слабые тромбопластины дают большие случайные

ошибки определений. Протромбиновое время лучше выражать в секундах, а не в процентах, так как между временем свертывания в тесте и процентным содержанием факторов протромбинового комплекса нет прямой арифметической зависимости. Кроме того, при выражении протромбинового индекса в процентах остается неизвестной активность использованного тромбопластина.

При нормальном тромбиновом времени тест Квика отражает содержание в плазме не только протромбина (фактор II), но и всех других факторов, участвующих во внешнем механизме свертывания (VII, X, V). Дефицит этих факторов встречается чаще и развивается раньше, чем дефицит протромбина.

Из 4 факторов протромбинового комплекса, определяемых тестом Квика, 3 (VII, X и II) образуются в гепатоцитах при участии витамина К. Эти факторы, как и фактор IX, участвующий во внутреннем механизме свертывания, обозначаются как К-витаминозависимые. Синтез фактора V не зависит от витамина К.

Протромбиновое время удлиняется при наследственном дефиците любого из факторов протромбинового комплекса, а также при смешанной их недостаточности при лечении или отравлении антагонистами витамина К — кумаринами, фенилином, идандионами, варфарином и др., при нарушении поступления желчи в кишечнике и всасывания витамина К (механическая желтуха и др.), при болезнях печени, в период новорожденности, при интенсивном потреблении факторов протромбинового комплекса или их ингибции в процессе интенсивного внутрисосудистого свертывания крови, вследствие образования специфических антител либо неспецифического действия парапротеинов или волчаночного ингибитора.

Следует учитывать, что протромбиновое время существенно удлиняется лишь при снижении факторов протромбинового комплекса ниже 50% нормы. Для выявления умеренных форм дефицита этих факторов используются тесты с разведением исследуемой плазмы в 2 и 4 раза. Полученные результаты сравнивают со стандартной кривой разведения.

Дефицит отдельных факторов протромбинового комплекса определяют с помощью коррекционных тестов.

Диагностика геморрагических диатезов и тромбофилий завершается количественным определением дефицитных факторов. Используемые для этого методики описаны в руководстве В. П. Балуды и соавт. (1980). Количественное исследование факторов свертывания важно для точного выявления не только тяжести их дефицита, но и повышенного содержания в крови.

Исследование противосвертывающих механизмов

Антитромбопластиновая активность сыворотки [Балуда В. П., 1961] определяется по инаktivации тромбопластина при смешивании его с испытуемой сывороткой. Норма $100 \pm 10\%$. Гемолиз искажает результаты исследования. Снижение наблюдается при наклонности к тромбозам.

Определение прогрессивно действующих антитромбинов (антиромбина III). Используются различные модификации методики Hensen, Loeliger (1963) и близкой к ней методики Abildgaard с соавт. (1970). Исследуемая плазма дефибринируется (прогреванием, змеиным ядом или другими способами), после чего в нее добавляют стандартное количество тромбина. Смесь инкубируют при 37°C , а затем тестируют на растворе фибриногена или адсорбированной плазме через

**Лабораторная диагностика дефицита факторов VII, X, V и II в системе
определения протромбинового времени**

Добавляемые компоненты из нормальной крови или другие ферменты	Результаты коррекции			
	Первый вариант	Второй вариант	Третий вариант	Четвертый вариант
Адсорбированная плазма без фак- торов VII, II, X	Нормализа- ции нет	Нормализа- ции нет	Нормализа- ция	Нормализа- ции нет
Старая плазма (без фактора V)	Нормализа- ция	Нормализа- ция	Нормализа- ции нет	Нормализа- ция
Профильтрован- ная плазма (без факторов VII, X)	Нормализа- ции нет	Нормализа- ции нет	Нормализа- ция	Нормализа- ция
Сыворотка (ста- рая) без фак- торов II и V	Нормализа- ция	Нормализа- ция	Нормализа- ции нет	Нормализа- ции нет
Заключение первое	Дефицит факторов VII и X		Дефицит фактора V	Дефицит фактора II
	Дополнительное исследование			
Яд гюрзы (лебе- токс) или гадюки Рассела (стип- вен) + кефалин	Нормализа- ция	Нормализа- ции нет		
Заключение второе	Дефицит фактора VII	Дефицит фактора X		

каждые 3 мин в течение 9 мин. Об уровне антитромбина III судят по ослаблению свертывающей активности тромбина (количественное определение проводят по калибровочной кривой). Аналогичные определения можно проводить не с тромбином, а с активированным фактором X, который также блокируется антитромбином III. Норма $100 \pm 10\%$.

Остаточная тромбиновая активность может также определяться на хромогенных субстратах.

Имеются и иммунологические методы определения антитромбина III.

Исследование антитромбина III имеет первостепенное значение для диагностики наследственных и приобретенных тромбофилий, истощения антитромбина III при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоэмболий и лечения гепарином. Антикоагулянтное действие гепарина почти не реализуется при глубоком дефиците антитромбина III [Баркаган З. С. и др., 1979, 1980, 1982].

Определение быстродействующих антитромбинов. Изучается немедленное влияние плазмы больного на тромбиновое время стандартной нормальной плазмы в 5 пробирках (по Саен и соавт., 1968 — см. В. П. Балуда и соавт., 1980). Результат оценивается по сравнению с таким же исследованием нормальной плазмы. Стабильной нормы нет.

Определение гепаринорезистентности плазмы с помощью серийного гепарин-тромбинового теста (по К. М. Бишевскому, 1979). К исследуемой и контрольной нормальной плазме добавляют растворы гепарина, удлиняющие тромбиновое время с 15—16 до 35 с (первая концентрация) и до 90—110 с (вторая концентрация).

Путем сравнения исследуемой и нормальной плазмы по тромбиновому времени определяют (в процентах) индексы активации антитромбина (норма 82—118%) и антитромбиновый резерв плазмы (85—115%). Отношение антитромбинового резерва плазмы или индекса активации антитромбина к уровню антитромбина III в плазме в норме составляет единицу (от 0,9 до 1,1). Индекс активации антитромбина и антитромбиновый резерв плазмы снижаются при дефиците антитромбина III, при его аномалиях, сопровождающихся снижением сродства к гепарину, а также при повышенном содержании в плазме белков, связывающих и инактивирующих гепарин (белки острой фазы, некоторые парапротеины и др.). При инфаркте миокарда, тромбоэмболиях, многих воспалительных и иммунных процессах выраженная гепаринорезистентность выявляется даже при нормальном или слегка сниженном уровне антитромбина III в плазме.

Метод весьма информативен для выявления тромбофилического сдвига в системе гемостаза, важен для правильного подбора доз гепарина. По информативности и точности он намного превосходит применявшийся ранее тест толерантности к гепарину.

Появление в крови иммунных ингибиторов отдельных факторов свертывания крови и их титр определяют тестами смешивания и в системах количественного определения соответствующих факторов [Баркаган З. С., 1975, Балуда В. П. и др., 1980].

Патологические белковые ингибиторы свертывания (волчаночный антикоагулянт, парапротеины и др.) определяются в основных коагуляционных тестах путем смешивания в разных соотношениях исследуемой и нормальной плазмы. Повторное исследование проводится после удаления ингибитора (препаративное фракционирование, плазмаферез).

Методы исследования фибринолитической системы крови

Для исследования фибринолитической системы предложено очень много разнообразных методик [Андреев Г. В., 1981]. В клинике оправдали себя следующие методы, отличающиеся оперативностью, технической простотой, достаточно полной оценкой основных звеньев этой системы.

Спонтанный лизис сгустков легко определяется визуально или с помощью приборов, регистрирующих процесс свертывания и последующего разжижения крови (тромбоэластография, коагулография). По методу М. А. Котовицкой, Б. И. Кузника (1962) лизис оценивают по выпадению из сгустка в осадок эритроцитов. Е. П. Иванов (1972) внес в эту методику поправку на количество фибриногена в исследуемой крови. Норма составляет 10—20% (за 3 ч инкубации).

Метод определения фибринолиза по Бидвелл — Андреев [Андреев Г. В., 1962]. Определяют убыль фибрина из сгустков в процессе их инкубации при 37°C. Контролем служат такие же сгустки, инкубированные при 4°C. Сгустки растворяют в растворе едкого натра и фибриноген определяют колориметрически с помощью реактива Фолина — Чокалтеу. Норма 15—25% лизиса за сутки инкубации. Метод неоперативен, дает ошибки, связанные с образованием продуктов деградации фибриногена с концевыми тирозиновыми группами [Балуда В. П. и др., 1980].

Эуглобулиновый лизис. Используется в нескольких однотипных методиках, из которых наиболее оперативен способ Коваржика — Булука. В кислой среде при низкой температуре осаждается эуглобулиновая фракция, содержащая плазминоген и его активаторы, факторы свертывания.

нения, фибриноген. В осадок выпадают ингибиторы фибринолиза в очень малом количестве. Вследствие этого при выделении эуглобулинов искусственно разделяются фибринолитические и антифибринолитические агенты. Эуглобулиновую фракцию растворяют, затем вызывают в ней свертывание (добавлением хлорида кальция или тромбина), определяют время лизиса полученного сгустка при 37°C. Норма при исследовании по Коваржику — Булуку 120—240 мин (в среднем 180 мин), по Ковальскому и соавт. 300 ± 70 мин. При повышении фибринолитической активности лизис ускоряется, при дефиците плазминогена и его активаторов замедляется.

Эуглобулиновая методика используется в качестве базисной для исследования ряда других характеристик фибринолитической системы.

Функциональный метод исследования сосудистой (эндотелиальной) активации фибринолиза (по И. А. Ойину, С. И. Чекалиной, 1964; модификация). Определяют эуглобулиновый лизис крови, полученной из вены до и после ее пережатия манжетой в течение 15 мин при 80 мм рт. ст. Второе, извлечение крови производят из чоктовой вены до снятия с плеча манжеты. В норме эуглобулиновый лизис ускоряется в ответ на компрессию почти в 2 раза. При дефиците эндотелиальных активаторов фибринолиза или нарушении их выделения в кровь реакция на компрессию резко снижена или отсутствует. Наряду с общим замедлением эуглобулинового лизиса это характерно для предтромботического сдвига.

Исследование внутреннего (XIIa-калликреин-зависимого) лизиса [Еремин Г. Ф., Архипов А. Г., 1980]. До выделения эуглобулиновой фракции фактор XII подвергается контактной активации кволином, затем регистрируется время лизиса эуглобулинового сгустка. В норме полный лизис происходит за 4—12 мин. Задержка лизиса свидетельствует о недостаточности внутреннего механизма фибринолиза и наблюдается у большинства больных тромбозами, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, заболеваниях печени, иммунных и иммунокомплексных болезнях (гломерулонефрит, геморрагический микро-тромбоваскулит и др.), а также при других формах патологии. Эта задержка лизиса (до 30—60 мин и более) может быть обусловлена дефицитом фактора XII, плазменного прекалликреина или высокомолекулярного кининогена либо дефицитом плазминогена. Для разграничения этих нарушений в систему дополнительно вводят стрептокиназу или урокиназу. При дефиците плазминогена они не ускоряют существенно процесс лизиса, а при дефиците фактора XII, калликреина или высокомолекулярного кининогена нормализуют его.

Экспресс-метод определения плазминогена и его активатора по эуглобулиновому лизису, индуцированному стрептокиназой и (или) урокиназой (по И. К. Слободжанкиной, З. Д. Федоровой, 1973; модификация А. Е. Дорохова, 1980). К эуглобулиновой фракции, полученной из бедной тромбоцитами плазмы, добавляют стрептокиназу (Ленинградского предприятия энкипрепаратов), которую разводят в буфере Михаэлиса. Затем коагулируют эуглобулины тромбином и определяют время лизиса. Норма составляет 80—85 с. При дефиците плазминогена и его активатора лизис замедляется. Аналогичный тест с добавлением урокиназы позволяет быстро определить концентрацию плазминогена в исследуемом образце.

Определение плазменного лизиса, индуцированного стрептокиназой [Дорохов А. Е., 1980]. Получают сгусток из 0,5 мл бедной тромбоцитами плазмы путем добавления тромбина вместе со стрептокиназой. Ее дозу подбирают так, чтобы полный лизис происходил за 145—150 с. Замедление лизиса зависит в основном от дефицита

плазминогена или избытка антиплазминов. Оно характерно для предтромботического состояния системы фибринолиза.

Определение индекса резерва плазминогена (ИРП) и уровня антиплазминов (АП) по эуглобулиновому лизису со стрептокиназой и лизису плазменных сгустков, индуцированному стрептокиназой:

$$\text{ИРП, \%} = \frac{90}{\text{Эуглобулиновый лизис со стрептокиназой}} \cdot 100 \quad (\text{норма } 80-120\%),$$

$$\text{АП, \%} = \frac{\text{Лизис плазменных сгустков, Эуглобулиновый лизис индуцированный стрептокиназой — со стрептокиназой}}{\text{Эуглобулиновый лизис со стрептокиназой}} \cdot K.$$

Затем по кривой разведения определяют коэффициент К и находят активность антиплазминов в процентах. Норма 80—120%. При тромбозах и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания часто наблюдается резкое нарастание антиплазминов.

Определение продуктов фибринолиза в дефибринированной плазме и сыворотке используется для распознавания внутрисосудистой активации фибринолитической системы, обычно наступающей вслед за внутрисосудистым свертыванием крови. В диагностической практике используются следующие тесты:

— иммунологические, которые подразделяются на полуколичественные экспресс-методы, выполняемые за 5 мин (тесты латексовой агглютинации и ее торможения, преципитации и др.), и более точные, но выполняемые в течение часа и более количественные методики. Норма в разных тестах неодинакова (чаще до 0,1 г/л);

— тест склеивания стафилококков, основанный на способности ранних продуктов деградации фибриногена (фрагментов X и Y), а также их комплексов с фибриномерами и поздними продуктами фибринолиза (фрагментами D и E) вызывать неиммунную агглютинацию некоторых штаммов стафилококка [Hawiger et al., 1970; Lipinski et al., 1971, и др.]. Для проведения теста отбирают штаммы стафилококков с низкими антигенными свойствами и высоким содержанием склеивающего фактора, связывающегося с фрагментами X и Y. Один из таких мутантов стафилококка, позволяющий достаточно быстро определять в сыворотке ранние продукты деградации фибриногена, получен в нашей лаборатории А. Момотом и Н. В. Черкашным. Чувствительность этого диагностикума 1 мкг/мл. Норма 6,4 ± 1,3 мкг/мл;

— химическое определение по тирозину (проба Nanniga, Guest, 1967, в разных модификациях). Продукты деградации фибриногена, как и фибриноген, содержат концевые тирозиновые группы. Их определяют количественно в дефибринированной плазме или сыворотке. Норма до 0,1 г/л (в среднем 0,073 ± 0,039 г/л).

Недостатком всех этих определений является то, что при массивном внутрисосудистом свертывании крови образуются растворимые фибрин-мономерные комплексы (растворимый, плохо свертывающийся фибрин), завышающие показания тестов. Следует учитывать и то, что в эти комплексы уходит часть продуктов деградации фибриногена, особенно ранних; разграбить фибрин-мономерные комплексы и продукты деградации фибриногена очень трудно. В клинических условиях к этому стремиться не следует, поскольку нарастание и тех, и других говорит о выраженном внутрисосудистом свертывании крови.

Методы выявления активации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза

В эту группу включаются разные показатели, отражающие массивную внутрисосудистую активацию системы гемостаза. Одни из них имеют диагностическое значение и важны для распознавания, определения формы и фазы развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозов, микротромбоваскулитов. Другие более важны для выбора направленной патогенетической терапии, оптимальной дозировки препаратов. Из клеточных маркеров этих процессов наибольшее значение имеют повышенная фрагментация эритроцитов в периферической крови, активация и повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, тромбоцитопения потребления и укорочение продолжительности жизни тромбоцитов в циркуляции, нарастание в плазме концентрации пластиночных факторов 3,4 и β -тромбоглобулина.

Важнейшие признаки внутрисосудистой гемокоагуляции и активации фибринолиза: повышенное содержание в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов или так называемого растворимого («заблокированного») фибрина. Выявляются эти комплексы паракоагуляционными тестами — этаноловым (образование геля при добавлении 50% спирта), протаминсульфатным, по феномену вторичного или позднего свертывания, наступающего после удаления из плазмы первого сгустка и дополнительного введения сильного (3-секундного) тромбина, появлением вторичного сгустка после добавления некоторых змеиных ядов. Вторым признаком служит нарастание в плазме концентрации фибринопептида А (определяется иммунологически), затем можно отметить погребление ряда факторов свертывания крови (V, VII, XIII, I), частичную активацию фактора XIII вследствие тромбинемии, снижение уровня антитромбина III в плазме, нарушение XIIa-зависимого и стрептокиназозависимого фибринолиза вследствие дефицита плазминогена, повышение содержания в плазме и сыворотке продуктов деградации фибриногена, разнонаправленные сдвиги в коагулограмме и тромбозастрограмме, укорочение свертывания в пробе с ядом змеи (по З. С. Баркагану, Л. П. Цыпкиной, 1979, 1980) вплоть до терминального периода диссеминированного внутрисосудистого свертывания, когда и в этой пробе наступают гипокоагуляция, частое повышение содержания в плазме 5'-нуклеотидазы — маркера тканевого тромбопластина [Зубаиров Д. М. и др., 1978, 1980].

Контроль за антитромботической терапией

Методы контроля за антитромботической терапией весьма неоднородны и не всегда адекватны задачам исследования, что затрудняет дозировку препаратов, ведет к осложнениям, делает несопоставимыми получаемые данные. Следует предпочесть высокочувствительные, воспроизводимые и быстро выполнимые методики, контролирующие все стороны действия препарата и помогающие подбору его оптимальных доз. Лучше использовать стандартизированные тесты, поскольку определение времени свертывания крови, времени рекальцификации и другие дают при повторных исследованиях огромный случайный разброс показателей, в которых врачу трудно разобраться. Ниже приведены наиболее простые и информативные методики, чаще всего используемые в последние годы для контроля за антитромботической терапией.

Стандартизированный контроль за многими параметрами можно выполнять и на тромбозастрографе при введении в кювету определенной навески каолина.

Методы контроля за антитромботической терапией

Способы лечения	Методы лабораторного контроля	
	Основные (контроль за действием и дозировкой)	Дополнительные (контроль за достаточностью эффекта и резервами системы гемостаза)
Дезагреганты	Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, спонтанная агрегация тромбоцитов	Фактор 4, β -тромбоглобулин, продолжительность жизни тромбоцитов
Непрямые антикоагулянты	Протромбиновое время и активированное парциальное тромбопластиновое время или аутокоагуляционный тест	
Гепарин	Активированное парциальное тромбопластиновое время или аутокоагуляционный тест	Антитромбин III, этаноловый тест, протаминсульфатный тест, тесты гепаринорезистентности
Фибринолитики, дефибринирующие препараты	Активированное парциальное тромбопластиновое время, фибриноген, плазминоген	Эндогенный лизис, XIIa-зависимый лизис

Важным условием получения однотипных и сопоставимых результатов является строгое соблюдение одинаковых сроков извлечения крови для анализа после очередного введения того или иного препарата, особенно короткоживущего и быстродействующего (гепарин, активаторы фибринолиза, дефибринирующие средства, низкомолекулярные декстраны и т. д.).

При лечении антикоагулянтами непрямого действия необходим контроль с помощью двух тестов, так как протромбиновым временем контролируется уровень лишь 3 из 4 К-витаминозависимых факторов (VII, X и II), а снижение синтеза фактора IX отражается лишь на внутреннем механизме активации протромбина и регистрируется с помощью активированного парциального тромбопластинового времени или аутокоагуляционного теста.

Несоблюдение правил контроля чревато тяжелыми осложнениями. Так, например, недопустим контроль за гепаринотерапией или лечением фибринолитиками с помощью протромбинового теста.

Дозы препаратов определяются заболеванием, его тяжестью и особенностями, реакцией системы гемостаза на первые (пробные) введения антитромботических средств, резервными возможностями системы гемостаза, исходным уровнем плазменных кофакторов и субстратов действия вводимых средств, возможностями компенсации и рядом других обстоятельств. Например, нельзя ждать хорошего эффекта от гепарина при низком исходном уровне его плазменного кофактора — антитромбина III или при высоком содержании в крови белков острой фазы, блокирующих гепарин. В этих случаях наращивание дозы препарата может лишь углубить депрессию антитромбина III. Введение большой дозы стрептокиназы или урокиназы снижает запас плазминогена в крови больного в течение суток до 15% и ниже. Возникает вторичная тромбогенная ситуация, и дальнейшее введение фибринолитиков без компенсации плазминогена может не давать ожидаемого эффекта.

Инструментальное исследование системы гемостаза

В основном применяют тромбоэластографы и коагулографы разных конструкций, а также агрегографы и аппараты, определяющие физические свойства образующихся сгустков, силу их ретракции (см. выше). Эти приборы можно использовать как для обычной записи процессов свертывания крови, фибринолиза и других показателей, в том числе непосредственно у постели больного или в операционной, так и для ряда аналитических определений — участия тромбоцитов в свертывании, оценки различных способов коррекции выявленных нарушений, действия стимуляторов и ингибиторов свертывания, фибринолиза и агрегации тромбоцитов [Якунин Г. А., 1981]. Аппаратурную методику можно использовать и для контроля за антитромботической терапией, особенно при стандартизации контактной активации свертывания, но существенных преимуществ перед пробирочным контролем у нее нет.

Пока нет однотипности записи на разных аппаратах, даже одной и той же марки. Это существенно снижает информативность тромбоэластографии и других инструментальных методик. Сопоставимость данных, полученных в разных лабораториях и в разное время, требует повторной отработки нормативов для каждого прибора в отдельности, постоянного сопоставления сделанных записей с контролем. Вместе с тем тромбоэластография позволяет определять не только скрытый период свертывания (г) и скорость формирования сгустка (К), но и его качество, ретракцию, спонтанный лизис, «сцепление» со стенками кюветы и якорем прибора. При гиперкоагуляции г и К укорачиваются, возрастает амплитуда тромбоэластограммы, а при гипокоагуляции бывают противоположные сдвиги. Ступенеобразные «срывы» записи и быстрое уменьшение ее амплитуды после достижения максимума (грушевидная конфигурация) говорят о качественной неполноценности образующегося сгустка, резкой активации фибринолиза. Сочетание гипер- или гипокоагуляции с такими «срывами» свойственно синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Устранение этих нарушений в процессе лечения говорит об адекватности коррекционной (гепарин, антиферменты) и заместительной (трансфузии плазмы) терапии.

ВЫБОР ТЕСТОВ И ЛОГИКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Развернутое исследование всех звеньев системы гемостаза громоздко и трудоемко, требует больших количеств крови обследуемого, и его выполнение в полном объеме затруднительно даже для больших и хорошо оснащенных лабораторий. Клиницисты неизбежно получают запоздалую информацию, не отвечающую задачам urgentной диагностики. Стремление к более экономному, целенаправленному и оперативному исследованию этой системы, диагностике путем правильного отбора лабораторных тестов вполне понятно.

Следует особо подчеркнуть нецелесообразность использования одного и того же стандартного набора тестов для обследования больных с разными видами патологии гемостаза, направления в лабораторию крови для исследования «общей коагулограммы» или «системы гемостаза» без указания того, что предполагается у больного, какова клиническая ситуация, заставляющая врача прибегнуть к исследованию системы гемостаза. Постоянный контакт клиники и лаборатории, их сопряженная работа в процессе обследования и лечения больных имеют особо важное значение.

Клинические ориентиры и цели исследования

Направленность и объем исследования системы гемостаза определяют: 1) целью исследования, 2) анамнестическими данными о возможной природе заболевания; 3) анализом клинической ситуации, в которой возникли те или иные нарушения гемостаза.

Цели исследования: 1) нозологическое или синдромное распознавание геморрагического диатеза, определение его тяжести; 2) выявление претромботического (тромбофилического) состояния, сдвигов в системе гемостаза при тромбоэмболиях; 3) диагностика, определение вида и фазы развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания; 4) выяснение участия гуморального звена системы гемостаза в генезе и прогрессировании локальных геморрагий, ишемий и инфарктов органов (мозга, сердца, почек и др.), а также органических нарушений микроциркуляции при шоковом легком, острой почечной недостаточности, гепаторенальном синдроме и др.; 5) распознавание нарушений гемостаза при микротромбоваскулитах (болезни Шенлейна — Геноха, узловой эритеме, гломерулонефрите и др.), нарушениях гемодинамики и реологических свойств крови (недостаточности кровообращения, полицитемии и полиглобулиях, парапротеинемиях, синдромах повышенной вязкости, криоглобулинемии и др.); 6) контроль за функцией органов и тканей, синтезирующих компоненты системы гемостаза, например печени и желчеотделения по уровню в плазме факторов V, II, VII, X и IX, синтезируемых гепатоцитами, состояния эндотелия по выработке в нем фактора Виллебранда, простацилина, эндотелиальных активаторов фибринолиза и т. д.; 7) контроль за эффективностью и достаточностью гемостатической, заместительной-трансфузионной и антитромботической терапии; 8) контроль за системой гемостаза в процессе применения крове- и плазмозаменяющих растворов, при проведении плазма- и цитафереза, гемосорбции, использовании аппаратов экстракорпорального кровообращения, гемодиализа, при протезировании сосудов и клапанов сердца, а также во всех других ситуациях, в которых кровь вступает в контакт с чужеродной поверхностью; 9) контроль и своевременная коррекция системы гемостаза при нарушениях, связанных с воздействием на эту систему бактериальных киназ, змеиных ядов, продуктов деструкции тканей и клеток, а также многих других экзо- и эндогенных активаторов свертывания крови.

Многообразие целей исследования предопределяет дифференцированный отбор минимального количества методик для ответа на вопросы клиницистов. Нередко для этого достаточно 3—4 правильно подобранных анализов.

Анамнестические данные позволяют уточнить наследственный или приобретенный генез заболевания, его наследование и пенетрантность (выраженность у разных членов семьи), сочетание (у пробанда и в семье) с другими генетическими дефектами. Например, известны связи геморрагических диатезов с другими генетическими аномалиями: тромбоцитопатий — с нарушениями пигментного обмена и аномалиями скелета (а в ряде случаев и иммунной патологией), телеангиэктазий — с гиперэластозом кожи, слабостью связочного аппарата, пролабированием клапанов сердца и другими проявлениями дисмезенхимоза, гемофилии — с нарушениями цветового зрения и т. д.

Выясняется связь нарушений гемостаза с различными патогенными воздействиями и фоновыми заболеваниями.

Особое значение имеет детально собранный геморрагический или тромбофилический анамнез — время появления и клинические особенности кровоточивости (или склонности к тромбозам) у больного и его родственников, причины их усиления, эффективность применявшегося лечения. Уточняют тип кровоточивости (см. ниже). Важны правильная оценка менорра-

гического синдрома, кровотечений при травмах и операциях (в том числе при порезах, смене и удалении зубов, тонзиллэктомии), идентификация нераспознанных носовых и желудочно-кишечных кровотечений (заглатывание крови, мелена) и т. д.

Объективное обследование больного должно дать исчерпывающую характеристику геморрагического (или тромботического) синдрома, состояния тех органов, поражение которых могло привести к его развитию, в первую очередь кроветворной системы, печени, селезенки, кровеносных сосудов. Важное значение имеет определение резистентности микрососудов, времени кровотечения, нарушений свойств кожи (альбинизм, гиперэластоз), опорно-двигательного аппарата (гемартрозы, контрактуры, слабость связочного аппарата с разболтанностью суставов и частыми вывихами, укорочение сухожилий: гиперостозы, атрофия мышц и т. д.), сердца (пролабирование створок клапанов). Особое внимание следует обращать на телеангиэктазии, ангиомы, парез микрососудов.

Определение типа кровоточивости. При различных геморрагических диатезах и синдромах проявления кровоточивости неодинаковы, в связи с чем важное значение имеет их типирование по данным анамнеза и обследования. По З. С. Баркагану (1975) выделяют 5 типов кровоточивости: 1) гематомный, 2) петехиально-пятнистый (синячковый), 3) смешанный (синячково-гематомный), 4) васкулитно-пурпурный, 5) ангиоматозный.

При гематомном типе преобладают массивные, глубокие, напряженные и очень болезненные кровоизлияния в суставы, мышцы, под апоневрозы, в подкожную и забрюшинную клетчатку, а также в брюшину и субсерозу кишечника (имитируются абдоминальные катастрофы — аппендицит, кишечная непроходимость, колика, перитонит и т. д.). Крупные суставы деформированы, их контуры сглажены, подвижность часто ограничена, мышцы конечностей в большей или меньшей степени атрофированы. Походка часто нарушена, бывает хромота, больные пользуются палками, костылями, колясками. Гематомы могут разрушать хрящевую и костную ткань, создавая на рентгенограмме картину, напоминающую костную опухоль (псевдоопухоли). Легко возникают гематомы в местах инъекций, особенно внутримышечных. Петехиальной кровоточивости нет, манжеточная и баночная пробы отрицательны. Пробы на длительность кровотечения (Дьюка и др.) нормальны или почти нормальны.

Гематомный синдром часто сочетается с профузными спонтанными, посттравматическими и послеоперационными кровотечениями (почечными, желудочно-кишечными и др.). Эти кровотечения могут быть поздними — возникают не сразу после травмы или операции, а через несколько часов после них.

Изолированный гематомный тип кровоточивости характерен для гемофилий А и В и при появлении в крови иммунных ингибиторов факторов VIII и IX.

Петехиально-пятнистый (синячковый) тип характеризуется появлением мелких безболезненных точечных или пятнистых, не напряженных и не расслаивающих ткани геморрагий на коже, часто сочетающихся с меноррагиями, носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен, реже с кровоизлияниями в сетчатку глаза, в оболочки мозга и желудочно-кишечными кровотечениями. Геморрагии легко провоцируются травмированием микрососудов — трением одежды, мытьем в бане, сжатием конечности манжетой (при измерении артериального давления) или резинками от чулок, а также подкожными инъекциями, легкими ушибами. Пробы на ломкость микрососудов (щипка, укола, манжеточная, баночная) в большинстве случаев положительны, время кровотечения часто (но не обязательно) удлинено.

Тяжесть этого типа кровоточивости может быть от очень малой, когда больных беспокоит лишь пятнистость кожи, заставляющая даже летом закрывать одеждой руки и ноги, отказываться от посещения пляжей и бассейнов, до выраженной с развитием железодефицитной анемии и снижением трудоспособности. Особенно мучительны профузные маточные кровотечения, иногда требующие экстирпации матки, а также кровоизлияния в сетчатку глаза с потерей зрения, упорно повторяющиеся носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг и его оболочки.

Кровоточивость петехиально-пятнистого типа сопровождается тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов (тромбоцитопатии), а также ряд наследственных и вторичных гипо- и дисфибриногенемий, умеренный дефицит факторов V, VII, X, II и XIII (более глубокий дефицит факторов VII и XIII дает кровоточивость смешанного типа).

Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости обуславливает сочетание признаков двух описанных выше видов геморрагического синдрома, но имеет ряд качественных отличий. От гематомного он отличается очень редким и нетяжелым поражением суставов, преобладанием гематом в подкожной и забрюшинной клетчатке, в брыжейке, субсерозе кишечника (иногда с развитием его непроходимости) и внутренних органах. От петехиально-пятнистого типа рассматриваемая форма отличается обширностью кровоподтеков, уплотнением кожи в местах геморрагического пропитывания. Эти кровоподтеки занимают как бы промежуточное место между синяками и гематомами. В других местах выявляются обычные петехии и синячки.

При детальном изучении анамнеза в случае кровоточивости смешанного типа почти всегда мелкие геморрагии (петехии и синячки, особенно на месте инъекции, а также повторяющиеся необильные носовые кровотечения) предшествуют появлению гематом. Гематомы чаще немногочисленны, но могут быть очень обширными, приводить к тяжелой анемии. Геморрагический синдром может дебютировать также профузными маточными, желудочно-кишечными, почечными и носовыми кровотечениями.

Кровоточивость смешанного типа наблюдается при тяжелых формах болезни Виллебранда и синдроме Виллебранда — Юргенса, для которых характерны нарушения как в тромбоцитарном, так и в коагуляционном звене системы гемостаза, при тяжелых формах дефицита факторов VII и XIII, а также при ряде широко распространенных приобретенных (вторичных) геморрагических диатезов, связанных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, поражениями печени и дефицитом витамина K (механическая желтуха, кишечные дисбактериозы), при передозировке антикоагулянтов и препаратов фибринолитического действия.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости объединяет геморрагии, обусловленные воспалительными изменениями в микрососудах и в периваскулярной ткани. Эти изменения чаще обусловлены иммунным поражением сосудов (геморрагический микротромбоваскулит Шенлейна — Геноха, узловая эритема и др.) или инфекциями (геморрагические лихорадки, вирусные и септические микроваскулиты). Геморрагии возникают на фоне местных экссудативно-воспалительных изменений, в связи с чем элементы сыпи слегка возвышаются над уровнем кожи, уплотнены, нередко окружены ободком пигментированной инфильтрации, в некоторых случаях некротизируются, покрываются корочками. Гистологическое исследование подтверждает микротромбоваскулит с фибриноидноклеточной периваскулярной инфильтрацией. Элементы сыпи при ряде форм претерпевают медленное обратное развитие, с длительным сохранением пигментации и остаточной инфильтрации. Часто процесс сопровождается другими иммунными, аллергическими или инфекционно-токсическими проявлениями: эритемой,

крапивницей, отеком Квинке, лихорадкой, артралгиями, ревматоидным синдромом, поражением почек (гломерулонефрит, иногда с нефротическим синдромом), кишечника (картина острого живота, мелена) и легких, увеличением селезенки. По всем этим признакам кровотоочивость васкулитно-пурпурного типа легко отличить от других форм геморрагического синдрома.

Ангиоматозный тип бывает при сосудистых дисплазиях наследственного или приобретенного генеза — телеангиэктазии (болезни Рандю — Ослера, Луи-Бар и др., вторичные формы при циррозах печени) и микроангиоматозах. Он отличается упорными, повторяющимися кровотечениями из дисплазированных сосудов, чаще определенной локализации, без кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку и другие ткани.

Наиболее часты, обильны и опасны носовые кровотечения. Реже бывают рецидивирующие кровотечения из телеангиэктазий в желудке, кишечнике, мочевыводящих путях, легких. Источником профузных легочных кровотечений могут стать и артериовенозные соустья, имитирующие на рентгенограммах различные опухоли или туберкулез.

При кровотоочивости ангиоматозного типа лабораторное исследование не выявляет первичных нарушений в гуморальном звене системы гемостаза. Исключение составляют лишь редкие формы семейного геморрагического ангиоматоза с тромбоцитопенией [Еремин Г. Ф. и др., 1974], гигантские гемангиомы Казбаха — Мерритта с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления и постгангальная микроангиодисплазия с тромбоцитопенией [Баркаган З. С., 1982].

Ниже приведены данные об основных типах кровотоочивости и показаниях важнейших лабораторных тестов при них. Они могут служить ключом для первичной дифференциации наиболее частых геморрагических заболеваний и синдромов.

Приводим примеры практического использования изложенных выше принципов распознавания нарушений гемостаза.

Больной В. П., 9 лет, страдает кровотоочивостью с раннего детства: в грудном возрасте после падения образовалась обширная гематома в области спины, затем наблюдались носовые кровотечения и кровоизлияния в области ягодиц. В 3-летнем возрасте было обильное и длительное кровотечение из места прикуса языка, из-за чего был госпитализирован, получал переливания крови. С 4 лет наблюдаются повторные очень болезненные кровоизлияния в голеностопные и коленные суставы. Суставы отечны, деформированы.

Диагноз: наследственный геморрагический диатез гематомного типа (гемофилия?).

Лабораторное исследование: время свертывания крови и активированное парциальное тромбопластиновое время резко удлинены при нормальном тромбоиновом и протромбиновом времени свертывания.

Заподозрена гемофилия.

План дальнейшего исследования: 1) коррекционные пробы для установления вида гемофилии; 2) количественное определение дефицитного фактора. В коррекционных тестах нормализация свертывания произошла под влиянием нормальной старой сыворотки, а не адсорбированной плазмы (заключение: гемофилия В), количественное определение фактора IX в плазме — 1%.

Диагноз: гемофилия В, тяжелая форма.

В данном случае клиника была настолько отчетливой, что диагностика могла быть осуществлена в 3 этапа с применением минимального числа тестов: I этап — ориентировочные тесты (активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбоиновое и протромбиновое время), II этап — коррекционные пробы на базе аутокоагуляционного теста (установление вида гемофилии), III этап — количественное определение дефицитного фак-

Тип кровооче- вности	Наиболее вероятные болезни и синдромы		Оrientировочные тесты, выявляющие нарушения	Тесты, дающие нормальные или близкие к норме показатели
	наследственные	приобретенные		
IV. Васкулитно-пурпурный	—	Судистого свертывания (тромбогеморрагии)	продуктов паракоагуляции (этаноловый и протаминсульфатный тесты, тест склеивания стафилококков), изменение агрегационной функции тромбоцитов, снижение уровня фактора I и антитромбина III, нарушение фибринолитической активности крови	коагуляции в гипокоагуляцию
		Геморрагический микрогеморробаскулит, геморрагические лихорадки и другие заболевания	Положительные паракоагуляционные тесты, повышение уровня фактора I, сдвиги в аутокоагуляционном тесте. В тяжелых случаях — изменения, выявляемые при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания	Все остальные тесты
V. Антиоматозный	Телеангиэктазии, семейный ангиоматоз	Агональные (послеоперационные) микроангиодисплазии	Параметры гемостаза первично не нарушены (в части случаев — тромбоцитопения)	

гора. Необходимости развернутого исследования других звеньев свертывающей системы, тромбоцитарного гемостаза, фибринолитической системы, паракоагуляционных тестов не было.

Больная К. Г., 25 лет, в течение последнего года страдает меноррагиями, отмечает повторное появление точечных кровоизлияний и синяков на коже (спонтанно и при легких ушибах), 3 раза было носовое кровотечение. Ранее менструации были нормальными, никаких геморрагий не было (в том числе при удалении зубов и при тонзиллэктомии в 17-летнем возрасте). Констатирована кровоточивость петехиально-пятнистого (синячкового) типа, вероятно, приобретенная. Время кровотечения по Дьюку 20 мин, манжеточная проба резко положительная. Кровь: гипохромная анемия, число тромбоцитов $5 \cdot 10^9/\text{л}$. Миелограмма нормальная. Аутокоагуляционный тест, активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое и тромбиновое время нормальны. Лейкоцитарная формула без особенностей.

Установлено, что кровоточивость связана с тромбоцитопенией. После исключения на основании детального клинико-лабораторного обследования всех видов симптоматических тромбоцитопений диагностирована идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, хроническая форма.

При лечении преднизолоном кровоточивость прекратилась, количество тромбоцитов в крови повысилось до $160 \cdot 10^9/\text{л}$.

Больная В. И. 17 лет, с менархе страдает профузными менструальными кровотечениями (по 10—15 дней и более), приводящими к тяжелой постгеморрагической анемии; с раннего детства отмечается постоянная синяковость, по 3—4 раза в год бывают носовые кровотечения. В 8 лет после падения возникла большая гематома в области грудной клетки, дважды образовывались гематомы после инъекций. Дед по отцовской линии страдал кровоточивостью, умер в 40 лет от желудочного кровотечения. У отца больной часто бывают носовые кровотечения.

Заподозрена наследственная кровоточивость смешанного типа. Ориентировочное исследование системы гемостаза: сосудистые пробы слабоположительные; время кровотечения резко удлинено (более 40 мин), содержание тромбоцитов в крови, их размер и морфология нормальны, адгезивность пластинок к стеклу резко снижена, все виды агрегации нормальны, кроме ристомичиновой (0), коагуляционный гемостаз — протромбиновое и тромбиновое время нормальны, аутокоагуляционный тест и активированное парциальное тромбопластиновое время указывают на наличие выраженной гипокоагуляции, установлена неполноценность тромбоцитарного гемостаза и внутреннего механизма свертывания. Характер этих нарушений (удлинение времени кровотечения, нарушение адгезивности и ристомичи-агрегации тромбоцитов при сохранении их других функций, дефект начальной фазы свертывания) с наибольшей вероятностью говорит о болезни Виллебранда.

После идентификации и определения выраженности основных нарушений установлено: фактор Виллебранда — 3%, фактор VIII — 5% (дефект исправляется адсорбированной плазмой). После трансфузии антигемофильной плазмы (300 мл) ристомичи-агрегация, активированное парциальное тромбопластиновое время и аутокоагуляционный тест нормализовались более чем на 24 ч. Такая длительная коррекция характерна для болезни Виллебранда.

Диагноз: болезнь Виллебранда, классическая форма, тяжелое течение.

Больная В. Е., 37 лет, поступила в клинику в связи с ознобами, лихорадкой до 40°C ремиттирующего типа, необильными кровянистыми выделениями из матки, синяками на месте инъекций (вводили пенициллин). Заподозрены криминальный аборт, подтвержденный гинекологическим обследованием, сепсис, начальная фаза септического disseminированного внутрисосудистого свертывания.

Основной диагноз подтвержден бактериологическим исследованием крови и выделений из матки (стафилококк), анализом крови — анемия, лейкоцитоз ($17 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево и токсической зернистостью, увеличение СОЭ до 45 мм/ч.

Исследование гемостаза было направлено на изучение общих параметров и идентификацию синдрома disseminированного внутрисосудистого свертывания. Результаты: небольшая гипокоагуляция (аутокоагуляционный тест, активированное парциальное тромбопластиновое время) при укороченном протромбиновом времени и резко выраженной гиперкоагуляции в тесте с ядом эфы; фибриноген 6,3 г/л, этаноловый и протаминсульфатный тесты положительны, продукты деградации фибрино-

гена 0,4 г/л (40 мг%) (норма до 10 мг%), тест склеивания стафилококков резко положительный, антитромбин III — 72%, XIIa-зависимый фибринолиз 40 мин (норма до 12 мин), уровень антиплазминов в крови резко повышен (400%), число тромбоцитов $150 \cdot 10^9$ /л. Заключение: затяжной септический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз, к концу первых суток пребывания в больнице развилась острая почечная недостаточность (олигурия, белок, цилиндры и эритроциты в моче), на второй день, несмотря на проводившееся лечение, возникла обильная кровавая рвота. Интенсивное лечение антибиотиками широкого спектра, антистафилококковым γ -глобулином, трансфузиями размороженной плазмы с малыми дозами гепарина, фуросемидом и реополиглюкином позволило купировать сепсис и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ликвидировать почечную недостаточность. Показатели гемостаза нормализовались.

Больной З. В., 3 лет, внезапно без видимой причины покрылся кровоизлияниями (петехии, синяки, кровоподтеки), за день до поступления в больницу начались гематурия и профузное носовое кровотечение. К моменту поступления ребенок резко анемизирован (гемоглобин 40 г/л). На коже множество петехий и синяков, а в области поясницы и ягодиц большие, резко болезненные гематомы. Родственники кровоточивостью не страдают; у больного ранее геморрагических явлений не было.

Констатирована кровоточивость смешанного типа, вероятно, приобретенная (наследственный генез не исключен). Возможны синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (исключить гемобластоз и другие причины!), дефицит или ингибция плазменных факторов.

Ориентировочное исследование системы гемостаза: содержание тромбоцитов в крови и их адгезивно-агрегационная функция существенно не нарушены, сосудистые пробы подожжительны, время кровотечения незначительно удлинено, коагуляционный гемостаз — протромбиновое время нормальное, фактор XIII 100%, протромбиновое время резко удлинено (протромбиновый индекс 7%), показания аутокоагуляционного теста и активированного парциального тромбопластинового времени резко изменены (30% нормы); этаноловый тест положительный, протаминсульфатный отрицательный, уровень в плазме продуктов деградации фибриногена слегка повышен — 0,16 г/л (16 мг%), фибриноген 3 г/л (300 мг%).

Установлено, что нарушены как внешний (значительно больше), так и внутренний механизм образования тромбина при нормальном конечном этапе свертывания. Неполноценность внешнего механизма исключает все виды гемофилии. Тромбоцитарный гемостаз без существенных нарушений. Имеются признаки внутрисосудистой активации свертывания и фибринолиза, но они нерезкие и не соответствуют тяжести геморрагического синдрома, не сопровождаются тромбоцитопенией (почти обязательный признак острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и нарушением конечной фазы свертывания (тромбинового времени, уровня фибриногена) при незначительном повышении уровня продуктов деградации фибриногена. Из этого следует, что основной формой патологии в данном случае диссеминированное внутрисосудистое свертывание не является. Наиболее вероятен дефицит факторов протромбинового комплекса [K-витаминозависимых: VII, X, IX, II и (или) VI].

При уточнении механизма нарушения свертываемости крови коррекционными тестами установлено, что протромбиновое время и активированное парциальное тромбопластиновое время полностью нормализуются только при добавлении свежей и старой (без факторов V и VIII) плазмы. Во всех остальных смесях протромбиновый показатель остается значительно сниженным. В пробе с ядом гюрзы нет нормализации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение свертываемости вызвано дефицитом K-витаминозависимых факторов (VII, IX, X и II).

Из возможных причин этого нарушения по совокупности клинко-лабораторных данных исключены механическая желтуха, тяжелое поражение печени и кишечный дисбактериоз, при котором геморрагии и нарушения свертываемости, как правило, легкие, и заподозрено отравление антикоагулянтами непрямого действия (антивитаминами K) — кумаринами, варфарином, индандионом. Дополнительный расспрос родителей позволил установить, что бабушка больного лечится пелентаном и хранит лекарство в прикроватном столике. Среди игрушек ребенка найдена пустая упаковка, из которой бесследно исчезло 10 таблеток препарата.

Диагноз: геморрагический синдром, обусловленный дефицитом K-витаминозависимых факторов вследствие приема большой дозы пелентана.

Внутривенные введения викасола и плазмы быстро купировали геморрагический синдром, нормализовали все параметры гемостаза.

Несмотря на сложность и необычность данного случая, природа кровоточивости была установлена в течение $1\frac{1}{2}$ ч после начала обследования на основании ограниченного числа легко выполнимых тестов.

Приведенные примеры показывают, что распознавание нарушений гемостаза намного облегчается и ускоряется правильным анализом клинической ситуации, логически обоснованным составлением диагностического алгоритма, внесением в него коррективов по данным выполненных анализов. Это не только повышает эффективность диагностики, но и освобождает лабораторную службу от огромного числа ненужных анализов.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопении — это группа заболеваний и синдромов, при которых количество тромбоцитов ниже нормы ($150 \cdot 10^9/\text{л}$).

Снижение количества тромбоцитов может быть обусловлено повышенным их разрушением или потреблением, недостаточным образованием. Повышенное разрушение наиболее часто обуславливает тромбоцитопению.

Выделяют наследственные и приобретенные формы тромбоцитопений. При многих наследственных тромбоцитопениях изменены различные функциональные свойства тромбоцитов, что дает основания относить эти болезни к тромбоцитопатиям. Описаны единичные случаи тромбоцитопений, связанных с нарушением активности ферментов гликолиза или цикла Кребса, а также с наследственным нарушением образования тромбоцитопоэтинов.

Приобретенные формы тромбоцитопенической пурпуры целесообразно разделять по генезу повреждения мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата на иммунные и обусловленные механической травмой тромбоцитов (при гемангиомах, спленомегалии и др.), угнетением пролиферации клеток костного мозга (при апластической анемии, химическом и радиационном повреждении костного мозга), замещением костного мозга опухолевой тканью, соматической мутацией (при болезни Маркиафавы — Микели), повышенным потреблением тромбоцитов (при тромбозах, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.), недостатком витамина B_{12} или фолиевой кислоты.

Иммунные тромбоцитопении можно разделить на 4 группы: — изоиммунные, или аллоиммунные, т. е. такие, при которых разрушение тромбоцитов связано с несовместимостью по одной из групповых систем крови либо обусловлено трансфузией реципиенту чужих тромбоцитов при наличии к ним антител или проникновением антител к ребенку от матери, предварительно иммунизированной антигеном, отсутствующим у нее, но имеющимся у ребенка;

— трансиммунные, т. е. такие, при которых аутоантитела матери, страдающей аутоиммунной тромбоцитопенией, проникают через плаценту и вызывают тромбоцитопению у ребенка;

— гетероиммунные, связанные с нарушением антигенной структуры тромбоцита под влиянием вируса или с появлением нового антигена или гаптена;

— аутоиммунные, при которых антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена.

В настоящее время широко распространен термин «болезнь Верльгофа». Этот диагноз принято ставить во всех случаях, когда тромбоцитопеническая пурпура не связана с острым лейкозом, не является следствием аплазии,

дефицита витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, болезни Маркиафавы - Микели, когда количество мегакариоцитов в костном мозге увеличено, а размеры селезенки нормальные. Однако у большинства больных как наследственной, так и приобретенной тромбоцитопенической пурпурой наблюдается аналогичная реакция костного мозга без увеличения селезенки. В связи с многообразием тромбоцитопенического синдрома этот термин утратил свое значение.

Иммунные формы тромбоцитопений встречаются наиболее часто, причем у детей обычно наблюдаются гетероиммунные, а у взрослых — аутоиммунные варианты. В целом последние наиболее часты. В зависимости от того, против какого антигена направлены антитела, их можно разделить на следующие виды: с антителами против антигена тромбоцитов, против антигена мегакариоцитов или против антигена общего предшественника тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов.

Аутоиммунный процесс называют идиопатическим, если причину аутоагрессии выявить не удастся, и симптоматическим, если он является следствием другого, основного заболевания.

ИДИПАТИЧЕСКИЕ, АУТОИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

По данным Müller-Eckhardt (1976), на 100 000 населения приходится 4,5 лица мужского и 7,5 лица женского пола, страдающих идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, которая, по-видимому, в большинстве случаев является аутоиммунной.

Патогенез. В 1915 г. Frank предположил, что в основе болезни лежит нарушение созревания мегакариоцитов каким-то фактором, возможно, находящимся в селезенке. Dameshek, Miller (1946) показали, что количество мегакариоцитов при тромбоцитопенической пурпуре увеличено. Они не видели тромбоцитов, окружающих мегакариоциты, и на этом основании предположили, что нарушена отшнуровка тромбоцитов от мегакариоцитов. В 1916 г. Kaznelson предположил при тромбоцитопенической пурпуре повышенное разрушение тромбоцитов в селезенке. Гипотеза Франка многие годы была более популярной. Казалось, в ее пользу свидетельствуют присутствие в костном мозге большого количества молодых мегакариоцитов и отсутствие венчика из тромбоцитов вокруг мегакариоцита.

Однако исследования с меткой тромбоцитов показали, что во всех случаях тромбоцитопенической пурпурой резко укорочена продолжительность жизни клеток — до нескольких часов вместо 7—10 дней [Торубарова Н. А., 1969; Жамов В. В., 1973; Островская Л. В., 1973; Harker, 1970; Gehrmann, Heck, 1973].

Доказано, что в большинстве случаев идиопатической тромбоцитопенической пурпурой количество тромбоцитов, образующихся в единицу времени, не уменьшается, как предполагали раньше, а значительно увеличивается по сравнению с нормой — в 2—6 раз [Branehog et al., 1974; Gehrmann, Heck, 1975]. Увеличение количества мегакариоцитов и гиперпродукция тромбоцитов связаны с увеличением количества тромбоцитопозитивов в ответ на малое количество тромбоцитов.

Число деятельных мегакариоцитов не уменьшено, а увеличено. Большое количество молодых мегакариоцитов, быстрое отщепление тромбоцитов от мегакариоцитов и быстрый их выход в циркуляцию создают ошибочное впечатление, что мегакариоциты при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре недеятельны.

При наследственных формах тромбоцитопенической пурпурой укорочение продолжительности жизни тромбоцитов обусловлено дефектом структуры их мембраны или дефектом энергетики тромбоцитов в связи с нарушением активности ферментов гликолиза или цикла Кребса. При иммунных тромбоцитопениях разрушение тромбоцитов — следствие воздействия на них антител.

Если количество антитромбоцитарных антител очень велико или антитела направлены против антигена мегакариоцитов, отсутствующего на поверхности тромбоцитов, то возможно нарушение производства мегакариоцитов.

Определение антитромбоцитарных антител сопряжено с большими методическими

трудностями, что обусловило большинство расхождений в классификациях тромбоцитопений. Так, во многих работах [Цепа Л. П. и др., 1976; Stefanini, Dameshek, 1951] болезни Верльгофа делят на иммунную и неиммунную формы. Для доказательства «иммунной формы болезни Верльгофа» авторы определяют тромбоагглютинины сыворотки. Однако антитела при иммунных тромбоцитопениях чаще бывают неполными, они фиксируются на тромбоцитах, нарушают их функцию, способствуют их гибели, но не вызывают агглютинации. Метод тромбоагглютинации выявляет лишь полные антитела, вызывающие агглютинацию при смешивании сыворотки больного с тромбоцитами донора. Кроме того, антитела чаще обнаруживаются на поверхности клеток, а не в сыворотке, и проба на тромбоагглютинацию крайне редко дает положительный результат при четком отрицательном контроле. Нередко агглютинация возникает при воздействии не только опытной, но и контрольной сыворотки. Это связано со способностью тромбоцитов агрегировать, и их агрегация практически неотличима от агглютинации. В связи с этим оказалось невозможным использовать для определения антитромбоцитарных антител не только тромбоагглютинацию, но и прямую и непрямую пробу Кумбса.

Тест Штеффена, основанный на определении потребления антиглобулина, широко использовали для определения антитромбоцитарных антител, однако его чувствительность оказалась незначительной в связи с малочувствительным методом титрования антиглобулина. Кроме того, этот тест чаще ставился в непрямом варианте, и для определения использовалась сыворотка больных. Результаты часто оказывались ложноположительными и при использовании донорской сыворотки и сыворотки больных с другими заболеваниями.

За последние годы были предложены новые, более чувствительные и более надежные, пробы для определения антитромбоцитарных антител. Часть методов основана на определении способности антител сыворотки больного повреждать тромбоциты здоровых людей и на определении продуктов распада тромбоцитов. Так, по методу Karpatkin, Siskind (1971) определяют скорость освобождения фактора 3 пластинок. Авторы показали, что у 65% больных тромбоцитопенической пурпурой в сыворотке обнаруживаются антитела, относящиеся к классу IgG (3-го субкласса). Они установили также, что эти антитела можно элюировать из экстрактов селезенки, удаленной у больного тромбоцитопенической пурпурой. Hirschman, Shulman (1973) использовали тест освобождения меченого серотонина из тромбоцитов под влиянием сыворотки больных. Aster, Enright (1969) использовали в качестве тест-клеток тромбоциты больных с болезнью Маркиафавы—Микели, меченные по ^{51}Cr . Они пытались выявить антитромбоцитарные антитела сыворотки больных тромбоцитопениями по скорости освобождения хрома из тромбоцитов. Все эти методы определяют лишь высокоточные антитела, что, во-первых, снижает чувствительность, так как в сыворотке далеко не у всех больных имеются антитела, а во-вторых, не позволяет дифференцировать алло- и аутоантитела.

Наибольший интерес представляет метод Диксона и соавт. (1975), в основе которого лежит количественное определение антител на поверхности тромбоцитов. Доказано, что в норме на поверхности тромбоцитов содержится определенное количество иммуноглобулина класса G. По данным В. Г. Савченко, Л. И. Идельсона, на поверхности тромбоцитов здорового человека содержится до $14 \cdot 10^{-15}$ г/тромбоцит иммуноглобулина класса G. При иммунных тромбоцитопениях его количество возрастает до $20-250 \cdot 10^{-15}$ г/тромбоцит.

Метод Диксона с соавт., по-видимому, наиболее информативен, но трудоемок и не может быть рекомендован для широкой практики. К тому же существует определенная нижняя граница количества тромбоцитов, при которой можно исследовать антитела на их поверхности. При очень низких цифрах (ниже $10^9/\text{л}$) метод Диксона неприменим.

В обзоре, посвященном исследованию антитромбоцитарных антител, Engelfriet и соавт. (1982) рекомендовали 3 методических подхода к их определению. Первый — это метод Диксона с соавт., второй — использование меченых очищенных антител и третий — иммунофлуоресцентный. Последний принцип очень прост, но на нормальных тромбоцитах содержится иммуноглобулины, поэтому очень трудно отличить норму от патологии. Использование параформальдегида, по данным van den Borne, гасит неспецифическое свечение, оставляя лишь связанное с антителами. Giudano, Miller (1981), Hansen с соавт. (1982) сообщили о новом, сравнительно несложном, методе определения антитромбоцитарных антител при помощи метода фермент-меченых антител.

При помощи всех перечисленных методов на поверхности тромбоцитов у большинства больных тромбоцитопенической пурпурой выявляются антитромбоцитарные антитела.

В ряде случаев тромбоцитопенической пурпурой можно получить либо бласттрансформацию лимфоцитов [Picssens et al., 1970; Wybert, Fudenberg, 1972], либо торможение миграции макрофагов под влиянием собственных тромбоцитов больных [Clancy, 1972; Morimoto et al., 1977].

Селезенка — основное место выработки антитромбоцитарных антител [Krautkin et al., 1977]. Авторы показали, что в результате культивирования срезов селезенки в среде, содержащей меченые аминокислоты, вырабатывается глобулин, который в 5 раз активнее адсорбируется на поверхности донорских тромбоцитов, чем глобулин, полученный при культивировании контрольных селезенки. Антитромбоцитарные антитела элюированы из экстрактов селезенки 11 из 13 больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

Аналогичные данные получили McMillan и соавт. Они показали, что биосинтез глобулинов в культуре ткани селезенки в 5 раз выше, чем в культуре, не стимулированной антигеном селезеночной ткани. В случае антигенной стимуляции контрольной ткани синтез глобулинов становился приблизительно таким же, как при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

McMillan и соавт. выявили, что макрофаги селезенки от 12 больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой фагоцитировали гомологичные тромбоциты, меченные по радиоактивному хромю. Степень фагоцитоза *in vitro* коррелировала с эффективностью глюкокортикостероидной терапии.

Вопрос о специфичности антител при аутоиммунных тромбоцитопениях остается открытым. Doppel и соавт. (1976) стремились определить, направлены ли антитела при всех аутоиммунных тромбоцитопениях против одного антигена или против разных. Они воспользовались антителами, которые вырабатывались клетками селезенки разных больных в культуре. Установлено, что антитела от разных больных направлены против различных антигенов.

Van Leeuwen и соавт. (1982) сообщили об одинаковой специфичности антител при тромбоцитопенической пурпуре. Они элюировали антитела с поверхности тромбоцитов у больных аутоиммунной тромбоцитопенией и показали, что эти антитела связываются с тромбоцитами доноров, но не могут фиксироваться на поверхности тромбоцитов больных, страдающих тромбастенией Гландмана. Следовательно, по всей вероятности, белок, отсутствующий на поверхности тромбоцитов при тромбастении Гландмана — это антиген, против которого и направлены антитела при аутоиммунной тромбоцитопении.

Клиническая картина. Болезнь иногда начинается исподволь, но чаще остро и всегда бывает либо рецидивирующей, либо затяжной.

В некоторых классификациях используется традиционная терминология в определении различных форм тромбоцитопенической пурпурой: ее делят на острую и хроническую. Под «хронической формой идиопатической тромбоцитопении» подразумевается по существу аутоиммунная, а под «острой формой» — гетероиммунная тромбоцитопения. Указанную терминологию нельзя признать удачной, поскольку первые клинические проявления заболевания не позволяют отнести конкретный случай идиопатической тромбоцитопенической пурпурой к определенной нозологической форме. Наши данные [Савченко В. Г., Идельсон Л. И., 1983] показали, что не только во всех случаях гетероиммунной тромбоцитопении болезнь начиналась остро и бурно, но и больше чем у половины больных аутоиммунной тромбоцитопенией первые клинические проявления были острыми.

Идиопатическая форма болезни развивается без явной связи с каким-либо предшествующим заболеванием, а симптоматические формы наблюдаются при хроническом лимфолейкозе, миеломной болезни, хроническом активном гепатите, системной красной волчанке, ревматоидном артрите. Идиопатическая и симптоматическая тромбоцитопения в связи с общностью патогенеза протекает часто одинаково, но нозологическая форма все-таки влияет на клиническую картину.

Тромбоцитопенический геморрагический синдром характеризуется кожными кровоизлияниями и кровотечениями из слизистых оболочек. Кожные кровоизлияния могут иметь вид экхимозов; они чаще наблюдаются на конечностях и туловище, главным образом по передней поверхности; часто бывают кровоизлияния в местах инъекций. Петехиальные высыпания чаще возникают на ногах. Кровоизлияния бывают иногда на лице, в конъюнктиве, на губах. Появление таких геморрагий считается серьезным симптомом, свидетельствующим о возможности кровоизлияний в мозг.

Доан и соавт. (1960), наблюдавшие 271 больного с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, обнаружили у 9 больных (3,3%) кровоизлияния в мозг. Реже наблюдаются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гематурия, кровохарканье.

Кровотечения при удалении зубов возникают не всегда, начинаются сразу после вмешательства и продолжаются несколько часов или дней. Однако после остановки они, как правило, не возобновляются, чем отличаются от рецидивирующих кровотечений при гемофилиях.

Пробы на ломкость капилляров часто положительны.

Увеличение селезенки нехарактерно для идиопатической тромбоцитопенической пурпury и бывает при некоторых симптоматических формах аутоиммунной тромбоцитопении, связанных с гемобластозами, лимфолейкозом, хроническим гепатитом и другими заболеваниями. Нередко селезенка увеличена и у больных, у которых тромбоцитопения сочетается с аутоиммунной гемолитической анемией.

Увеличение печени не свойственно тромбоцитопении.

У некоторых больных в период обострения болезни слегка увеличиваются лимфатические узлы, особенно в области шеи, температура становится субфебрильной. Лимфаденопатия, артралгический синдром и увеличение СОЭ требуют исключения системной красной волчанки, которая может дебютировать аутоиммунной тромбоцитопенией.

Морфологическое исследование селезенки обнаруживает гиперплазию лимфоидной ткани, выражающуюся в расширении зародышевых центров фолликулов, появление широкой перифолликулярной зоны из молодых лимфоидных элементов [Анохина Ю. В., 1972].

При лабораторном исследовании периферической крови регистрируется снижение числа тромбоцитов (иногда вплоть до полного их исчезновения) при нормальном или повышенном содержании плазменных факторов свертывания. Вряд ли можно говорить о критической цифре тромбоцитов, при которой появляются признаки геморрагического диатеза. Эта цифра зависит от поражения функционального состояния тромбоцитов. Если содержание тромбоцитов превышает $50 \cdot 10^9/\text{л}$, то геморрагический диатез наблюдается редко.

Часто обнаруживаются морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых «голубых» клеток. Иногда бывают и малые формы пластинок, отмечается их пойкилоцитоз. Уменьшается количество отростчатых форм, выявляемых при фазово-контрастном исследовании [Золотницкая Р. П., 1955; Лакина С. К., Данилина З. А., 1972].

Содержание эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным. Иногда наблюдается постгеморрагическая анемия. У некоторых больных аутоиммунная тромбоцитопения сочетается с аутоиммунной гемолитической анемией. Морфология эритроцитов зависит от того, имеется ли у больного анемия и какого она происхождения. Увеличение количества ретикулоцитов в крови зависит от интенсивности кровопотери или гемолиза. Содержание лейкоцитов у большинства больных нормальное или несколько увеличенное.

Лейкопения наблюдается при сочетанном поражении 2 или 3 ростков кроветворения. У части больных выявляется эоцинофилия.

В костном мозге у большинства больных увеличено количество мегакариоцитов, иногда оно остается в пределах нормы. Лишь при обострении болезни временно снижается количество мегакариоцитов, вплоть до полного их исчезновения. Часто обнаруживаются увеличение мегакариоциты, преобладают молодые формы. По данным Г. А. Алексеева (1970), мегакариоциты при тромбоцитопенической пурпуре ничем не отличаются от обычных, за исключением того, что вокруг них редко видны тромбоциты. Иногда в костном мозге обнаруживается раздражение красного ростка, связанное с кровотечением или повышенным гемолизом.

В гистологическом препарате костного мозга у большинства больных обнаруживается нормальное соотношение между жиром и кроветворной тканью. Количество мегакариоцитов обычно увеличивается.

По данным А. В. Мазурина, Л. В. Островской, в тромбоцитах и мегакариоцитах снижено содержание гликогена, уменьшена активность лактатдегидрогеназы, Г-6-ФД, повышена активность кислой фосфатазы.

Время кровотечения по Дьюку, а особенно по Айви в модификации⁶ Бархгревинка часто бывает удлинненным. Ретракция кровяного сгустка уменьшена. Свертываемость крови у большинства больных нормальная. Не изменены каолин-кефалиновый и аутокоагуляционный тесты. Нередко при аутоиммунной тромбоцитопении наблюдаются функциональные нарушения тромбоцитов. У ряда больных уменьшается их адгезия к стеклу, нарушена АДФ-, тромбин- и коллагенагрегация.

Диагностика идиопатической тромбоцитопенической пурпурой строится на основании характерной клинической картины и лабораторных тестах.

Прежде всего исключаются аплазия кроветворения, гемобластоз, болезнь Маркиафавы—Микели, витамин В₁₂-дефицитная анемия, метастазы рака, для чего производят стерильную пункцию, трепанобиопсию костного мозга, исследуют гемосидерин в моче.

При болезни Маркиафавы—Микели в костном мозге в результате соматической мутации образуются тромбоциты, эритроциты и лейкоциты с неполноценной мембраной, легко разрушающиеся в периферической крови под влиянием комплемента. Несмотря на тромбоцитопению, иногда выраженную при этой болезни, кровоточивость наблюдается редко, имеется склонность к тромботическим осложнениям.

Тромбоцитопения в сочетании с макроцитарной гиперхромной анемией наблюдается при дефиците витамина В₁₂ или фолиевой кислоты в результате изменения деления всех клеток костного мозга из-за нарушения образования ДНК. Тромбоцитопения при этом чаще выражена нерезко и, за редчайшим исключением, кровоточивости у больных нет.

Особую группу составляют тромбоцитопении потребления, наблюдающиеся при тромбозах и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. Эти процессы вызывают интенсивную убыль из циркуляции тромбоцитов и фибриногена. В большинстве случаев анамнез и данные обследования позволяют определить симптоматическую тромбоцитопению, но возможны и большие диагностические трудности. Тромбоцитопенический синдром на определенном этапе может быть единственным проявлением скрытого тромбоза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Происхождение дефицита кровяных пластинок уточняют в ходе динамического наблюдения за больными и лечения.

В дифференцировке нозологических форм в группе наследственных и иммунных тромбоцитопений семейный анамнез в некоторых случаях может быть подспорьем, однако иногда, особенно при рецессивно наследуемых

формах, обследуемый больной остается единственным человеком, страдающим этой болезнью в семье.

Существенную роль в диагностике наследственных форм тромбоцитопенической пурпуры играют морфологический анализ тромбоцитов, определение их величины, структуры, функциональных свойств, а также другие лабораторные и клинические проявления наследственной патологии, присущие некоторым формам тромбоцитопатии с тромбоцитопеническим синдромом.

Функциональное состояние тромбоцитов нарушается как при наследственных, так и при иммунных формах тромбоцитопенической пурпуры, поскольку антитела не только укорачивают продолжительность жизни тромбоцитов, но и нарушают их функцию [Иванова Т. Х., 1975].

Число мегакариоцитов в пунктате и трепанате костного мозга в большинстве случаев нормально или повышено, лишь изредка в периоды обострения болезни или при ее особо тяжелых формах оно уменьшено (антимегакариоцитарные антитела).

Таким образом, диагностика аутоиммунной тромбоцитопении основывается на отсутствии признаков болезни в раннем детстве, отсутствии морфологических и лабораторных признаков наследственных форм тромбоцитопений, отсутствии клинических или лабораторных признаков болезни у кровных родственников, эффективности глюкокортикостероидной терапии достаточными дозами (с нередкими рецидивами при отмене препаратов), обнаружении, если это возможно, антитромбоцитарных антител методом Диксона или другими корректными методами.

Об аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре косвенно свидетельствуют сочетание тромбоцитопении с аутоиммунной гемолитической анемией, выявление антиэритроцитарных антител при помощи пробы Кумбса или агрегат-гемагглютинационной пробы. Однако отсутствие признаков гемолитической анемии не исключает аутоиммунного происхождения тромбоцитопении.

Во всех случаях аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры следует исключить симптоматические формы, связанные с хроническим лимфолейкозом, системной красной волчанкой, хроническим активным гепатитом или другими заболеваниями.

Лечение. Патогенетическая терапия аутоиммунных тромбоцитопений любого генеза складывается из применения глюкокортикостероидных гормонов, спленэктомии и лечения иммунодепрессантами.

Начинают лечение всегда с назначения преднизолона в средней дозе 1 мг/кг. В тяжелых случаях эта доза может оказаться недостаточной, тогда через 5—7 дней ее повышают в $1\frac{1}{2}$ —2 раза. Эффект терапии обычно проявляется в первые дни лечения. Вначале исчезает геморрагический синдром, затем начинается увеличение числа тромбоцитов. Первые «порции» кровяных пластинок почти целиком уходят на «подкормку» эндотелия. Лечение продолжается до получения полного эффекта. Затем начинают снижать дозы и постепенно, медленно отменяют глюкокортикостероиды.

В ряде случаев один такой курс может привести к окончательному излечению. Однако чаще после отмены гормонов или даже при попытке снизить дозу наступает рецидив, требующий возврата к исходным высоким дозам препарата. Приблизительно у 10% больных эффект глюкокортикостероидной терапии вообще отсутствует или оказывается неполным: кровоточивость прекращается, а тромбоцитопения остается.

При неполном и нестабильном эффекте лечения глюкокортикостероидными гормонами (обычно через 3—4 мес от начала терапии) возникают показания к спленэктомии или назначению иммунодепрессантов. Более чем у 75% больных с аутоиммунной тромбоцитопенией спленэктомия приводит к практическому выздоровлению, особенно если глюкокортикостероидные

гормоны дают хороший, но нестойкий эффект. Результаты спленэктомии были лучше тогда, когда нормализация тромбоцитов наступала от небольшой дозы преднизолона. Ремиссия после спленэктомии бывает стойкой практически всегда, если в первые дни после спленэктомии содержание тромбоцитов повышается до $1000 \cdot 10^9/\text{л}$ и более [Савченко В. Г., Идельсон Л. И., 1983].

Сплениэктомию обычно производят на фоне глюкокортикостероидной терапии, причем за 4—5 дней до операции дозу преднизолона повышают с тем, чтобы уровень тромбоцитов стал по возможности нормальным или субнормальным. За 1—2 дня до операции независимо от того, удалось или не удалось нормализовать уровень тромбоцитов, дозу преднизолона удваивают. В связи с более быстрой элиминацией из организма преднизолона, введенного парентерально, внутримышечно следует назначать дозу преднизолона в 2 раза большую, чем для приема внутрь, а при внутривенном введении — в 3 раза большую. Таким образом, в день операции следует вводить внутримышечно преднизолон в дозе, превышающей исходную в 4 раза. Это обеспечивает улучшение гемостаза во время и после вмешательства. С 3-го дня после спленэктомии дозу преднизолона быстро снижают и к 5—6-му дню послеоперационного периода доводят до исходной, а затем в зависимости от эффекта операции начинают медленное снижение дозы и постепенную отмену глюкокортикостероидных гормонов. При уменьшении количества тромбоцитов на фоне снижения преднизолона его замедляют.

Даже при неэффективной спленэктомии более чем у половины больных кровоточивость исчезает, хотя уровень тромбоцитов остается низким. У части из них наблюдается отсроченный эффект операции — медленное повышение уровня тромбоцитов в последующие 5—6 мес и более. Нередко после удаления селезенки проявляется терапевтическое действие ранее неэффективных глюкокортикостероидов, причем удается долго использовать прерывистые курсы сравнительно малых доз гормонов.

Наибольшие трудности в терапевтическом плане представляют собой больные аутоиммунными тромбоцитопениями после неэффективной спленэктомии, у которых возврат к гормональной терапии оказывается безрезультатным или дает временный и нестойкий эффект даже при применении высоких доз гормонов. Этим больным показана терапия цитостатическими иммунодепрессантами в сочетании с глюкокортикостероидными гормонами. Эффект иммунодепрессивной химиотерапии проявляется через $1\frac{1}{2}$ —2 мес, после чего постепенно отменяют глюкокортикостероидные гормоны.

В качестве иммунодепрессантов применяют имуран (азотиоприн) по 2—3 мг/(кг · сут), продолжительность курса до 3—5 мес, циклофосфан (циклофосфамид) по 200 мг/сут (чаще 400 мг/сут), на курс около 6—8 г; винкристин по 1—2 мг/м² 1 раз в неделю, продолжительность курса $1\frac{1}{2}$ —2 мес.

По данным Б. В. Афанасьева и соавт. (1978), Апп и соавт. (1974) винкристин имеет некоторое преимущество перед другими иммунодепрессантами препаратами, но он иногда вызывает полиневриты. Апп и соавт. предложили использовать для лечения тромбоцитопении при неэффективной спленэктомии тромбоциты, нагруженные винбластином. Эти тромбоциты быстро уничтожаются макрофагами, и в макрофаги избирательно попадает винбластин, который нарушает их функцию и приводит их к гибели. Было показано преимущество винкристина перед винбластином. Agnelli (1982) получил хороший эффект у 3 из 9 больных и некоторое улучшение еще у 2. Wautier с соавт. использовали метод лечения у 13 больных, у 3 была получена ремиссия, у 5 — улучшение.

При симптоматических аутоиммунных тромбоцитопениях, осложняющих системную красную волчанку и другие коллагенозы, гемобластозы, лечение иммунодепрессантами начинают рано, спленэктомию производят обычно только при неэффективности цитостатических средств и выраженном геморрагическом синдроме, иногда по витальным показаниям. Указанная тактика касается только тяжелых форм коллагенозов; при стертых формах болезни, особенно у молодых людей, более рациональная спленэктомия с последующим лечением цитостатическими средствами при отсутствии эффекта от операции и применения глюкокортикостероидных гормонов.

Применение иммунодепрессантов до спленэктомии при аутоиммунной тромбоцитопении нерационально. Цитостатическое лечение требует индивидуального подбора эффективного препарата, так как никаких критериев, позволяющих предвидеть действенность определенного средства, нет. В результате больные получают высокие дозы цитостатических средств и глюкокортикостероидных гормонов в течение многих месяцев. Такое лечение резко ухудшает условия для последующей спленэктомии, без которой не удастся обойтись более чем у половины больных. Эффективность иммунодепрессантной терапии значительно ниже, чем спленэктомии. Наконец, у детей и молодых людей цитостатическое лечение чревато мутагенным эффектом, бесплодием или патологией в потомстве. Исходя из этих соображений, спленэктомию следует считать средством выбора при лечении идиопатической тромбоцитопении, а цитостатическое лечение — «методом отчаяния» при неэффективной спленэктомии.

Лечение приобретенных тромбоцитопений неиммунного генеза состоит в терапии основного заболевания.

Симптоматическое лечение геморрагического синдрома при тромбоцитопении включает местные и общие гемостатические средства. Рационально применение ϵ -аминокапроновой кислоты, эстрогенов, прогестинов, адроксона и других средств (см. «Тромбоцитопатии»). Назначение хлорида кальция, викасола лишено смысла.

Местно, особенно при носовых кровотечениях, широко используют гемостатическую губку, окисленную целлюлозу, адроксон, местную криотерапию, ϵ -аминокапроновую кислоту.

Гемотрансфузии, особенно массивные, резко снижают агрегационные свойства пластинок, нередко приводит к усугублению тромбоцитопенической пурпуры в связи с потреблением молодых пластинок в микротромбах. Показания к гемотрансфузиям строго ограничены (глубокая острая анемия), причем во избежание повторной иммунизации больного лейкоцитарным и тромбоцитарным детритом переливают только отмытые эритроциты, подобранные индивидуально. При всех разновидностях аутоиммунных тромбоцитопений вливание тромбоцитов не показано, так как оно грозит усугублением тромбоцитолита.

Больные должны тщательно исключить все вещества и медикаменты, нарушающие агрегационные свойства тромбоцитов.

Аутоиммунная тромбоцитопения у беременных. Беременность в большинстве случаев не обостряет аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, но тромбоцитопения может повлиять на ее течение. По данным Kenker, Pilishuk, 33% беременностей у больных тромбоцитопенией заканчивается самопроизвольным выкидышем. Однако у большинства женщин беременность при тромбоцитопениях протекает нормально, и в родах, если принимаются необходимые меры (Л. С. Цепя), кровотечения бывают редко. Значительная опасность грозит ребенку, у которого после рождения нередко бывают признаки разрушения тромбоцитов антителами, проникшими через плаценту.

В большинстве работ обсуждается тактика врача при тромбоцитопениях у беременных. При спокойном течении тромбоцитопении без выраженных признаков геморрагического диатеза в большинстве случаев удается воздержаться от глюкокортикостероидных гормонов, угрожающих гипотрофией коры надпочечников у ребенка. В родах в этих случаях целесообразно применение преднизолона. Его можно назначить за несколько дней до предполагаемых родов, особенно если ранее глюкокортикостероидные гормоны давали хороший, хотя и нестойкий эффект. После родов дозу преднизолона можно снизить под контролем количества тромбоцитов. В связи с тем, что антитела могут содержаться в молоке и частично всасываться, рекомендуется избегать грудного вскармливания. Вопрос о спленэктомии в этих случаях решается так же, как и у других больных тромбоцитопенической пурпурой. В ряде работ рекомендуется спленэктомия во время беременности [Laros, Sweet, 1975; Laley, Penner, 1977]. Мы считаем, что прибегнуть до родов к этой операции можно лишь по жизненным показаниям.

Широко обсуждается ведение родов при тромбоцитопенической пурпуре. Territo с соавт. (1976) считают, что для профилактики тяжелых травм у ребенка, у которого может быть тромбоцитопения, целесообразно прибегать к кесареву сечению.

Jones с соавт. (1977), обобщив данные по ведению родов у 29 женщин, страдающих тромбоцитопенической пурпурой, пришли к выводу о целесообразности консервативного ведения родов.

В самых тяжелых случаях тромбоцитопенической пурпурой, не поддающихся в предродовой период лечению адекватными дозами преднизолона, с выраженной кровоточивостью у женщины, может возникнуть вопрос одновременно о двух операциях — о кесаревом сечении и спленэктомии. Однако опасность такого вмешательства несомненно велика.

Особенности течения и лечения тромбоцитопенической пурпурой при тиреотоксикозе. Имеется ряд сообщений о сравнительно частом сочетании тромбоцитопенической пурпурой и тиреотоксикоза [Егоров П. И., 1957; Caldwell, Meikle, 1953; Dunlap et al., 1974]. Разногласия касаются связи между этими двумя заболеваниями — является ли тромбоцитопения следствием тиреотоксикоза или это два следствия одной причины. В некоторых работах описана тромбоцитопения, возникшая на фоне выраженного тиреотоксикоза, в других оба процесса возникали одновременно. Клинические проявления тромбоцитопении могут быть от нерезко выраженных до тяжелых.

В ряде сообщений говорится об эффективности лечения преднизолоном тромбоцитопенической пурпурой на фоне тиреотоксикоза, описаны случаи успешной спленэктомии. Однако имеются данные об излечении тромбоцитопенической пурпурой после ликвидации тиреотоксикоза. Описаны случаи неполного эффекта спленэктомии, а выздоровление от тромбоцитопенической пурпурой наступало после удаления щитовидной железы или лечения радиоактивным йодом. Dunlap с соавт. (1974) описали больную 47 лет, у которой в сыроворотке были обнаружены антитромбоцитарные антитела одновременно с гуморальным фактором, относящимся к иммуноглобулину класса G, оказывающим стимулирующее действие на щитовидную железу. Спленэктомия у больной дала неполный и временный эффект. Стойкое улучшение получено после лечения радиоактивным йодом и тиреостатиками препаратами, иммуноглобулин исчез.

Хотя имеются серьезные основания предполагать аутоиммунный механизм тромбоцитопении при тиреотоксикозе, не исключается, что она может быть гетероиммунной.

ИЗОИММУННАЯ НЕОНАТАЛЬНАЯ АНТИГЕНОКОНФЛИКТНАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Изоиммунная антигеноконфликтная тромбоцитопения может наблюдаться у новорожденных в связи с несовместимостью по тромбоцитарным антигенам между матерью и ребенком. Она наблюдается у 1 ребенка из 5000. В отличие от гемолитической анемии новорожденных антигеноконфликтная тромбоцитопения бывает как при повторной беременности, так и при первой.

Клинические признаки болезни могут выявиться через несколько часов после рождения. Появляются мелкие петехиальные высыпания на конечностях, а иногда и крупные кровоподтеки, кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Описаны кровоизлияния в мозг.

Количество тромбоцитов снижается сразу после рождения. У большинства детей с материнскими антителами количество тромбоцитов снижается до $50 - 30 \cdot 10^9/\text{л}$. Иногда количество тромбоцитов становится нормальным через 2—3 дня, но может остаться сниженным до 2—3 нед. Количество мегакариоцитов нормальное или увеличенное.

В сыворотке матери можно выявить антитела, вызывающие агглютиnation тромбоцитов ребенка и фиксирующие комплемент. Чаще бывает иммунизация матери антигеном Pl_1 , имеющимся на поверхности тромбоцитов ребенка, его отца, но отсутствующим у матери.

Дифференциальную диагностику приходилось проводить прежде всего с тромбоцитопенией новорожденных, связанной с проникновением материнских аутоантител.

Лечение главным образом симптоматическое. Глюкокортикостероидные гормоны несколько уменьшают разрушение тромбоцитов. В некоторых случаях помогает обменное переливание тромбоцитов.

ТРАНСИММУННАЯ НЕОНАТАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, СВЯЗАННАЯ С ПРОНИКНОВЕНИЕМ МАТЕРИНСКИХ АУТОАНТИТЕЛ

Эта форма тромбоцитопенической пурпуры наблюдается у новорожденных, родившихся от матерей с аутоиммунной тромбоцитопенией. У 34—75% таких детей в результате проникновения аутоантител через плаценту непосредственно после рождения снижается уровень тромбоцитов [Иванова Е. С., 1969; Мазурин А. В., 1971; Романова Е. П. и др., 1972; Паркаган Л. З. и др., 1980; Jones et al., 1977; Airoomloo, 1978].

Клиническая картина болезни зависит от снижения уровня тромбоцитов. В большинстве случаев оно остается лабораторным симптомом, не дающим клинических проявлений. Если снижение количества тромбоцитов значительное, то у детей наблюдаются петехиальные высыпания, синяки, редко кровотечения из желудочно-кишечного тракта и очень редко кровоизлияния в мозг. Пурпура у ребенка может развиваться через несколько часов после рождения, чаще через 2—3 дня.

Следует отметить, что чем тяжелее тромбоцитопеническая пурпура у матери, тем больше риск возникновения тромбоцитопении у ребенка. Предшествующая спленэктомия, даже успешная, не всегда предотвращает тромбоцитопению у новорожденного.

Лечение в большинстве случаев не требуется. Клинические признаки болезни постепенно исчезают. При тяжелых формах показаны обменные трансфузии тромбоцитов. Эффективность глюкокортикостероидных гормонов спорная.

Под гетероиммунными тромбоцитопениями мы понимаем такие, при которых антитела вырабатываются против чужого антигена, фиксированного на поверхности тромбоцитов, например лекарства или вируса, а также тромбоцитопении с изменением антигенной структуры тромбоцитов, например под влиянием вирусного воздействия.

Гаптеновые тромбоцитопении, связанные с приемом лекарств. В 1865 г. Viran, в 1926 г. Rosenthal описали кровоточивость после приема хинина. В дальнейшем установлен ряд лекарств, которые могут быть ответственными за гаптеновую тромбоцитопению (хинидин, дигитоксин, ПАСК, сульфаниламидные препараты, рифампицин, гипотиазид, соли золота). Mueller-Eckhardt с соавт. (1978) использовали для определения антихинидиновых антитромбоцитарных антител новый тест с включением в него антиглобулиновой сыворотки, меченной по йоду.

Клинические проявления болезни возникают через 2—3 сут после начала приема лекарства, это петехиальные высыпания, носовые и маточные кровотечения. Количество тромбоцитов снижается до единичных в препарате. Количество мегакариоцитов чаще нормальное или повышается, но иногда антитела уничтожают и мегакариоциты костного мозга. В этих случаях количество мегакариоцитов в костном мозге резко уменьшается.

У большинства больных через 3—4 дня после отмены лекарства количество тромбоцитов начинает увеличиваться.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, однако в период снижения количества тромбоцитов описаны случаи кровоизлияний в мозг.

Лечения в большинстве случаев не требуется. Необходимо отменить все лекарства, которые могут быть гаптенами. Иногда приходится проводить обменные трансфузии тромбоцитов после плазмафереза.

Гетероиммунные тромбоцитопении, вызванные вирусной инфекцией. Гаптеновые обратимые тромбоцитопении, вызванные вирусной инфекцией, наблюдаются чаще у детей. Она начинается обычно через 2—3 нед после начала вирусной инфекции: краснухи, ветряной оспы, кори, реже гриппа и аденовирусной инфекции. Иногда легкую тромбоцитопению вызывают инфекционный мононуклеоз, а также вакцинация.

В большинстве случаев возникает иммунный механизм разрушения тромбоцитов вследствие, во-первых, фиксации вируса на поверхности тромбоцитов и разрушения клеток под влиянием антивирусных антител, во-вторых, возможности изменения антигенной структуры тромбоцитов под влиянием вируса. Кроме того, бывает разрушение тромбоцитов в результате их агрегации вокруг комплекса вируса или микроба с антителами. При инфекционном мононуклеозе под влиянием вируса изменяется структура лимфоцитов, что обуславливает выработку антител против собственного антигена.

Тромбоцитопении, вызванные вирусной инфекцией, начинаются остро и проявляются петехиальными высыпаниями, синяками, желудочными, почечными кровотечениями. По данным Lusher, Iger (1977), у 62% детей наблюдается лимфаденопатия, у 80% — относительный лимфоцитоз, у 8% пальпируется селезенка, у 7% выявляется эозинофилия. Количество тромбоцитов снижается до $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже. Обнаруживаются крупные тромбоциты. Количество мегакариоцитов увеличивается. Кинетические исследования показали, что продолжительность жизни тромбоцитов укорачивается, а продукция тромбоцитов в единицу времени увеличивается.

Преднизолон назначают тогда, когда есть выраженные клинические проявления болезни и резкое снижение уровня тромбоцитов. По мнению Lusher, Iger, глюкокортикостероидные гормоны при данной форме тром-

боцитопении не ускоряют репарацию, но уменьшают опасность кровоизлияний в мозг. Трансфузии тромбоцитов у большинства больных неэффективны, но описаны единичные случаи, когда переливание больших количеств тромбоцитов обладало благоприятным действием [Lightsey et al., 1975; McClure, 1975].

Прогноз у большинства больных хороший. Полное выздоровление наступает через $2\frac{1}{2}$ —4 нед. Если болезнь становится хронической и периодически обостряется, то можно думать не о гетероиммунной, а об аутоиммунной форме.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Термин «тромбоцитопатии» используется для обозначения нарушений гемостаза, обусловленных качественной неполноценностью и дисфункцией кровяных пластинок. Это группа распространенных заболеваний и синдромов, с которой связаны большинство геморрагий петехиально-синячкового типа, меноррагий неясного генеза, десневых и носовых кровотечений, продолжительные подтекания крови после удаления зубов, при порезах и т. д. Такая кровоточивость при нередко сниженном или нормальном содержании тромбоцитов в крови и малоизмененной коагулограмме всегда должна наводить на мысль о качественной неполноценности кровяных пластинок.

Среди наследственных геморрагических диатезов регистрируемые тромбоцитопатии занимают по частоте первое место — 36% общего числа больных [Баркаган З. С., 1974, 1980; Иванов Т. Х., 1975]. При активном выявлении легких форм этот показатель доходит до 60—65%.

Помимо наследственных форм, в клинической практике часто встречаются всевозможные вторичные дисфункции тромбоцитов, обусловленные гемобластозами, болезнями печени и почек, токсическими и лекарственными воздействиями, массивными гемотрансфузиями, диссеминированным свертыванием крови, активизацией фибринолиза и многими другими причинами.

Распознавание и дифференцировка тромбоцитопатий базируются на комплексном исследовании микроциркуляторного гемостаза, адгезивно-агрегационной и коагуляционной функции кровяных пластинок, оценке содержания в них и реакции освобождения тромбоцитарных факторов и гранул, определении числа, размера, морфологии и ряда других свойств этих клеток, а также мегакариоцитов.

Классификация тромбоцитопатий (по З. С. Баркагану, 1978, с дополнениями)

А. Наследственные и врожденные формы

- I. Формы с преимущественным нарушением агрегационной функции (дизагрегационные).
 - I.1. Формы с сохраненной «реакцией освобождения»:
 - а) с развернутым нарушением агрегационной функции:
 - тромбоцитоастения (тромбастения) Гланцмаа I и II типов (молекулярный маркер: отсутствие в мембране гликопротеинов IIb, III),
 - эссенциальная атромбия,
 - другие формы;
 - б) парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии:
 - с изолированным нарушением коллаген-агрегации без макроцитоза и других нарушений,
 - аномалия Мея—Хегглина,

- формы с изолированным нарушением АДФ- и(или) тромбоин-агрегации,
 - аномалия Пирсона—Стоба,
 - при наследственной афибриногенемии,
 - другие формы.
- 1.2. Формы с нарушением «реакции освобождения» и второй фазы агрегации — «аспириноподобный синдром», «эссенциальная атромбия II типа» и др.
 - 1.3. Болезни недостаточного пула накопления (недостаточного хранения гранул и их компонентов):
 - а) с недостатком плотных телец I типа и их компонентов — АДФ, серотонина, адреналина:
 - с альбинизмом (синдром Херрманского—Пудлака и др.),
 - с аплазией лучевой кости,
 - при синдроме Чедиака—Хигаси,
 - формы без альбинизма и аномалий скелета (синдром «серых тромбоцитов» и др.);
 - б) с недостатком плотных телец II типа (белковых) и их компонентов — фактора 4 (антигепаринового) и его носителя, в-тромбоглобулина, росто-го фактора;
 - в) с изолированным нарушением хранения лизосом и кислых гидролаз (?).
 2. Формы с преимущественным нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену и стеклу (без закономерного нарушения физиологических видов агрегации).
 - 2.1. Формы с нарушенной ристоцетин-агрегацией:
 - а) плазмменного генеза — болезнь Виллебранда (основная форма, обусловлен-ная парезом синтеза фактора Виллебранда, и некоторые вариантные фор-мы);
 - б) диспластического тромбоцитарного генеза — макроцитарная тромбоцито-дистрофия Бернара—Сулъе (молекулярный маркер: дефицит гликопро-теина I);
 - в) плазмменно-пластиночного генеза (синдром Виллебранда—Юргенса).
 - 2.2. Формы с нормальной ристоцетин-агрегацией:
 - а) некоторые молекулярные варианты болезни Виллебранда;
 - б) формы с изолированным нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену.
 3. Формы с дефицитом и снижением доступности фактора 3 (без существенного нару-шения адгезивно-агрегационной функции).
 - 3.1. С генетически обусловленным дефицитом фактора 3 — «врожденные дефицит-ные тромбопатии» по Bowie, Owen.
 - 3.2. С нарушением доступности (освобождении) фактора 3 при адгезии и агрега-ции — «функциональные тромбопатии» по Bowie, Owen.
 4. Сложные аномалии и дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими генети-ческими дефектами.
 - 4.1. При иммунных нарушениях — синдром Вискотта—Олдрича (с микротромбо-цитопенией).
 - 4.2. При ферментопатиях — гликогенозы I и II типа и др.
 - 4.3. При дисплазиях соединительной ткани: синдромы Элерса—Данло, Марфана, пролабирование клапанов сердца, гиперэластоз кожи, ангиодисплазия желудка, телеангиэктазии и артериовенозные соустья и др.
 - 4.4. При врожденных пороках сердца — см. также формы 1.1 и 1.3 (а).
 5. Недостаточно идентифицированные формы.
 - 5.1. Средиземноморская макротромбоцитопатическая тромбоцитопения с врожден-ным нефритом и глухотой.
 - 5.2. Тромбоцитопеническая тромбоцитоастения.
 - 5.3. Другие формы.

Б. Приобретенные тромбоцитопатии

1. При гемобластозах:
 - а) дизагрегационные гипорегенераторные;
 - б) формы потребления (при развитии синдрома диссеминированного внутрисосуди-стого свертывания);
 - в) смешанного типа.
2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии.
3. При витамин В₁₂-дефицитной анемии.

4. При уремии (нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, доступности фактора 3, реже — ретракции сгустка).
5. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие метаболических нарушений, секвестрация тромбоцитов в портальной системе, потребление кровяных пластинок при развитии диссеминированного свертывания крови).
6. При других видах синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и активации фибринолиза — быстрое потребление тромбоцитов и блокада их функций продуктами расщепления фибриногена.
7. Блокада тромбоцитов макро- и лапаротеинами (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, моно- и поликлоновые γ -патии и др.).
8. При цинге (нарушение АДФ-агрегации).
9. При гормональных нарушениях — гипо- и дистиреозах, гипозэстрогении и др.
10. Лекарственные и токсические (при лечении ацетилсалициловой кислотой, пиразолоновыми производными, бутозолидинами, бруфеном, β -адреноблокаторами, ди-пиридамолом, большими дозами папаверина и некоторыми антибиотиками — карбенциллином, пенициллином, транквилизирующими средствами, мочегонными препаратами, нитрофуранами, антигистаминами, цитостатиками и другими средствами).
11. При лучевой болезни.
12. При массивных гемотрансфузиях.
13. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

Многие из перечисленных выше тромбоцитопатий могут сопровождаться более или менее выраженной (постоянной или перемежающейся) тромбоцитопенией, а также снижением активности фактора 3 этих клеток. Оба эти нарушения отражаются в диагнозе.

Иногда трудно установить последовательность тромбоцитопатии и тромбоцитопении в формулировке диагноза, т. е. какое из этих нарушений ведущее. Принято руководствоваться следующими положениями: к тромбоцитопатиям относят все те формы патологии, при которых выявляются стабильные (при наследственных формах генетически обусловленные) функциональные, морфологические и биохимические нарушения в тромбоцитах, не исчезающие при нормализации количества клеток в крови. Для тромбоцитопатий характерно несоответствие выраженности геморрагического синдрома и степени тромбоцитопении; генетически обусловленные формы патологии тромбоцитов обычно относятся к тромбоцитопатиям, особенно при сочетании с другими врожденными дефектами — альбинизмом, дисплазиями соединительной ткани (в том числе и скелета), аномалиями других клеток крови, ферментопатиями и т. д.; если качественный дефект тромбоцитов непостоянен, неоднороден и ослабляется или полностью исчезает после ликвидации тромбоцитопении, то тромбоцитопатия вторичная, все дисфункции тромбоцитов при иммунных тромбоцитопениях рассматриваются как вторичные нарушения.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИЗАГРЕГАЦИОННЫЕ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Развернутые формы без существенного нарушения «реакции освобождения»

Тромбастения Гланцманна впервые описана в 1918 г. как наследственный, передающийся по рецессивно-аутосомному или доминантному с неполной пенетрантностью типу, геморрагический диатез, характеризующийся удлинением времени кровотечения (по Дьюку) и отсутствием или резким ослаблением ретракции кровяного сгустка при нормальном или почти нормальном содержании тромбоцитов в крови.

В дальнейшем были установлены постоянные признаки этого заболевания: отсутствие агрегации тромбоцитов при воздействии коллагеном, адреналином, АДФ и тромбином при сохранении нормальной ристоцетин-агрегации (рис. 170); сохранение способности тромбоцитами менять форму (набухать) под влиянием всех перечисленных агрегирующих аген-

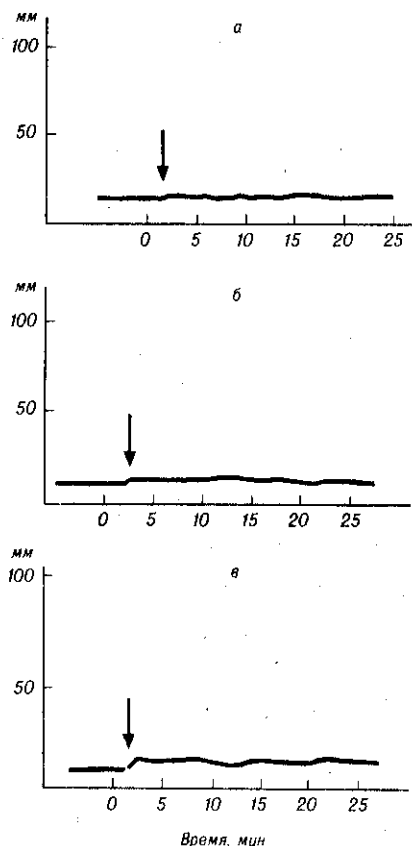


Рис. 170. Агреграмма больной с тромбастенией Гланцманна.

Полное отсутствие агрегации при добавлении АДФ (а), тромбина (б), коллагена (в). Сравнить с агрегацией нормальных тромбоцитов (рис. 168). Стрелкой отмечен момент введения агрегирующего агента.

тов; сохранение нормальной реакции освобождения внутрипластиночных факторов — АТФ, АДФ, серотонина, фактора 4 и др. [Zucker et al., 1966; Weiss, 1975; Ulutin, 1978, и др.]. Выяснилось также, что тромбастенические кровяные пластинки нормально приклеиваются к волокнам коллагена (с нормальной реакцией освобождения), но этот процесс не подкрепляется последующей агрегацией основной массы тромбоцитов. Закрепление тромбоцитов в сети фибрина при тромбастении также существенно нарушено.

Основную роль в генезе тромбастении Гланцманна играет наследственный дефицит гликопротеидов II и IIIa в оболочках кровяных пластинок, в результате чего нарушается их взаимодействие с агрегирующими агентами [Nurden, Caen, 1974; Caen et al., 1976; Jenkins, Clementson, 1979, и др.]. Нарушение ретракции связано с недостаточной активностью α-актина, являющегося, по-видимому, аналогом гликопротеина IIIa [Gerrard et al., 1979; George, Morgan, 1981, и др.]. Образование в кровяных пластинках тромбосана при болезни Гланцманна не нарушено. Содержание в тромбоцитах фибриногена очень различно. Это, как и неоднородность некоторых других характеристик, послужило основанием для выделения двух подвидов тромбастении — со сниженным (I тип) и нормальным (II тип) содержанием фибриногена в кровяных пластинках [Баркаган З. С., 1974; Caen, 1972; Reichert H. et al., 1976].

Клиника. Кровоточивость петехиально-пятнистая. Геморрагический

синдром заметно более выражен в детском и юношеском возрасте и у лиц женского пола, что создает впечатление о большой частоте тромбастении у женщин, хотя дисфункция тромбоцитов в семьях с этой болезнью встречается одинаково часто у лиц обоего пола.

Наибольшую проблему представляют маточные кровотечения, подчас весьма обильные и упорные, иногда приводящие к тяжелой постгеморрагической анемии и геморрагическому коллапсу. У одной нашей больной с тяжелой формой тромбастении Гланцманна маточные кровотечения были настолько обильными и изнуряющими, что по жизненным показаниям пришлось после безуспешной консервативной терапии удалить матку. Серьезную опасность таят в себе кровоизлияния в сетчатку глаза, в мочи и его оболочки. Однако подобные случаи редки.

Диагностика базируется на выявлении указанных выше нарушений адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (при сохранении реакции освобождения), нарушений микроциркуляторного гемостаза и ретракции кровяного сгустка при нормальном содержании кровяных пластинок в крови, нормальной их величины, отсутствии видимых морфологических и ультраструктурных изменений.

Все параметры коагуляционного гемостаза при тромбастении Гланцманна остаются нормальными; содержание в плазме фактора 3 тромбоцитов и его освобождение под влиянием АДФ не нарушаются. Исключение составляет крайне редкая форма — **тромбопатическая тромбастения**, впервые описанная Frank с соавт. в 1956 г., а затем и другими авторами [Hardisty et al., 1964; Quick, 1966; Ulutin, 1972, и др.]. При этом заболевании снижена активность фактора 3 тромбоцитов, что выявляется в тесте генерации тромбопластина (нарушение в тромбоцитарном ряду), удлинением каолинового времени плазмы при нормальном активированном парциальном тромбопластиновом тесте. Количественное определение выявляет дефицит и снижение освобождения фактора 3.

Эссенциальная атромбия впервые описана Incsean (1954, 1955). По наследованию, основным параметрам дисфункции тромбоцитов и клинике близка к тромбастении Гланцманна, в связи с чем некоторые авторы считают это заболевание редуцированным вариантом тромбастении. Другие исследователи, признавая существование более легких форм тромбастении, отмечают нозологическую самостоятельность эссенциальной атромбии [Баркаган З. С., 1974, 1979; Ulutin, 1978, и др.]. От тромбастении эссенциальная атромбия отличается неполным нарушением агрегационных функций кровяных пластинок — возможностью вызвать ослабленную агрегацию тромбином и большими дозами АДФ (на 0,4 мкг/мл тромбоциты не реагируют, а на 0,8 мкг/мл отвечают слабой агрегацией). Ретракция сгустка при эссенциальной атромбии сохранена, содержание α -актина в клеточной мембране нормально или немного снижено, сохранена способность тромбоцитов закрепляться на фибрине.

Помимо указанных выше тромбоцитопатий, есть ряд других, не вполне идентифицированных, форм с нарушением всех основных агрегационных функций без существенного ослабления «реакции освобождения» плотных гранул и их компонентов. В отечественной литературе получило признание предложенное нами [Баркаган З. С., 1974] обозначение этих форм как «дизагрегационных тромбоцитопатий развернутого типа».

Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии без нарушения «реакции освобождения»

Парциальная дизагрегационная тромбоцитопатия с изолированным нарушением коллаген-агрегации. Заболевание впервые описано в 1967 г. Hirsch и соавт., после чего о нем появился ряд дополнительных сообщений [Баркаган З. С. и др., 1975; Papaannis et al., 1971]. Дисфункция тромбоцитов характеризуется отсутствием агрегации при контакте с коллагеном и вытяжками из соединительной ткани, нарушением адгезии кровяных пластинок к коллагеновым волокнам. АДФ-, адреналин-, тромбин- и ристоцетин-агрегация нормальны, «реакция освобождения» не нарушена, патологии свертывающей системы крови не выявляется. Морфологически тромбоциты не изменены, их дисфункция не устраняется добавлением нормальной плазмы и антигемофильной плазмы, чем данное заболевание отличается от легкой формы болезни Виллебранда и синдрома Бернара — Сулье. Наследуется заболевание, вероятно, аутосомно-доминантно.

Болезнь проявляется кровоточивостью с раннего детского возраста; наиболее часты петехии и пятнистые кровоизлияния на коже, синяки, появляющиеся спонтанно или при самой легкой травме (трение одежды, мытье в бане и т. д.), геморрагии в слизистые оболочки, десневые, носовые и маточные кровотечения. Возможны желудочно-кишечные кровотечения, а также геморрагии при операциях (тонзиллэктомия), в родах. Выраженность геморрагического синдрома очень различная. Время кровотечения по Дьюку, Айви или Борхгревинку—Ваалеру часто удлинено.

Аномалия Мея—Хегглина — редкая аутосомно-доминантно наследуемая аномалия тромбоцитов. Они имеют гигантские размеры — большинство более 6—7 мкм в диаметре (внешне сходны с тромбоцитами при аномалии Бернара—Сулье, см. ниже). В цитоплазме лейкоцитов есть базофильные глыбчатые включения — тельца Деле. У большинства больных бывает постоянная или перемежающаяся тромбоцитопения (чаще легкая или умеренная, но в отдельных случаях доходящая до $8-10 \cdot 10^9/\text{л}$). Геморрагические явления отмечаются не у всех больных [Hegglin, 1945; Rebuck et al., 1961; Gausin et al., 1969; Leckner et al., 1969; Goudemand, Parquet-Gernez, 1973, и др.]. Тромбоцитопения связана с недостаточной продукцией кровяных пластинок в костном мозге и, как предполагается, с нарушением фрагментации мегакариоцитов [Gedwin, Ginsburg, 1974].

Дисфункция тромбоцитов может проявляться снижением коллаген-агрегации (не у всех больных), при значительной тромбоцитопении — нарушением ретракции кровяного сгустка и ретенции кровяных пластинок на стеклянных фильтрах. АДФ-, адреналин- и тромбин-агрегация, «реакция освобождения», активность фактора 3 остаются нормальными. Время кровотечения нормальное или удлиняется (чаще при тромбоцитопении), ристоцетин-агрегация тромбоцитов всегда нормальна.

Таким образом, аномалию Мея—Хегглина диагностируют на основании тромбоцитопении и гигантских тромбоцитов: аномалии гранулоцитов (тельца Деле), доминантного наследования гематологических дефектов, частого, но не строго обязательного нарушения коллаген-агрегации кровяных пластинок при сохранении нормальных показателей других видов агрегации и «реакции освобождения». Следует лишь учесть, что периодически наступающая у части больных выраженная тромбоцитопения может вести к более разнообразным сдвигам тромбоцитарных тестов. Однако они нормализуются, если исследование повторяется с искусственно сконцентрированными тромбоцитами больного или в периоды спонтанного повышения количества кровяных пластинок до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и более.

Геморрагический синдром при аномалии Мея—Хегглина в большинстве случаев слабо выражен или отсутствует. Он больше коррелирует с тромбоцитопенией, а не с дисфункцией кровяных пластинок. Прогноз благоприятен.

Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии с изолированным нарушением АДФ- и (или) тромбин-агрегации (без нарушения «реакции освобождения»). Мы наблюдали 5 больных (из 3 семей) с изолированным нарушением АДФ- и тромбин-агрегации при нормальных показателях коллаген-агрегации и «реакции освобождения». Т. Х. Иванова (1975) дополнительно обнаружила еще несколько больных с таким же наследственным дефектом функции тромбоцитов. Наследование болезни аутосомное, ею страдают лица обоего пола и наследуют ее как от матерей, так и от отцов. В клинической картине преобладают носовые кровотечения, подчас весьма упорные и обильные, петехиальные высыпания и появление синяков на коже.

У одного больного мы наблюдали нарушение только АДФ-агрегации (она отсутствовала при добавлении как обычных, так и очень больших

доз АДФ) и еще у одной больной — изолированное нарушение тромбин-агрегации.

Во всех упомянутых случаях содержание тромбоцитов в крови было нормальным, не было существенных нарушений размера и морфологии этих клеток, признаков синдрома (болезни) Бернара—Сулье, при котором также нарушено взаимодействие тромбоцитов с тромбином, но есть весьма отчетливые другие нарушения.

Аномалия тромбоцитов Пирсона—Стоба, выявленная в 2 семьях Sanderson и соавт. (1973), также сопровождается изолированным нарушением АДФ-агрегации. Особенностью данного вида патологии является то, что тромбоциты слабо реагируют на высокие концентрации АДФ (вызывающие в норме быструю и необратимую агрегацию), а их реакция на малые дозы АДФ остается нормальной. Показатели коллаген-агрегации, «реакции освобождения» и коагуляционной активности тромбоцитов не нарушаются.

Аномалия наследуется по аутосомно-доминантному типу. Легкая кровоточивость имела лишь у 2 из 8 выявленных больных.

Нарушение АДФ-агрегации при врожденной (наследственной) афибриногенемии было выявлено и детально изучено Gugler, Lüscher (1965) и Inceman и соавт. (1966), а затем другими авторами. Этот вид патологии интересен тем, что вскрывает одну из сторон взаимодействия коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза. При врожденной афибриногенемии резко ослаблены только АДФ-агрегация и ретенция тромбоцитов на стеклянных фильтрах, причем это нарушение целиком обусловлено отсутствием в плазме и на поверхности кровяных пластинок фибриногена. Добавление к плазме больных очень малых количеств этого белка, как и внутривенные введения фибриногена, немедленно устраняют дисфункцию тромбоцитов, причем их функция часто нормализуется уже при 0,2—0,4 г/л (20—40 мг%) фибриногена.

Несмотря на двойной дефект в системе гемостаза, кровоточивость при врожденной афибриногенемии выражена весьма слабо.

Дизагрегационные тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения»

К этой важной группе наследственных дизагрегационных тромбоцитопатий относится ряд заболеваний и синдромов с отсутствием или очень резким ослаблением дегрануляции тромбоцитов и «реакции освобождения» внутрипластиночных факторов в процессе взаимодействия кровяных пластинок с агрегирующими агентами — коллагеном, малыми дозами АДФ и адреналином. Коллаген-агрегация при указанных формах патологии вообще не выявляется, а реакция тромбоцитов на малые дозы АДФ и на адреналин характеризуется чаще отсутствием на агреграммах «второй волны», обусловленной освобождением из кровяных пластинок собственных агрегирующих агентов (АДФ, адреналин, серотонин). Не получив этого дополнительного стимула, тромбоциты часто подвергаются быстрой и ранней дизагрегации, и кривая агреграммы круто снижается (рис. 171). В наиболее тяжелых случаях АДФ- и адреналин-агрегация могут вообще не регистрироваться.

Таким образом, данной форме патологии тромбоцитов свойственны отсутствие коллаген-агрегации, «второй волны» агрегации и часто ранняя дизагрегация при воздействии адреналином и малыми дозами АДФ, выраженное снижение реакции тромбоцитов на все эти агрегирующие агенты. При этом тромбин-агрегация, ристоцетин-агрегация и ретракция кровяного

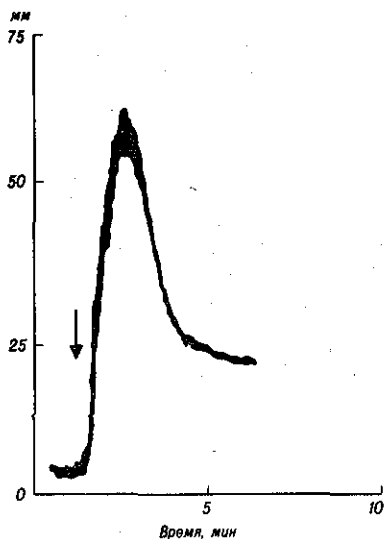


Рис. 171. Отсутствие второй волны агрегации и ранняя дезагрегация у больной тромбоцитопатией с нарушением реакции освобождения.

Запись проводилась при стимуляции процесса (стрелка) большими дозами АДФ. Сравнить с агрегацией нормальных тромбоцитов (рис. 168).

стутка не нарушаются, а доступность (освобождение) фактора 3 тромбоцитов либо не меняется, либо умеренно снижается.

Нарушение «реакции освобождения» плотных гранул и их компонентов можно также определить по отсутствию нарастания концентрации в плазме серотонина, АДФ и фактора 4 после стимуляции процесса агрегации коллагеном, адреналином или малыми дозами АДФ (маркером может быть любое из указанных выше веществ), отсутствию феномена потери плотных гранул (дегрануляция тромбоцитов) при указанной стимуляции, что регистрируется электронно-микроскопическим исследованием тромбоцитов до и после стимуляции.

В последнее время начали различать 2 варианта пареза «реакции освобождения». При первом (более тяжелом) тромбоциты под влиянием коллагена или адреналина не только не агрегируют, но и не подвергаются внутренней перестройке — не образуют псевдоподий, не централизуют гранул. При втором варианте эти клетки набухают, формируют отростки, централизуют гранuloмер и даже собираются в недолговечные микроагрегаты, но вся эта начальная перестройка

ка не завершается ни «реакцией освобождения», ни полноценной агрегацией [Weiss, Ames, 1973; Cheshey et al., 1977, и др.]. Пока не ясно, отражают ли эти варианты разные формы патологии тромбоцитов или зависят от различной тяжести одних и тех же нарушений.

Первые описания наследственных тромбоцитопатий, обусловленных парезом «реакции освобождения», независимо друг от друга привели Hardisty, Hutton [1967] и Weiss (1967). В этих работах четко представлены основные критерии диагностики рассматриваемых нарушений гемостаза, в результате чего их распознавание стало общедоступным (хотя еще некоторое время не совсем дифференцировались «нарушения освобождения» и «болезни накопления»). В последующие годы в литературе появилось большое число сообщений о таких тромбоцитопатиях, причем отдельные авторы наблюдали многие десятки и даже сотни больных. Эти данные не оставляют сомнения в том, что тромбоцитопатии, обусловленные нарушениями «реакции освобождения», принадлежат к числу наиболее массовых и повсеместно распространенных геморрагических диатезов и с ними связана большая часть «необъяснимых» форм кровоточивости — от легкого появления петехий и экстрavasатов до упорных десневых, носовых и маточных кровотечений.

Однако диагностика наследственных нарушений «реакции освобождения» (они передаются по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу) требует тщательного исключения многочисленных приобретенных форм такой же патологии, в первую очередь обусловленных

лекарственными средствами (салицилаты, бруфен, бутозолидоны, ингибиторы МАО, карбенициллин, большие дозы пенициллина и др.). Выраженность и продолжительность действия этих лекарств на функцию тромбоцитов неодинаковы, что нужно учитывать при дифференциальной диагностике. Так, например, ацетилсалициловая кислота блокирует «реакцию освобождения» необратимо, в связи с чем эффект ее однократного приема сохраняется от $3\frac{1}{2}$ до 6 дней, т. е. до того момента, когда в кровотоке уже значительная часть поврежденных тромбоцитов заменится новыми [Ясиновский М. А. и др., 1975]. Приблизительно таковы же последствия приема индометацина, но нарушения, вызванные карбенициллином, устраняются еще позже — через 10—12 дней [Brown et al., 1974]. Это заставляет предположить, что указанный антибиотик повреждает не только циркулирующие тромбоциты, но и мегакариocyты.

Наследственные тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения» неоднородны по патогенезу. Об этом говорит биохимическое исследование тромбоцитов, выявляющее у разных групп больных неоднотипные изменения в составе ферментов, особенно по активности аденилат-циклазы и повышению в оболочках клеток цАМФ, синтеза простагландинов, активности фактора 3, а также разное сочетание всех этих нарушений с другими генетическими дефектами, в первую очередь с альбинизмом. Однако пока полная идентификация всех этих заболеваний и синдромов не проведена, и клиника не располагает доступными и надежными методами их дифференцировки. В современных классификациях и обзорах они представлены в одной общей группе и именуются не заболеваниями, а синдромами [Weiss, 1975; Arkel, 1976; Sack, 1976, и др.]. В диагнозе все же желательно отражать дополнительные «качественные» характеристики заболевания — тип наследования, снижение активности фактора 3, наличие или отсутствие альбинизма и других врожденных аномалий.

Клинически все тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения» протекают однотипно и сопровождаются более или менее выраженной микроциркуляторной кровотоочивостью. Преобладают легкие (около 40%) и латентные (более 20%) формы заболевания; часты мало- и моносимптомные варианты с геморрагиями 1—2 локализаций.

Болезни и синдромы недостаточного пула накопления или хранения

В эту группу включаются наследственные дизагрегационные тромбоцитопатии, при которых дисфункция кровяных пластинок обусловлена их неспособностью накапливать, а следовательно, и выделять при осуществлении гемостаза АТФ, плотные гранулы I и II типа, серотонин, адреналин, фактор 4 и другие вещества. Поскольку все эти вещества хранятся в цитоплазматических гранулах и секретируются вместе с ними (т. е. в процессе дегрануляции), то при болезнях «недостаточного накопления» с помощью электронной микроскопии выявляется резкое уменьшение числа или даже полное отсутствие в цитоплазме тромбоцитов плотных гранул I и II типа. Указанные формы патологии иногда обозначаются как болезни (синдромы) отсутствия гранул.

Болезни недостаточного накопления начали распознаваться недавно и не все они достаточно идентифицированы. Тем не менее ясно, что они широко распространены, разнообразны и в совокупности составляют значительную часть всех известных тромбоцитопатий.

В настоящее время можно выделить следующие группы и формы рассматриваемых тромбоцитопатий.

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах плотных телес I типа и их компонентов (АДФ, серотонина, адреналина и др.). Нарушения

тромбоцитарного гемостаза при этих формах аналогичны регистрируемым при неполноценной «реакции освобождения» (см. выше); отсутствует коллаген-агрегация, отсутствует или резко снижена АДФ- и адреналин-агрегация (нет второй волны, возможна быстрая ранняя дезагрегация), часто снижена и тромбоин-агрегация, поскольку она частично опосредована через реакцию освобождения АДФ. Аггезия тромбоцитов к коллагеновым волокнам у одних больных снижена, у других нормальна, но в обоих случаях вслед за этим из-за отсутствия «реакции освобождения» полноценная агрегация не развивается [Baumgartner et al., 1977]. Активность фактора 3 тромбоцитов у многих больных снижена, но у части остается нормальной. Ристоцетин-агрегация не нарушается, ретракция кровяного сгустка у части больных снижена, но у большинства нормальна.

Главными признаками, позволяющими отличить болезни «нарушенного накопления» от нарушений «реакции освобождения», являются следующие: при болезнях нарушенного накопления в тромбоцитах резко уменьшено содержание АДФ, серотонина и адреналина, что можно установить при определении этих веществ в лизатах кровяных пластинок (при их разрушении повторным замораживанием и оттаиванием или ультразвуком); при нарушениях «реакции освобождения» содержание перечисленных веществ в лизатах клеток остается нормальным. При болезнях нарушенного накопления резко уменьшено содержание в тромбоцитах телец высокой плотности, тогда как при всех других тромбоцитопатиях этого нет (устанавливается только при исследовании методом электронной микроскопии).

Принято выделять две основные группы болезней нарушенного накопления: без альбинизма и с альбинизмом.

Формы без альбинизма включают несколько разновидностей, при которых нарушение агрегационной функции кровяных пластинок сочетается со сниженным содержанием в этих клетках АДФ, АДФ, серотонина, адреналина, а также с отчетливым снижением количества телец высокой плотности и ненормальностями ультраструктуры этих оргanelл. При этой форме патологии тромбоцитов часто выявляется легкая или умеренная тромбоцитопения с почти полным отсутствием в крови тяжелой популяции кровяных пластинок. По-видимому, к этой подгруппе относится большая часть ранее описывавшихся «тромбоцитопатических тромбоцитопений» [Quick, Hussey, 1963].

При рассматриваемых формах часто снижены свертывающая активность тромбоцитов и уровень фактора 3, из-за чего в прошлом, когда детально не исследовали функцию и ультраструктуру кровяных пластинок, они ошибочно трактовались как тромбопатия Юргенса.

Libanska и соавт. (1975) обращают внимание на то, что при болезнях нарушенного накопления содержание в миелограмме мегакариоцитов остается нормальным, но существенно нарушены ультраструктура этих клеток и процесс отшнуровки от них тромбоцитов. В мегакариоцитах авторы обнаружили нарушение созревания гранул, задержку развития эндоплазматических мембран, аномальное распределение гликогена, малое количество пузырьков в аппарате Гольджи. В некоторых случаях болезни нарушенного накопления сочетаются с накоплением в тромбоцитах серого пигмента, выявляемого при окраске мазков по Райту. Это так называемый синдром серых тромбоцитов.

Для большинства рассматриваемых форм характерно аутосомно-доминантное наследование, причем связанное с группой крови 0.

Геморрагический синдром при болезнях нарушенного накопления такой же, как и при синдромах с нарушением «реакции освобождения». Он несколько более выражен при сопутствующей тромбоцитопении.

Формы с альбинизмом. Из этой группы раньше всего был выяв-

и наиболее изучен — синдром Хержманского — Пудлака [Heřmanský, Pudlak, 1959] — сочетание геморрагического диатеза на почве нарушения накопления плотных гранул со сложным генетически обусловленным нарушением пигментного обмена (альбинизм) и накоплением в кровеносных клетках костного мозга цериодоподобного пигмента. Как и при других болезнях нарушенного накопления, дисфункция тромбоцитов при этом синдроме проявляется нарушением различных видов агрегации, низким накоплением в этих клетках АТФ, АДФ, серотонина, почти полным отсутствием гранул высокой плотности. Активность фактора 3 может быть как нормальной, так и умеренно сниженной. Количество тромбоцитов остается, как правило, нормальным, ретракция кровяного сгустка не снижается.

Время кровотечения, как и при всех других тромбоцитопатиях, часто бывает удлинённым.

Наследуется синдром Хержманского — Пудлака аутосомно-доминантно; связь дисфункции тромбоцитов с альбинизмом указывает на их генетическую общность или сцепленность генов, мутация которых определяет эти нарушения.

Кровоточивость при рассматриваемом синдроме обычно умеренно выражена и не представляет серьезной опасности.

Пока не ясно, все ли описанные в литературе формы болезней нарушенного накопления с альбинизмом представляют одно и то же заболевание (или один и тот же синдром). Однако синдром Хержманского — Пудлака наблюдается и у лиц без альбинизма, в семьях с этим синдромом кровоточивость и дисфункция тромбоцитов иногда выявляется и у не альбиносов.

Следовательно, к болезням нарушенного накопления без альбинизма нужно отнести лишь такие случаи, при которых альбинизма нет ни у самого больного, ни у всех его родственников.

Имеются и некоторые другие различия между болезнями накопления у альбиносов и не альбиносов. Тромбоцитопения встречается очень редко у альбиносов и гораздо чаще у не альбиносов. В тромбоцитах альбиносов гораздо меньше гранул высокой плотности (почти полностью отсутствуют) и серотонина, у них резко снижен уровень пероксидазы липидов в тромбоцитах (в 4–10 раз ниже нормы). У больных не альбиносов он нормальный. Бывает отложение патологического пигмента в клетках костного мозга больных альбиносов [Weiss et al., 1974; Heřmanský et al., 1975, и др.].

Все это позволяет считать эти формы болезней нарушенного накопления разными заболеваниями.

К редко встречающимся генетически обусловленным формам относится синдром нарушения хранения плотных гранул с тромбоцитопенией и отсутствием лучевой кости, или так называемый T A P - с и н д р о м, при котором также иногда наблюдается альбинизм [Day, Holmsen, 1972; Sultan et al., 1973, и др.].

Синдром Чедиака — Хигаси — сложное генетически обусловленное заболевание, при котором кровоточивость и дисфункция тромбоцитов сочетаются с резко сниженной резистентностью к инфекциям, патологией лейкоцитов, диспигментацией кожи и глазным альбинизмом (депигментация радужки). Заболевание впервые описали Chediak в 1952 г. и Higashi в 1954 г. как аутосомно-рецессивно наследуемую семейную аномалию гранулоцитов и тромбоцитов. Характерны нейтропения с присутствием в гранулоцитах гигантских азурофильных гранулаций (аномальных лизосом), деформация и малые размеры ядер клеток. Хемотаксис и фагоцитарная активность гранулоцитов резко снижены. Из-за недостаточности неспецифического иммунитета отмечается высокая чувствительность к инфекциям — постоянно рецидивируют отиты, легочные заболевания, тонзиллиты, гнойничковые поражения кожи и т. д. Часто выявляются распространенное увеличение подкож-

ных лимфатических узлов и гепатоспленомегалия. Нередко наблюдается гипохромная анемия. Пигментация кожи лица, туловища и конечностей неравномерная из-за неправильного распределения меланоцитов, радужка прозрачна, с красноватым оттенком, часты хориоретиниты, фотофобия, нистагм.

Исследование тромбоцитов выявляет нарушение хранения и освобождения АТФ, АДФ, серотонина, малое содержание в кровяных пластинках плотных гранул, нарушение агрегации под влиянием коллагена, АДФ и адреналина [Meyers et al., 1974; Boxer et al., 1977].

Геморрагический синдром проявляется петехиями, экхимозами и носовыми кровотечениями, но на поздних стадиях болезни возможны профузные желудочно-кишечные кровотечения [Padgett, 1968].

Прогноз неблагоприятен; больные умирают в возрасте до 10 лет от инфекционных заболеваний (пневмония, менингоэнцефалит, кишечные инфекции), осложненных геморрагиями и анемией. Витаминотерапия и γ -глобулины малоэффективны.

Помимо перечисленных выше форм патологии, дефицит плотных гранул служит составной частью более сложных тромбоцитарных нарушений при синдромах Вискотта—Олдрича, Элерса—Данло, а также при некоторых других пока недостаточно ясно очерченных тромбоцитопатиях.

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах плотных телец II (белкового) типа. Первое упоминание о геморрагическом диатезе, обусловленном нарушением не только АДФ, но и фактора 4 (антигепаринового фактора) тромбоцитов встречается в работе Kubisz (1974). У наблюдавшегося автором больного имелся выраженный геморрагический диатез (крововизлияния в кожу туловища и конечностей, носовые и десневые кровотечения, удлинение времени капиллярного кровотечения) на фоне патологии тромбоцитов — отсутствия их адгезии к коллагену, снижения АДФ-агрегации и дефицита в этих клетках АДФ и фактора 4. На основании этих данных автор предположил, что фактор 4 хранится в плотных гранулах, хотя в то время было еще не известно существование двух типов плотных гранул — белковых, содержащих АТФ, АДФ, серотонин и т. д., и белковых, в составе которых обнаружены фактор 4, его белковый носитель и другие белки.

В 1977 г. впервые было представлено хорошо документированное описание тромбоцитопатии, обусловленной дефицитом белковых гранул. У больного выявлены уменьшение этих гранул в цитоплазме кровяных пластинок и одновременно нарушение хранения в них ряда специфических белков — компонентов этих гранул — фактора 4, β -тромбоглобулина, ростового фактора [Weiss et al., 1977]. Уровень кислых гидролаз в тромбоцитах больного был нормальным, что свидетельствует об отсутствии дефицита ферментных гранул (лизосом).

Формы с нарушением хранения кислых гидролаз. Нам неизвестны самостоятельные формы патологии тромбоцитов с изолированным дефицитом лизосом и содержащихся в них кислых гидролаз, но нарушение их освобождения в процессе агрегации зарегистрировано при ряде болезней накопления [Chapek et al., 1973; Holmsen et al., 1975; Weiss, 1975 и др.].

ТРОМБОЦИТОПАТИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ АДГЕЗИВНОСТИ И РИСТОЦЕТИН-АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Наследственные формы плазменного генеза. В эту группу геморрагических диатезов входят различные варианты болезни Виллебранда и синдром Виллебранда — Юргенса. Для них характерны сложные нарушения в различных звеньях системы гемостаза, причем дисфункции

тромбоцитов вторичная и обусловлена плазменным дефектом — дефицитом белкового комплекса фактор Виллебранда — фактор VIII (ФВ—VIII), без которого нарушаются адгезивные свойства тромбоцитов, их ретенция на стекле, агрегация этих клеток под влиянием ристоцетина (ристомидина). На поверхности тромбоцитов этот комплекс фиксируется путем соединения со специальным рецептором — реактивной группой легко растворимого мембранного гликопротеина (молекулярная масса около 145 000), который, вероятно, идентичен ранее описанному гликокалицину [Okumura, Jamieson, 1976; Solum et al., 1977].

Поскольку в основе болезни Виллебранда лежит дефицит антигемофилического белкового комплекса, ее подробная характеристика приведена вслед за описанием гемофилии. Здесь мы представляем краткую сводку данных об основных проявлениях дисфункции тромбоцитов при этом заболевании.

Выраженное удлинение времени кровотечения (при исследовании по Дьюку, Айви или Борхгревинку — Ваалеру) сочетается при болезни Виллебранда со снижением адгезивности тромбоцитов к стеклу и к коллагеновым шлопкам, нарушением их ристомицин-агрегации [Баркаган З. С. и др., 1975; Федорова З. Д. и др., 1975; Salzman, 1963; Weiss et al., 1973; Tshopp et al., 1977, и др.].

Все перечисленные нарушения функции тромбоцитов устраняются *in vitro* и *in vivo* нормальной бестромбоцитарной плазмой и концентратами фактора VIII. Отмытые тромбоциты здоровых людей не агрегируют под влиянием ристоцетина, если их поместить в плазму больного с тяжелой формой болезни Виллебранда. По выраженности этого нарушения судят о том, насколько снижена концентрация фактора Виллебранда в плазме обследуемого больного.

В целом приведенные данные говорят о зависимости дисфункции тромбоцитов при болезни Виллебранда от дефицита плазменного белка, связанного с фактором VIII.

У здоровых людей антиген этого белка (фактора Виллебранда) обнаруживается как в клетках эндотелия, так и в тромбоцитах, причем внутриклеточно он не ассоциируется с коагулянтной частью комплекса фактор Виллебранда — фактор VIII. При болезни Виллебранда содержание этого антигена резко снижено не только в плазме и на оболочках тромбоцитов, но и внутри клеток.

АДФ-, коллаген-, адреналин- и тромбин-агрегация, а также «реакция освобождения» при болезни Виллебранда не подвержены закономерным нарушениям и чаще всего остаются нормальными.

Размеры, масса и ультраструктура тромбоцитов при болезни Виллебранда не нарушаются.

При синдроме Виллебранда—Юргенса дополнительно к перечисленным выше патологическим сдвигам выявляется значительное снижение прокоагулянтной активности кровяных пластинок (недостаточность фактора 3), не устраняемая нормальной плазмой.

Наследственные формы тромбоцитарного генеза. Единственное известное пока заболевание этой подгруппы — геморрагическая тромбоцитодистрофия, или макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье [Bernard, Soulier, 1948; Bernard et al., 1957]. Встречается это заболевание сравнительно редко, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причиной геморрагического диатеза служит первичная аномалия мегакариоцитов и тромбоцитов, проявляющаяся следующими признаками: гигантским размером тромбоцитов, достигающих в диаметре 6—8 мкм (в среднем около 4,5—5 мкм), умеренной тромбоцитопенией, отсутствием в цитоплазматической мембране мегакариоцитов и тромбо-

цитов гликопротеина I, взаимодействующего с комплексом фактор Виллебранда — фактор VIII, некоторыми другими плазменными факторам свертывания (V и IX) и ристоцетином [Howard et al., 1973; Caen et al., 1976; Solum et al., 1977]. Кроме того, снижены электрический заряд и содержание сиаловых кислот в оболочках тромбоцитов, нарушена адгезия этих клеток к коллагену и стеклу [Grottum, Solum, 1969].

Существуют ультраструктурные нарушения в системе мембранных каналов и микротрубочек при нормальном содержании на единицу массы клеток или даже несколько повышенном количестве в них всех видов гранул и их компонентов (АТФ, АДФ, серотонина и др.), а также нормальном их выделении из тромбоцитов в процессе агрегации [Bernard et al., 1974]. Продолжительность жизни тромбоцитов несколько укорочена, из-за чего нередко наблюдается умеренная тромбоцитопения [Niewiarowski et al., 1969]. Цитохимические и ультраструктурные изменения мегакариоцитов отражают нарушение метаболизма РНК, гликогена, гликолитических ферментов [Kass et al., 1977].

К л и н и к а. Кровоточивость синячкового типа от сравнительно легкой и латентной до тяжелой и даже фатальной [Bernard et al., 1974, и др.]. Эти различия никак не коррелируют с наличием или отсутствием тромбоцитопении и ее выраженностью (количество тромбоцитов в крови редко бывает ниже $100 \times 10^9/\text{л}$), но зависят от содержания аномальных (гигантских) кровяных пластинок: чем их процент больше, тем тяжелее и потенциально опаснее геморрагический диатез.

При тяжелых формах болезни кровоточивость часто возникает уже при рождении и в раннем детском возрасте (множественные кровоизлияния в кожу, носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения, геморагии в оболочки и ткань мозга). При формах средней тяжести геморрагические явления возникают позже, они легче, но менструальные кровотечения, особенно ювенильные, могут быть настолько обильными и трудно поддающимися лечению, что по жизненным показаниям приходится прибегать к экстирпации матки.

При легких формах болезни геморрагические явления еще менее выражены и нередко имеют лишь одну локализацию. Тем не менее даже при таких легких формах периодически возникают обильные кровотечения. Серьезную проблему представляют, в частности, ювенильные меноррагии и кровотечения в родах.

Диагноз устанавливают по наличию в крови мегатромбоцитов, резко сниженной адгезивности тромбоцитов к стеклу и к соединительной ткани при нормальных показателях АДФ-, адреналин- коллаген- и тромбин-агрегации и нормальной «реакции освобождения» внутрипластиночных факторов, отсутствию или резкому ослаблению ристоцетин (ристомин) -агрегации кровяных пластинок, не устраняющемуся добавлением нормальной бестромбоцитарной плазмы или концентратов фактора VIII, резкому нарушению агрегации тромбоцитов под влиянием фактора VIII или содержащего этот фактор бычьего фибриногена (неочищенного).

Дифференцировать анемалогию Бернара—Сулье приходится прежде всего с болезнью Виллебранда, при которой обнаруживается сходная дисфункция тромбоцитов, и с аномалией Мея—Хегглина, характеризующейся гигантским размером тромбоцитов.

При болезни Виллебранда и аномалии Бернара—Сулье выявляются одноклассные нарушения ристоцетин-агрегации и адгезивности тромбоцитов, однако патогенез этих нарушений совершенно различен — при болезни Виллебранда они обусловлены дефицитом в плазме фактора Виллебранда и поэтому устраняются добавлением нормальной плазмы, а при аномалии Бернара—Сулье дефектны сами тромбоциты и они не взаимодействуют с

**Дифференциально-диагностические признаки болезни Виллебранда,
аномалии Бернара—Сулье, аномалии болезни Мея—Хегглина**

Характеристики	Болезнь Виллебранда	Аномалия Бернара—Сулье	Аномалия Мея—Хегглина
Размер тромбоцитов	Норма	Мегатромбоциты	Мегатромбоциты
Число »	»	Норма или снижено	Часто снижено
Аномалия гранулоцитов	Нет	Нет	Есть
Адгезия к стеклу	Снижена	Снижена	Норма или снижена
Адгезия к коллагену	»	»	Норма
Ристоцетин-агрегация	»	»	»
Коррекция нарушений нормальной плазмы	Есть	Нет	Нет
Уровень фактора VIII	Снижен	Норма	Норма
Антиген фактора VIII и фактор Виллебранда	»	»	»
Агрегация под влиянием бычьего фактора VIII	Норма	Снижена	»

фактором Виллебранда, так как лишены необходимых для этого рецепторов. Ненормальность тромбоцитов при аномалии Бернара—Сулье хорошо маркирована и легко распознается по гигантскому размеру этих клеток, тогда как при болезни Виллебранда размеры, масса и ультраструктура пластинок остаются нормальными.

Четко разграничиваются рассматриваемые заболевания и по агрегации тромбоцитов под влиянием бычьего фактора VIII, как известно, способного агрегировать тромбоциты человека без участия ристоцетина (фактор VIII человека таким свойством не обладает и вызывает агрегацию лишь в смеси с ристоцетином). При болезни Виллебранда бычий фактор VIII вызывает нормальную агрегацию, поскольку на кровяных пластинках имеются рецепторы, фиксирующие комплекс фактор Виллебранда — фактор VIII. При аномалии Бернара—Сулье этот вид агрегации из-за отсутствия на тромбоцитах рецепторов для указанного комплекса не регистрируется или резко ослаблен.

Начальный этап свертывания крови нарушен в той или иной степени при обоих рассматриваемых заболеваниях, что отчетливо выявляется по аутокоагуляционному тесту, каолиновому времени плазмы, тесту генерации тромбопластина и другим пробам, характеризующим внутренний механизм гемокоагуляции. При болезни Виллебранда это нарушение обусловлено в основном более или менее выраженным снижением активности фактора VIII, что сближает это заболевание по некоторым чертам с гемофилией, а при аномалии Бернара—Сулье — нарушением фиксации на тромбоцитах и замедлении активации факторов VIII, V и IX [Tobelem, 1976]. В недалеком прошлом это нарушение ошибочно трактовалось как признак дефицита тромбоцитарного фактора 3, но при специальной проверке выяснилось, что его количество в тромбоцитах и доступность при аномалии Бернара—Сулье остаются нормальными или даже повышаются. В связи с этим данная аномалия исключена из числа тромбоцитопатий, характеризующихся снижением количества или доступности фактора 3. В отличие от этого при синдроме Виллебранда—Юргенса выявляется снижение активности пластиночного

фосфолипидного фактора. Аномалия Мея—Хегглина имеет лишь одну общую с аномалией Бернара—Сулье характеристику — гигантский размер тромбоцитов. По всем остальным параметрам они отличаются друг от друга.

При оценке агрегации тромбоцитов под влиянием ристоцетина и бычьего фактора VIII следует иметь в виду, что показания этих тестов могут нарушаться под влиянием ряда внешних воздействий и вследствие диспротеинемии. Так, например, ристоцетин-агрегация ингибируется антибиотиком ванкомицином, рядом пептидов, парапротеинами, связывающими ристоцетин или блокирующими рецепторы на поверхности тромбоцитов, полианионными красками — синим Эванса и др. [Pope et al., 1975; Macfarlane, 1976; Kirby, 1977]. Эти же краски, а также гепарин, сульфат декстрана и антитела к фактору VIII ингибируют агрегацию под влиянием бычьего фактора VIII [Kirby, 1977]. Однако при аномалии Бернара—Сулье имеется четкий маркер — мегатромбоцитоз, отсутствующий при всех вторичных нарушениях ристоцетин-агрегации под влиянием бычьего фактора VIII.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ С ДЕФИЦИТОМ И СНИЖЕНИЕМ ДОСТУПНОСТИ ФАКТОРА 3 (БЕЗ СУЩЕСТВЕННОГО НАРУШЕНИЯ АДГЕЗИИ И АГРЕГАЦИИ ПЛАСТИНОК)

В прошлом, когда исследовалась свертывающая активность тромбоцитов, зависящая в основном от активности и доступности фактора 3, без детального изучения адгезивно-агрегационных свойств этих клеток, «реакции освобождения» и накопления аденин-нуклеотидов и других веществ, довольно часто диагностировали тромбопатию Юргенса или «врожденную дефицитную тромбопатию по Bowie, Owen (1968). Однако по мере выявления и детального изучения различных дизагрегационных тромбоцитопатий стало ясно, что дефицит фактора 3 и снижение коагуляционной активности тромбоцитов — один из признаков, не всегда обязательных, разных аномалий кровяных пластинок, особенно часто болезней нарушенного накопления и форм с нарушением «реакции освобождения». Вследствие этого дефицит фактора 3 распределялся между различными группами и видами тромбоцитопатий.

В литературе все же описываются отдельные случаи кровоточивости, при которых дисфункция тромбоцитов проявляется только низкой активностью фактора 3, а все другие данные нормальны. Bowie, Owen (1971) считают, что эти формы патологии тромбоцитов могут быть обусловлены либо дефицитом в мембранах кровяных пластинок фосфолипидов, формирующих активность фактора 3, либо тем, что в процессе адгезии и агрегации не происходит нормальной структурной перестройки указанных мембран, из-за чего фактор 3, имеющийся в тромбоцитах в нормальных количествах, не вступает во взаимодействие с плазменными факторами свертывания. Первые формы авторы обозначают как «дефицитные тромбопатии», а вторые — как «функциональные тромбопатии».

В описаниях тромбопатий речь идет о наследственном геморрагическом диатезе с носовыми и десневыми кровотечениями, экхимозами на коже, меноррагиями, кровотечениями после удаления зубов и т. д.

Лабораторная диагностика основывается на констатации снижения потребления протромбина, нарушения в тромбоцитарном ряде теста генерации тромбопластина, удлинении каолинового времени свертывания плазмы при нормализации всех этих показателей после добавления взвеси нормальных тромбоцитов или аналогов пластиночного фактора 3 — кефалина, эритрофосфа-

тида, гемолизата эритроцитов. Если все перечисленные выше тесты нормализуются после предварительного разрушения тромбоцитов большим ультразвуком, то ставят диагноз «функциональной тромбопатии», а если не нормализуются, то «дефицитной тромбопатии».

СЛОЖНЫЕ ДИСФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ, СОЧЕТАЮЩИЕСЯ С ДРУГИМИ ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Выше уже приводились описания ряда наследственных форм патологии тромбоцитов, генетически связанных с другими аномалиями клеток крови, иммунитета, пигментного обмена, свертывающей системы крови, скелета. К числу подобных форм дополнительно можно отнести следующие заболевания и синдромы, при которых дисфункция тромбоцитов сложна и не всегда однотипна, вследствие чего эти нарушения нельзя включить ни в одну из ранее описанных групп. Сюда же мы отнесли некоторые синдромы с недостаточно изученной дисфункцией тромбоцитов.

Синдром Вискотта—Олдрича [Wiskott, 1937; Aldrich et al., 1954] — наследственное заболевание в виде сочетания геморрагического диатеза, обусловленного тромбоцитопатией и тромбоцитопенией, белковой, иммунной неполноценности (парез синтеза иммуноглобулинов М и изогемагглютининов), повышенной восприимчивости к инфекции и раннего (в грудном возрасте) появления экземы. Наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой (заболевание передают женщины, болеют только мальчики).

Геморрагический синдром проявляется рано, может преобладать в клинической картине и быть причиной смерти больных. Характерны кровоизлияния в кожу (петехии, экхимозы, синяки), кровотечения из слизистых оболочек, в том числе обильные желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг и его оболочки [Матвеев М. П., Денисенко Г. С., 1968; Шабалов Н. П., 1975].

Кровоточивость обусловлена тромбоцитопенической тромбоцитопатией. Ее определяют тромбоцитопения, обусловленная недостаточной продукцией кровяных пластинок в костном мозге (число тромбоцитов чаще колеблется в пределах от $30 \cdot 10^9/\text{л}$ до $140 \cdot 10^9/\text{л}$, но периодически может снижаться до $10\text{—}30 \times 10^9/\text{л}$), малая величина тромбоцитов (большинство меньше $1,5 \text{ мкм}$ в диаметре), малое содержание в них плотных телец и α -гранул, недостаточное хранение в них АТФ, АДФ, серотонина и компонентов α -гранул, снижение адгезии тромбоцитов к коллагену и нарушение АДФ-, адреналин- и коллаген-агрегации, нарушение освобождения из тромбоцитов как аденин-нуклеотидов, так и фактора 4 (антигепариновый фактор), нарушение ретракции сгустка, соответствующее степени тромбоцитопении, уменьшение содержания мегакариоцитов в миелограмме и аномальность ультраструктуры этих клеток, нормальные показатели агрегации тромбоцитов при воздействии ристоцетином и бычьим фактором VIII.

Из приведенных данных видно, что дисфункция тромбоцитов при синдроме Вискотта—Олдрича наиболее близка к болезням нарушенного накопления или хранения, но включает в себя черты и других видов патологии кровяных пластинок — нарушения «реакции освобождения» и сниженной адгезивности к субэндотелию и коллагену. Нарушение хранения распространяется при этом заболевании как на плотные тельца, так и на α -гранулы. Предполагают также, что в тромбоцитах при рассматриваемом синдроме нарушен синтез простагландинов E_2 и F_2 [Kuramoto, 1975].

Прогноз неблагоприятен. Больные умирают в детском возрасте (чаще до 3 лет) вследствие кровотечений и кровоизлияний либо инфекционных заболеваний.

Кровотечения купируют трансфузиями тромбоцитной массы. Эффект преднизолона и Σ -аминокапроновой кислоты (0,2 г/кг) проблематичен, хотя они несколько ослабляют аллергические явления и в меньшей степени кровотоочивость. Спленэктомия не показана, часто осложняется гнойно-септическими процессами.

Синдром Элерса—Данлоса [Ehlers, 1899] — редкая врожденная аномалия соединительной ткани с повышенной эластичностью и растяжимостью кожи («резиновая» кожа) при одновременной ее тонкости, хрупкости и бархатистости, повышенной подвижностью суставов с легким возникновением вывихов, плохим заживлением ран (образование кальцинатов на месте травм) и появлением экхимозов, синяков и гематом при незначительной травме кожи [Юрлов В. И., 1976; Hedner, Nilsson, 1975]. Возможны и другие врожденные аномалии, особенно костные и глазные [Ангелеску В. и др., 1966; Wall et al., 1961, и др.].

Геморрагии при данном заболевании обусловлены как изменениями химического состава и физических свойств соединительной ткани, так и патологией и дисфункцией тромбоцитов. В соединительной ткани значительно уменьшено содержание коллагена и коллагеновых волокон, изменены их свойства, из-за чего вытяжки из соединительной ткани и очищенный коллаген больных вызывают слабую агрегацию тромбоцитов [Karaca et al., 1972; Hedner, Nilsson, 1975]. Неполноценность самих тромбоцитов проявляется нарушением «реакции освобождения» (по АДФ и другим компонентам плотных гранул), ослаблена или отсутствует вторая волна агрегации после воздействия адреналина и малых доз АДФ [Onel et al., 1973]. Доступность фактора 3 тромбоцитов также часто снижена.

Несмотря на все эти нарушения, кровотоочивость при синдроме Элерса—Данло выражена сравнительно слабо и обычно ограничивается синяками на месте легких ушибов. Геморрагический синдром в большинстве случаев не требует специального лечения.

Нарушения функции тромбоцитов при **цианотических врожденных пороках сердца** непостоянны, неоднородны у разных больных и, по-видимому, обусловлены не первичной патологией кровяных пластинок, а гипоксией, полиглобулией, повышенной мацерацией клеток крови в турбулентном потоке и т. д. В пользу такого предположения свидетельствует нормализация функции тромбоцитов после устранения порока сердца. Дисфункция кровяных пластинок при рассматриваемых заболеваниях чаще проявляется нарушением ретенции тромбоцитов на стеклянных фильтрах, снижением коллаген-агрегации, недостаточной активностью фактора 3, нарушением ретракции кровяного сгустка [Maurer et al., 1972; Bhargava et al., 1976, и др.].

При **гликогенозах**, обусловленных наследственным дефицитом в гепатоцитах глюкозо-6-фосфатазы, наблюдается геморрагический синдром, связанный с дисфункцией тромбоцитов — снижением их адгезивности к стеклу, а также АДФ-, коллаген- и адреналин-агрегации, появлением ранней дезагрегации, говорящей о нарушении «реакции освобождения», недостаточной коагуляционной активности этих клеток при нормальном участии в свертывании фактора 3 [Chapek et al., 1973]. Время кровотечения у больных часто удлинено, а количество тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка всегда остаются нормальными. В кровяных пластинках нет дефицита глюкозо-6-фосфатазы, в связи с чем дисфункцию этих клеток нельзя поставить в прямую связь с основной ферментной аномалией. Об этом же говорит то, что при парентеральном питании, устраняющем у больных ацидоз, гиперурикемию и другие вторичные метаболические нарушения, дисфункция тромбоцитов резко ослабляется. Обращает также на себя внимание сходство этой дисфункции с таковой при уремии.

Кровотоочивость при гликогенозах обуславливает экхимозы и синяки

на коже, кровотечения из слизистых оболочек, а также после травм, удаления зубов, аденотомии и других хирургических вмешательств.

При синдроме Дауна описано нарушение накопления в тромбоцитах и транспорта серотонина [Boullin et al., 1971], но эта аномалия кровяных пластинок без сколько-нибудь выраженной кровоточивости изучена крайне недостаточно.

Тромбоцитопатии при мезенхимальных дисплазиях сопровождаются большей неполноценностью микрососудов, чем кровяных пластинок, в связи с чем они рассматриваются более подробно в разделе о геморрагических вазопатиях. Здесь укажем, что наиболее опасны формы, при которых дисфункция тромбоцитов сочетается с телеангиэктазией и дефицитом фактора Виллебранда (нарушение синтеза в эндотелии дисплазированных сосудов). При этом заболевании, впервые описанном Quick (1967) под названием «телеангиэктазия — синдром Майнота — Виллебранда», наблюдаются крайне тяжелые, подчас смертельные кровотечения.

В настоящее время уже вскрыты основные молекулярные нарушения, лежащие в основе развития многих наследственных тромбоцитопатий. В одних случаях это аномалии мембранных гликопротеинов (тромбастения Гланцманна, эссенциальная атромбия, тромбоцитопатия Бернара — Сулье), в других — нарушения в мембранных фосфолипидах (тромбоцитопатии с дефицитом фактора 3), в третьих — нарушения в аденилат-циклической системе, дефицит циклооксигеназы, вследствие чего нарушается синтез тромбоксана и в мембране накапливается цАМФ (многие формы с нарушением «реакции освобождения»), в четвертых — нарушения в системе транспорта и накопления компонентов плотных гранул (болезни нарушенного хранения). Тем не менее классифицировать тромбоцитопатии на таком молекулярном уровне пока нельзя, поскольку маркеры многих из них не установлены, а идентификация уже известных сложна и не может быть использована в повседневной диагностической практике.

ПРИБРЕТЕННЫЕ (СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ) ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Большинство приобретенных форм патологии тромбоцитов имеет сложный генез и неоднородные функциональные нарушения. При одних и тех же заболеваниях и даже у одних и тех же больных в разные периоды болезни часто выявляется «мозаичность» лабораторных признаков — неотипичные сдвиги адгезивно-агрегационных, коагуляционных и ретрактивных свойств кровяных пластинок. Исключения составляют лишь некоторые «примитивные» лекарственные и токсические формы (например, вызываемые салицилатами), имеющие весьма четкую и стабильную функциональную маркировку, подобно наследственным аномалиям тромбоцитов.

Основным «фоновым» нарушением гемостаза при острых лейкозах и при бластном кризе хронического миелолейкоза является тромбоцитопения гипорегенераторного типа, сочетающаяся с качественной неполноценностью мегакариоцитов и тромбоцитов [Измайлова Е. Ф., 1958; Орлова Л. Д., 1961; Дульцин М. С. и др., 1965]. Первоначально это документировалось исследованием количества, морфологии, ультраструктуры, а также коагуляционной и ретрактивной функции кровяных пластинок. Позже появились данные о нарушениях их адгезивно-агрегационных и коагуляционных свойств [Лычев В. Г., 1972, 1975; Петров М. Н., Вашкипель В. К., 1974; Комиссарова Р. А., 1976; Caen et al., 1972, и др.]. При гемобластозах и бластных кризах хронического миелолейкоза отмечаются в разных сочетаниях достоверное снижение адгезивности тромбоцитов к стеклу, нарушение всех видов агрегации и нередко снижение активности

фактора 3. При этом развернутое нарушение всех видов агрегации обнаруживается у 51% больных миелобластозом и у 25% — лимфобластозом [Лычев В. Г., 1975]. У больных без кровоточивости нарушения функции тромбоцитов менее выражены и часты, чем при геморрагических проявлениях. У большинства больных дисфункция тромбоцитов — ранний симптом, возникающий задолго до развития выраженной тромбоцитопении. При развитии лейкозного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания эти нарушения резко усиливаются, но не всегда поддаются документации из-за глубокой тромбоцитопении.

Основная причина дисфункции тромбоцитов при лейкозах — аномальность мегакариоцитов, возникающая под влиянием бластного окружения. Вместе с тем Саеп и соавт. (1975) выявили в плазме больных лейкозами ингибитор агрегации тромбоцитов. Однако, по нашим данным, он обнаруживается лишь у немногих больных и не играет решающей роли в формировании нарушения тромбоцитарного гемостаза, поэтому трансфузии тромбоцитов эффективно купируют геморрагический синдром.

Геморрагический синдром, обусловленный дисфункцией тромбоцитов, при лейкозах резко усугубляется тромбоцитопенией. Особо сложную терапевтическую проблему создают профузные маточные кровотечения, быстро анемизирующие больных, и кровоизлияния в мозг и его оболочки (их иногда ошибочно принимают за нейрорлейкемию). Попытки купировать маточные кровотечения путем срыва менструального цикла большими дозами синтетических протестинов (инфекундин, местранол, бисекурин) легко трансформируют эту тромбоцитопатическую кровоточивость в тяжелый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови либо в тромботический процесс. О синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания всегда следует думать при резком усилении геморрагических явлений, возникновении больших гематом и профузных желудочно-кишечных кровотечений, внезапном резком падении числа тромбоцитов в крови, присоединении глубоких коагуляционных нарушений. В подобной ситуации укорачивается эффективность концентратов тромбоцитов, синдром усиливается как синтетическими протестинами, так и ϵ -аминокапроновой кислотой, особенно их комбинацией. При лейкозах синдром предупреждают (к сожалению, далеко не всегда эффективно) инфузиями реополиглобулина, назначением трентала и α -адреноблокаторов — дигидроэрготамина, дибенамина и др. (см. главу о ДВС-синдроме).

При миелопролиферативных заболеваниях как с полиглобулией и гипертромбоцитозом, так и без них (хронический миелолейкоз, эритремия, остеомиелофиброз, геморрагическая тромбоцитемия и др.) часты различные нарушения агрегационной функции тромбоцитов [Зайцев В. Н., 1971; Лычев В. Г., 1975; Tangum, 1971; Delobel, 1976, и др.]. При полиглобулии и тромбоцитемии (с числом тромбоцитов в крови более $1000 \cdot 10^9/\text{л}$) возможно сочетание множественных тромбозов и преходящих нарушений микроциркуляции агрегатами клеток крови с геморрагическими явлениями [Шитикова А. С., 1977; Wasserman, Gilber, 1966]. При этом развивается «синдром диссеминированной пластиночной агрегации» с частичной дезагрегацией в зоне микроциркуляции, в результате чего одни и те же тромбоциты могут повторно соединяться в агрегаты, а затем отделяться от них и продолжать самостоятельное существование [Mustard, 1975]. Boughton и соавт. (1977) подчеркивают, что при такой последовательной агрегации и дезагрегации тромбоциты становятся функционально неполноценными и слабее реагируют на повторное воздействие агрегирующих агентов.

В целом все эти данные свидетельствуют о том, что при миелопролиферативных заболеваниях возможно сосуществование различных патоген-

нетических форм дисфункции кровяных пластинок, в частности первичного внутреннего пластиночного дефекта и нарушений, обусловленных внутрисосудистой агрегацией и тромбозами, воздействием на циркулирующие тромбоциты мини-доз агрегирующих агентов и метаболитов, образующихся в зонах гипоксии, и т. д. Этим, в частности, объясняется то, что после удаления венозных тромбов и проведения тромболитической терапии, а также применения дезагрегантов (дипиридамола и др.) функция тромбоцитов у больных значительно улучшается [Boughton et al., 1977].

Собственно тромбоцитарные нарушения наиболее близки при миело-пролиферативных болезнях к наследственным тромбоцитопатиям, характеризующимся нарушением «реакции освобождения».

Можно отметить и некоторые качественные отличия дисфункции тромбоцитов при различных миелопролиферативных заболеваниях. Так, например, коллаген-агрегация чаще нарушена при остеомиелосклерозе, реже при полицитемии и совсем редко при геморрагической тромбоцитемии. Основные нарушения агрегационной функции тромбоцитов, особенно резко сниженная адреналин-агрегация, сохраняются у больных и после лечения цитостатиками.

В генезе геморрагических явлений, наблюдающихся у 7—15% больных миеломной болезнью и у 36—40% больных макроглобулинемией Вальденстрема [Perkins et al., 1970; Kyle, 1975], существенную роль играет дисфункция тромбоцитов, обусловленная в основном не самостоятельной патологией этих клеток, а «окутыванием» их макроглобулинами. Вследствие этого нарушаются как различные виды агрегации, так и участие в свертывании крови фактора 3 кровяных пластинок [Журавлев В. С., Тоцкая А. А., 1969; Rosenberg, Dintenfuss, 1965; Perkins, 1970]. К этому может присоединиться тромбоцитопения, развивающаяся раньше и чаще при макроглобулинемии Вальденстрема (по разным авторам, у 25—60% больных) и значительно реже — при миеломной болезни в ее терминальном периоде.

Выраженность дисфункции тромбоцитов и геморрагического синдрома зависит от концентрации иммуноглобулинов, их класса, изменений вязкости плазмы, наличия или отсутствия тромбоцитопении и сопутствующих нарушений гемокоагуляции. Установлено, что IgG и IgA существенно нарушают коллаген- и АДФ-агрегацию лишь при концентрациях в плазме около 50 г/л, тогда как IgM блокируют их в значительно более низких концентрациях [Penny et al., 1971; Parquet-Gernez, Kacem, 1976]. Вместе с тем IgM чаще, чем другие протеины, формируют синдром повышенной вязкости и ингибируют взаимодействие плазменных факторов свертывания. Обращают внимание и на определенное значение легких цепей иммуноглобулинов — белки, содержащие λ - и κ -цепи, чаще вызывают нарушения гемостаза, чем другие.

При «синдроме повышенной вязкости» и криоглобулинемии геморрагические явления нередко сочетаются с тромбозами, нарушениями микроциркуляции (синдром Рейно и др.), диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

Симптоматические белковые сдвиги, наблюдающиеся у части больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, нефритом, циррозом печени, гематосаркомами и другими заболеваниями, также могут сопровождаться диспротеинемической тромбоцитопатией.

Витамин В₁₂-дефицитная анемия сопровождается не только гипорегенераторной тромбоцитопенией, но и качественной ненормальностью кровяных пластинок с нарушением второй фазы агрегации (при воздействии коллагеном, АДФ и адреналином), обусловленным парезом «реакции освобождения» [Levine, 1973; Arkel, 1976]. Часто также сни-

жается ретенция тромбоцитов на стекле. Удлинение времени кровотечения может обгонять уровень тромбоцитопении. Заместительная терапия витамином В₁₂ устраняет все эти нарушения.

Геморрагический синдром, развивающийся у больных с уремией, связан с качественной неполноценностью кровяных пластинок и тромбоцитопенией [Тареев Е. М., 1972; Rabiner, 1972]. Изучение функциональных свойств тромбоцитов показало, что при этом снижаются показатели адгезивности тромбоцитов к стеклу, АДФ-, коллаген- и адреналин-агрегации, «реакция освобождения» пластиночных факторов, активность фактора 3 и ретракция кровяного сгустка Zalzman, Neri, 1966; Horowitz et al., 1970; Ballaro, Marcus, 1972]. Все эти изменения вторичны и почти полностью устраняются при эффективном гемодиализе [Lindsay et al., 1975]. Они обнаруживают четкую обратную корреляцию с концентрацией креатинина в сыворотке [Rabiner, 1972].

При заболеваниях печени, особенно сочетающихся с синдромом портальной гипертензии, наблюдается более или менее выраженная вторичная дисфункция тромбоцитов, преимущественно с нарушением коллаген- и АДФ-агрегации [Макаревич Я. А. и др., 1976; Павловский Д. П., 1976; Thomas, 1972]. Эти нарушения усиливаются и приобретают новые качественные особенности при холемии, резко выраженной желтухе и печеночной диспротеинемии, особенно сопровождающейся появлением в плазме парапротеинов.

При одновременном повышении содержания в крови фактора 4, продуктов фибринолиза и заблокированных фибрин-мономерных комплексов (положительный этаноловый тест) можно уже думать о диссеминированном внутрисосудистом свертывании, при котором еще более ингибируется функция кровяных пластинок.

Я. А. Макаревич и соавт. (1976) показали, что «фильтрация» тромбоцитов при циррозе печени и других формах портальной гипертензии происходит не только в селезенке, но и в печени. В печеночно-воротной крови авторы выявили повышение, а не снижение функции кровяных пластинок.

При синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, а также при первичной и медикаментозной активации фибринолиза закономерно развивается выраженная гиподисфункция кровяных пластинок вследствие ингибирующего влияния продуктов ферментного расщепления фибриногена/фибрина (продуктов деградации фибриногена) [Балуда В. П., 1977; Erushalmy, Zucker, 1966; Kowalski, 1968]. При диссеминированном внутрисосудистом свертывании этой ингибции предшествуют интенсивная агрегация тромбоцитов и более или менее выраженная их убыль в микросгустки, обусловленная действием вначале тромбина, а затем растворимых фибрин-мономерных комплексов, провоцирующих освобождение АДФ из кровяных пластинок [Lagrieu, 1971]. Частично или полностью полимеризованный фибрин также стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, но без «реакции освобождения» [Niewiarowski et al., 1972]. Однако затем, по мере образования больших количеств продуктов деградации фибриногена, все больше и больше угнетаются адгезия и агрегация кровяных пластинок. Вначале подавляются АДФ- и адреналин-агрегация, затем коллаген- и тромбин-агрегация, а также фиксация тромбоцитов на фибрине.

При диссеминированном внутрисосудистом свертывании нарушения агрегации тромбоцитов сочетаются с выраженными коагуляционными сдвигами и тромбоцитопенией потребления.

Массивные трансфузии крови и плазмы, а также введение больших доз концентратов факторов свертывания вызывают зна-

чительное, но переходящее (ликвидирующееся за 24—36 ч) нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов [Баркаган З. С. и др., 1971, 1974; Толочко О. И., Тарасова Н. И., 1976; Borchgrevink, 1971]. Механизмы этого нарушения пока недостаточно изучены и, по-видимому, неодинаковы при трансфузиях разных гемопрепаратов. Так, например, при введении концентратов факторов IX, X, VII и II (препарат PPSB), особенно на фоне лечения инфекциозным и другими синтетическими гормональными препаратами (мэстранол, микрофоллин и др.), дисфункция тромбоцитов возникает вследствие развивающегося диссеминированного внутрисосудистого свертывания [Баркаган З. С. и др., 1979].

При гипотиреозе, как спонтанном, так и после струмэктомии, снижается агрегационная функция тромбоцитов, у части больных с легкой кровоточивостью — петехиями, экхимозами, десневыми и носовыми кровотечениями [Edson et al., 1975] лечение тиреоидином устраняет это нарушение.

Дисфункции тромбоцитов, связанные с лекарственными и токсическими воздействиями, чрезвычайно многочисленны и разнообразны по патогенезу и далеко не все в достаточной степени изучены. Многие группы лекарственных препаратов в этом направлении не исследовались, в связи с чем фармакологическая регуляция функции тромбоцитов потребует еще многолетних усилий [Лакин К. М. и др., 1980, 1982, Балуда В. П. и др., 1980; Макаров В. А., 1981, 1982].

Лучше других изучены антиагрегатные свойства нестероидных противовоспалительных препаратов — ацетилсалициловой кислоты, пиразолоновых производных, бутозолидинов, индометацина, брufenа, вальтарена и др. Из них наиболее мощным действием обладает ацетилсалициловая кислота: уже через 2 ч после однократного ее приема в дозе от 0,65 до 2 г у многих людей с исходно нормальным гемостазом значительно удлиняется время кровотечения (положительный тест толерантности к аспирину по Квику) и снижаются адгезивность тромбоцитов к стеклу, коллаген- и АДФ- агрегация, «реакция освобождения» и вторая волна агрегации [Баркаган З. С. и др., 1969—1975; Толочко О. И. и др., 1974; Quick, 1967; Weiss et al., 1967—1970]. Это действие на тромбоциты стабильно и проходит лишь через 4—6 дней после приема препарата, т. е. тогда, когда значительная часть поврежденных ацетилсалициловой кислотой тромбоцитов сменилась вновь образовавшимися в костном мозге.

Механизм влияния ацетилсалициловой кислоты на тромбоциты сложен. Существенную роль играет, очевидно, ацетилирование оболочки клетки, поскольку салицилаты, не содержащие ацетильной группы (салицилат натрия и др.), действуют на кровяные пластинки намного слабее, чем ацетилсалициловая кислота. Дисфункция тромбоцитов связана в основном с блокадой аденилат-циклазной системы, нарушением синтеза тромбоксана и срывом реакции освобождения. Нарушаются также окислительное фосфорилирование и гликолиз, а отчасти — взаимодействие тромбоцитов со щелочной фосфатазой и плазмменными кофакторами агрегации.

Другие противовоспалительные средства — бутозолидины, индометацин, вальтарен вызывают сходные нарушения агрегации и реакции освобождения, но медленнее и при многократном приеме больших доз; их эффект устраняется быстрее, чем ацетилсалициловой кислоты [Ланкин К. М. и др., 1974; Ясиновский М. А. и др., 1975; Packham et al., 1967; Weiss, 1968, 1972].

Интенсивно ингибируют агрегацию и «реакцию освобождения» фенпрофен, хлорохин (делагил), бигумаль и их производные [Лакин К. М. и др., 1975; Zucker, Peterson, 1970; Carter et al., 1971].

Хорошо изучено также ингибирующее влияние на функцию тромбоцитов пираимидино-пиримидиновых препаратов, из которых наиболее широкое

применение получил дипиридамом (курантил). Еще более мощным действием обладает трентал.

Папаверин, интенсаин, эуфиллин также несколько ослабляют агрегацию кровяных пластинок [Люсов В. А., Белоусов Ю. Б., 1972; DeGaetano et al., 1975; Favero, Zappoli, 1976].

Существенно нарушает адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов фурсемид [Rossi, Levin, 1973], но этот эффект проявляется лишь при очень больших концентрациях препарата в плазме (1—5 мМ). Rossi, Levin (1972) показали, что нитрофурантоин в терапевтических дозах нарушает как начальную, так и вторую волну АДФ-агрегации тромбоцитов, а также коллаген- и адреналин-агрегацию.

Трициклические соединения психотропного действия — аминазин (хлорпромазин), имипрамин, амитриптилин, ряд антигистаминов действуют в основном на АДФ- и адреналин-агрегацию, блокируя ее вторую волну и «реакцию освобождения» [Лакин К. М., и др., 1975; Goldman et al., 1971; Spánková et al., 1972, и др.]. Многие из них оказывают также антисеротониновое действие и блокируют вызываемую этим амином агрегацию.

Агрегация тромбоцитов снижается при воздействии α_1 - и β -адрено-блокаторов. Эти нарушения не имеют существенного клинического значения, поскольку становятся заметными лишь при очень больших (токсических) дозах препаратов [McClure et al., 1965; Weksler et al., 1977].

Несколько ингибируют функцию тромбоцитов антисклеротические препараты клофибрат (мисклерон), производные никотиновой кислоты, а также пиридинолкарбамат (ангинин) [Люсов В. А., Белоусов Ю. Б., 1974; De-Nicola et al., 1976; Hermann, 1972, и др.].

Большие дозы пенициллина (более 20 млн ЕД/сут) вызывают не только нарушение функции тромбоцитов, но и кровоточивость; еще больше выражено это действие у полусинтетического антибиотика карбенициллина (пиопена) [Brown et al., 1974].

Противоречивы данные о влиянии антикоагулянтов на функциональные свойства тромбоцитов. По сведениям Roubal и соавт. (1972), пелентан и в меньшей степени варфарин снижает агрегацию тромбоцитов, но в очень высоких концентрациях, не допустимых при лечении больных (соответственно 750 и 3000 мкг/мл). Гепарин, по данным одних авторов, вызывает агрегацию тромбоцитов [Петрова Т. П., Павлищук С. А., 1976], а другие считают, что он ингибирует ее [Каем Г. Р., 1975, и др.]. Эти противоречия, по-видимому, обусловлены использованием различных препаратов гепарина. У некоторых людей гепарин вызывает тромбоцитопению.

Выраженным антитромботическим и антиагрегантным действием обладают декстран и некоторые другие кровезаменители [Borchgrevink, 1961; Harris et al., 1972]. АДФ-агрегация тромбоцитов снижается под влиянием средств, используемых для наркоза, — эфира, циклопропана, закиси азота, фенобарбитала [Ueda, 1971; McKenzie et al., 1972]. Мощным, но кратковременно действующим ингибитором всех основных видов агрегации кровяных пластинок является алкоголь [Haut, Cowan, 1974]. Из пищевых факторов заслуживает упоминания уксус, который действует на функцию тромбоцитов сходно с ацетилсалициловой кислотой, но более кратковременно [Баркаган З. С. и др., 1971, 1972].

Многие препараты цитостатического действия снижают адгезивно-агрегационную функцию кровяных пластинок, но при успешном лечении лейкозов наблюдается обратный эффект — улучшение этих показателей по мере ограничения опухолевого процесса и выхода больных в ремиссию [Лычев В. Г., 1974; Комиссарова Р. А., 1976].

Высокоактивными ингибиторами гемостатической функции тромбоцитов являются аденозин, цАМФ, 2-хлораденозин, простаглицлин.

Способность лекарственных средств, некоторых пищевых продуктов и токсинов изменять адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов всегда следует учитывать при обследовании больных, распознавании и дифференцировке тромбоцитопатий, предупреждении обострений геморрагического синдрома. У больных с разными нарушениями в системе гемостаза (в том числе и коагуляционными) возможно резкое усиление кровоточивости даже после однократного приема ацетилсалициловой кислоты или брүфена. Такие тяжелые обострения наблюдаются не только при тромбоцитопатиях, но и при гемофилии, болезни Виллебранда, дефиците факторов протромбинового комплекса [Баркаган З. С. и др., 1969, 1975; Ikkala et al., 1965].

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

Больные с тромбоцитопатиями подлежат диспансерному наблюдению в гематологических кабинетах. В процессе такого наблюдения и полного клинико-лабораторного обследования определяют форму тромбоцитопатии и ее связь с теми или иными заболеваниями или воздействиями. Тщательно изучают семейный анамнез, исследуют функцию и морфологию кровяных пластинок у родственников больного. Желательно обследовать и тех родственников, у которых нет кровоточивости, поскольку тромбоцитопатии бывают бессимптомными или с минимальными геморрагическими явлениями.

Особое внимание уделяют устранению воздействий, способных спровоцировать или усилить кровоточивость. Запрещается прием алкоголя; из рациона исключают все блюда, содержащие уксус и продукты домашнего консервирования, приготовленные с использованием салицилатов. Пища должна быть богата витаминами С, Р и А, последний особенно показан при частых носовых кровотечениях. Назначают эти витамины и в виде лекарственных препаратов, особенно зимой и весной. Полезно включать в рацион арахис.

При лечении сопутствующих заболеваний следует избегать назначения препаратов, нарушающих функцию тромбоцитов или свертываемость крови. Особенно опасны салицилаты, брүфен, бутозолидины, индометацин, карбенициллин, аминазин, антикоагулянты непрямого действия, фибринолитики. Гепарин можно назначать только при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Сравнительно небольшие дозы ϵ -аминокапроновой кислоты (0,2 г/кг или 6—12 г/сут для взрослого больного) значительно уменьшают кровоточивость при многих дизагрегационных тромбоцитопатиях и одновременно повышают показатели коллаген-, АДФ- и тромбин-агрегации, усиливают реакцию освобождения внутрипластиночных факторов, уменьшают время капиллярного кровотечения. Препарат наиболее эффективен при эссенциальной атромбии, парциальных дизагрегационных тромбоцитопатиях как с нормальной, так и с нарушенной «реакцией освобождения», при легкой и среднетяжелой болезни Виллебранда. Из симптоматических тромбоцитопатий ϵ -аминокапроновая кислота наиболее эффективна при посттрансфузионных формах, гипозэстрогенных маточных кровотечениях, дисфункциях кровяных пластинок лекарственного генеза, лейкозах.

Особенно заметно купирующее влияние ϵ -аминокапроновой кислоты на меноррагии (кроме наиболее тяжелых форм тромбастении Гланцманна и болезни Виллебранда), носовые кровотечения. Больным с меноррагиями назначают регулярный прием препарата с 1-го по 3—6-й день каждого менструального цикла. Подбирают минимальную дозу и наиболее короткий курс приема препарата, которые купируют меноррагии. У некоторых больных после курса лечения ϵ -аминокапроновой кислотой наступает временная аме-

норея, не требующая специального лечения, но в подобных случаях должны быть исключена беременность.

Обычно ϵ -аминокапроновую кислоту назначают внутрь, причем суточная доза делится на 6—8 приемов (первая доза может быть ударной, двойной). К внутривенным введениям препарата (по 100 мл 5—6% раствора) следует прибегать только по urgentным показаниям. При внутривенном введении трудно добиться беспрерывного действия препарата, возникают тромбозы вен, и при введении больших доз синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Гемостатический эффект ϵ -аминокапроновой кислоты объясняется ее комплексным воздействием на разные звенья системы гемостаза — функцию тромбоцитов, фибринолиз, свертывающуюся систему крови. Этим, по-видимому, объясняется уменьшение кровоточивости не только при качественных дефектах тромбоцитов, но и при их выраженном дефиците [Мазурин А. В., Плахута Т. Г., 1966; Казначеев В. П., Дзизинский А. А., 1968; Алексеев Г. И., Лещев Л. С., 1974, и др.].

В терапии тромбоцитопатий можно использовать и родственные ϵ -аминокапроновой кислоте циклические аминокислоты антифибринолитического действия — ПАМБА (парааминометилбензойная кислота), транексамовая кислота и др. Они заметно ослабляют кровоточивость микроциркуляторного типа и особенно меноррагии [Лакин К. М. и др., 1977, 1980; Rybo, 1966; Markwardt, Landmann, 1967; Vermeylen et al., 1968, и др.].

Существенно повышают адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов синтетические гормональные противозачаточные препараты — инфекундин, местранол и др. [Farbiszewski, Kurowska, 1970; Zuck et al., 1971, и др.]. Они заметно уменьшают кровоточивость при ряде первичных и симптоматических тромбоцитопатий [Баркаган З. С., 1975; Хейфец С. Н. и др., 1975]. Однако даже тогда, когда имеется глубокая тромбоцитопения или функция тромбоцитов не улучшается, синтетические контрацептивы купируют и предупреждают маточные кровотечения, что ценно при лечении мено- и метроррагий у гематологических больных [Баркаган З. С., Каминская В. М., 1976]. Они вызывают такую же структурную перестройку эндометрия, как и беременность, и менструации либо вообще сryваются, либо становятся скудными и кратковременными. Кроме того, синтетические контрацептивы стимулируют и коагуляционный гемостаз — усиливают активацию фактора VII и моста между ним и фактором Хагемана [Мазырко А. В., 1975; Stormörken, 1974; и др.], усиливают коагулянтную активность фактора 3 кровяных пластинок [Renaud, Gautheron, 1973], ингибируют наиболее мощный физиологический антикоагулянт — антитромбин III [Бишевский К. М. и др., 1976].

Во всех этих особенностях кроются и негативные стороны действия синтетических контрацептивов — их способность повышать вероятность тромбозов, провоцировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание. При тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях, обусловленных внутрисосудистым свертыванием крови или при высокой вероятности его развития, указанные препараты не следует назначать, так как они могут усилить геморрагии, в том числе маточное кровотечение [Баркаган З. С., Каминская В. М., 1976]. К таким формам относятся промиелоцитарный лейкоз, тромбоцитопатия при миелопролиферативных заболеваниях, коллагенозах, массивных трансфузиях, заболеваниях печени. Опасно совместное применение этих контрацептивов с концентратами факторов свертывания — PPSB, криопреципитатом. Мы несколько раз наблюдали при таком лечении развитие затяжного тяжелого диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Опасно совместное применение контрацептивов и ϵ -аминокапроновой кислоты. Необходима профилактика диссеминированного внутрисосу-

дистого свертывания (см. с. 290). При острых лейкозах важен дифференцированный подход: синтетические контрацептивы можно назначать лишь при отсутствии гипофибриногенемии и других выраженных коагуляционных нарушений, нормальном содержании в плазме продуктов деградации фибриногена и пластиночного фактора 4, отрицательном этаноловом тесте [3. С. Баркаган и др., 1979].

Синтетические контрацептивы назначают в первый день менструального цикла в суточной дозе от 3 до 6 таблеток, на 2—3-й день доза снижается до 2 таблеток в день, а еще через 5—6 дней — до 1 таблетки в день. Такая поддерживающая терапия продолжается до 21-го дня от начала цикла. Затем препарат отменяют до следующего менструального цикла. Курсы лечения не повторяют, если наступает временная аменорея. Часто после 2—3 курсов меноррагии прекращаются на 6—8 мес и более. Никакой поддерживающей терапии в это время проводить не следует.

В терапии тромбоцитопатий традиционно применяют АТФ (по 2 мл 1% раствора ежедневно внутримышечно в течение 3—4 нед) при одновременном назначении сульфата магния внутримышечно (по 5—10 мл 25% раствора) в течение 5—10 дней с назначением в дальнейшем тиосульфата магния внутрь (по 0,5 г 3 раза в день до еды). Такая терапия приносит некоторую пользу при парциальных дизагрегационных тромбоцитопатиях с нарушением «реакции освобождения», но почти неэффективна при развернутых формах (тромбастения Гланцмана, эссенциальная атромбия) и формах «недостаточного накопления компонентов плотных «гранул». В последние годы при тромбоцитопатиях с определенным успехом испытывается рибоксин (инозие-Ф).

Хороший гемостатический эффект как при местном применении, так и при подкожном или внутримышечном введении дает моносемикарбазон адренохрома (адроксон, хромадрен, адреноксил). Препарат стимулирует гемостатическую функцию тромбоцитов и улучшает микроциркуляторный гемостаз (способствует купированию паренхиматозных кровотечений, кровотечениям из слизистых оболочек) и в то же время не активизирует свертывание крови, не ингибирует фибринолиз. Это позволяет широко пользоваться адроксоном при любых тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях, в том числе и при формах, сопряженных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Адроксон вводят подкожно или внутримышечно по 1—2 мл 0,025% раствора 2—4 раза в сутки: курс лечения может продолжаться 1—2 нед. Препаратом орошают кровоточащую поверхность либо на нее накладывают салфетки, смоченные в растворе адроксона.

При тромбоцитопатических кровотечениях широко применяется также дицинон либо подкожно и внутримышечно, либо в таблетках внутрь.

Имеются сообщения о благоприятном влиянии на функцию тромбоцитов и лечебном эффекте при тромбоцитопатиях карбоната лития в малых дозах внутрь (по 0,1—0,15 г/сут) [Одесская Т. А. и др., 1978; Geerdink, Wessels, 1976, и др.].

Несомненно положительным влиянием при ряде тромбоцитопатий обладают антагонисты брадикинина — пиридинолкарбамат (ангинин, продектин, пармидин). При курсовом приеме их внутрь в дозе 1—3 г/сут уменьшается кровоточивость как при многих тромбоцитопатиях, так и при тромбоцитопениях (идиопатической, гипопластической, лейкозной и др.). При меноррагиях этот препарат можно сочетать с синтетическими прогестинами, при иммунных тромбоцитопениях — с глюкокортикостероидами. Эффект пиридинолкарбамата реализуется, вероятно, не столько через тромбоциты, сколько путем воздействия на микроциркуляцию и капиллярную стенку.

При болезни Виллебранда высокоэффективно синтетическое производное вазопрессина — 1-дезамино-8-Д-аргинин, при внутривенном введении вызы-

вающий нарастание активности фактора Виллебранда и коагуляционной активности фактора VIII в плазме с остановкой кровотечения [Theiss, Schmidt, 1978; Prowse et al., 1979, и др.]. Препарат вводят внутривенно в дозе 0,2—0,4 мг/кг дважды в сутки в периоды кровотечений, а также до и после хирургических вмешательств, либо закапывают в нос 4—12 капель в сутки. Его можно сочетать с криопреципитатом и ϵ -аминокапроновой кислотой (или трамексановой кислотой).

Гемотрансфузии при большинстве тромбоцитопатий не останавливают кровотечение, а чрезмерно массивные усугубляют дисфункцию тромбоцитов и способствуют развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания с тромбоцитопенией потребления.

Переливания нативной, антигемофильной плазмы и введения криопреципитата остаются основным методом заместительной патогенетической терапии при болезни Виллебранда. Они купируют кровотечения, предупреждают геморрагические осложнения при операциях. Менее понятен, но во многих случаях несомненно выражен эффект антигемофильной плазмы и криопреципитата при тромбоастении Гланцманна, эссенциальной атромбии и некоторых вторичных дисфункциях тромбоцитов.

Введения тромбоцитарной массы, полученной на сепараторе клеток крови или в процессе плазмафереза, используются лишь для ургентной помощи больным — при опасных для жизни кровотечениях, операциях, в родах, а также при формах, вызванных гемобластозами, лучевой и цитостатической терапией и других гипоплазиях костного мозга. Вводят по $4-8 \cdot 10^{11}$ клеток (4—8 доз), чем достигается временный гемостатический эффект. Частое и длительное применение таких замещений тромбоцитов не показано, так как вызывает подчас тяжелую вторичную иммунную тромбоцитопению.

Локальная остановка кровотечений обеспечивается орошением кровоточащей поверхности охлажденным до 6—8°C 5% раствором ϵ -аминокапроновой кислоты с последующей аппликацией фибриновой пленки с тромбином, нанесением на кровоточащую поверхность адроксона, наложением коллагена или вытяжки из соединительной ткани с тромбином, нанесением на место кровотечения биоклея. По возможности следует избегать тугих тампонады носа, прижиганий слизистой оболочки, выскабливаний полости матки.

При симптоматических тромбоцитопатиях применяют этиотропную и патогенетическую терапию: при афибриногемии — внутривенные введения 2—4 г фибриногена, при пернициозной анемии — инъекции витамина B₁₂, при парапротеинемиях — плазмаферез, при почечной недостаточности — гемодиализ и т. д.

НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ

В эту группу включаются все генетически обусловленные формы гипокоагуляции, обусловленные дефицитом или молекулярными аномалиями плазменных факторов свертывания крови или участвующих в свертывании компонентов калликреин-кининовой системы.

Среди заболеваний этой группы есть часто встречающиеся, о которых врач должен думать в первую очередь, редкие формы (0,2—1,5% всех коагулопатий) и крайне редкие (казуистические — сотые, тысячные и миллионные доли процента).

Статистические сводки четко показывают эту неравнозначность коагулопатий. Так, 83—90% всех наследственных нарушений свертываемости крови приходится на 2 разновидности дефицита фактора VIII — гемофилию А (70—78%) и болезнь Виллебранда (9—18%); еще 6—13% связаны

с дефицитом фактора IX (гемофилия В) [Баркаган З. С., 1976, 1980; Абдуллаев Г. М. и др., 1976; Федорова З. Д., 1977; Доклад научной группы ВОЗ № 504, 1975; Biggs, 1976; Mandalaki, 1976, и др.]. Таким образом, на дефицит только двух факторов свертывания — VIII и IX — приходится около 96—98% всех наследственных коагулопатий. Дефицит факторов VII и V регистрируется в 0,5—1,5%, фактора X — в 0,3—0,5% случаев. Неоднозначны данные о частоте дефицита фактора XI (гемофилия С) из-за неравномерности его распределения между разными этническими группами — в некоторых из них на его долю приходится до 1—3% от всех коагулопатий, а в других он почти совершенно не регистрируется. Дефицит всех остальных факторов относится к редчайшим формам (протромбин, фактор XII, фибриноген и др.).

В отечественной литературе имеются сообщения о 14 больных с дефицитом фактора VII, о 7 больных с дефицитом фактора X, о 2 больных с врожденной гипопротромбинемией и 2 больных (из одной семьи) с дефицитом фактора XIII. Дефект Хагемана (дефицит фактора XII) выявлен лишь у одного больного и недостаточно идентифицирован.

Не все нарушения в системе гемокоагуляции сопровождаются кровоточивостью: она может отсутствовать (несмотря на резко удлиненное время свертывания) или быть слабо выраженной. Тяжесть геморрагического синдрома в сопоставлении с выявленными нарушениями свертываемости крови помогает ориентироваться в этой группе заболеваний.

Ниже представлены номенклатура основных наследственных коагулопатий и сведения об их распределении по выраженности кровоточивости и коагуляционным нарушениям. В них не включены редкие, но представляющие большой интерес с генетической точки зрения смешанные формы дефицита разных плазменных факторов, среди которых преобладают комбинации VIII + V, IX + VII, II + VII и фактор Виллебранда + V (или IX).

Гемофилия А

Эта наиболее часто встречающаяся наследственная коагулопатия обусловлена дефицитом фактора VIII (антигемофильного глобулина) и является единственной среди них формой с рецессивным, сцепленным с X-хромосомой наследованием.

Разнообразие форм патологии фактора VIII отражает сложность его структуры [Baugh et al., 1974; Austen et al., 1975; Kirby, 1977; Nilsson, 1978; Mikami et al., 1981, и др.]. В крови фактор VIII циркулирует в виде протеинового комплекса с молекулярной массой около 1 500 000, состоящего из ряда однотипных субъединиц. Не подтвердились старые представления о том, что большая молекулярная масса этого комплекса связана с ассоциацией фактора VIII с фибриногеном, поскольку при врожденной афибриногенемии сохраняются гигантские размеры макромолекулы. В каждой из субъединиц комплекса (молекулярная масса около 240 000) выявляются части с коагулянтной активностью (VIIIк), активностью фактора Виллебранда (VIII:ФВ) или ристоцетин-кофакторной активностью (VIII:Ркоф), основной антиген комплекса (VIII:АГ), антиген коагулянтной части комплекса (VIII:АГк), углеводная часть и, возможно, дополнительный белковый компонент.

Автономность субъединиц фактора VIII определяется путем их хроматографического разделения. На существование этой автономности указывают разная сохранность и продолжительность жизни (период полувыведения VIIIк из кровяного русла составляет несколько часов, а VIII:ФВ и VIII:АГ — более суток), раздельное существование в эндотелиальных

Наследственные нарушения свертываемости крови

Дефицитный фактор	Название болезни
Группа I. С изолированным нарушением внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени)	
VIIIк Антигемофильный глобулин (VIII : C) » »	Гемофилия А Кофакторная гемофилия и другие ауто-сомные формы
VIII : ФВ Фактор Виллебранда	Болезнь Виллебранда
IX Плазменный компонент тромбо-пластина	Гемофилия В (болезнь Кристмасса)
XI Предшественник плазменного тром-бопластина (РТА)	Гемофилия В _{Лейден} РТА-недостаточность (гемофилия С)
XII Фактор Хагемана, фактор контакта	Дефект Хагемана
— Плазменный прекалликреин, фактор Флетчера	Дефект Флетчера
— Высокомолекулярный кининоген	Дефицит высокомолекулярного кини-ногена (дефекты Вильямса; Фитцдже-ральда, Фложак)
Группа II. С изолированным нарушением внешнего механизма формирования протромбиназной активности (при нормальных показателях активированного парциального тромбопластинового времени, тромбинового времени, аутокоагуляционного теста)	
VII Проконвертин	Гипопроконвертинемия
Группа III. С нарушением внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности (при нормальном тромбиновом времени)	
V Ас-глобулин, проакцелерин, лабиль-ный фактор	Гипоакцелеринемия (парагемофилия)
X Фактор Стюарта—Прауэра	Болезнь Стюарта—Прауэра
II Протромбин	Гипо (дис) протромбинемия
Группа IV. С нарушением конечного этапа свертывания	
I Фибриноген	А (гипо)фибриногенемия Дисфибриногенемия
Группа V. Нарушения стабилизации фибрина	
XIII Фибринстабилизирующий фактор	Дефицит фибринстабилизирующего фактора
Группа VI. Дефицит физиологических антикоагулянтов	
— Антитромбин III	Дефицит антитромбина III, тромбо-филия
— α_2 -макроглобулин	Дефицит α_2 -макроглобулина
— Белок С	Дефицит белка С

клетках, где синтезируются и содержатся только VIII : ФВ и VIII : АГ, но не VIIIк, иммунологические исследования (выявлены естественные антитела, раздельно инактивирующие VIIIк и VIII : ФВ) [Cooper, Wagner, 1974; Firkin, Howard, 1976, и др.].

В организме смонтированный комплекс фактора VIII содержится в основном в плазме и на поверхности тромбоцитов. Патология этого комп-лекса может быть связана: с дефицитом или молекулярными аномалиями

**Выраженность кровоточивости и нарушений гемокоагуляции
при дефиците разных факторов свертывания**

Кровоточивость	Коагуляционные нарушения и тесты, в которых они выявляются	Дефицитные факторы
Отсутствует	Значительные (активированное парциальное тромбопластиновое время, парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест и др.)	XII, фактор Флетчера, высокомолекулярный кининоген
Слабая (в основном при травмах и операциях)	Значительные (все тесты)	Фибриноген (при дисфибриногемиях показатели варьируют от полного отсутствия кровоточивости/или нарушений свертываемости до значительной гипокоагуляции со слабой кровоточивостью)
	Незначительные (активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест, тест генерации тромбопластина)	XI
Выраженная	Значительные (протромбиновое время)	VII
	Значительные (протромбиновое время), аутокоагуляционный тест, активированное парциальное тромбопластиновое время)	V, X, II
	Отсутствуют (имеется лишь растворимость сгустков крови в мочеvine)	XIII
Выраженная с гематомами	Значительные (активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест, тест генерации тромбопластина)	VIII, IX, фактор Виллебранда
	Значительные (протромбиновое время)	VII
	Отсутствуют (имеется лишь растворимость сгустков крови в мочеvine)	XIII

его составных частей, с нарушением способности образовывать макромолекулы, преобладанием в циркуляции низкомолекулярных фракций, что ведет к снижению активности фактора, либо с нарушением фиксации на тромбоцитах и способности VIII : ФВ/VIII : АГ аккумулироваться в этих клетках.

Изучение иммунного ингибирования компонента VIII_к выявило еще одно важное явление: были обнаружены антитела, которые блокируют не все количество VIII_к, а лишь 75% его, не влияя на остальную часть [Biggs, 1975, и др.]. Это расценивается как проявление гетерогенности фактора VIII_к — существования его части, не инактивируемой определенным классом анти-

Компонентные активности фактора VIII

Наименование компонента	Сокращенное обозначение	Функциональная характеристика
Коагулянтная часть	VIIIк [VIII : C]	Прокоагулянт с антигемофилической активностью, взаимодействующий с фактором IX, слабоантигенен
Фактор Виллебранда (ристоцетин-кофактор)	VIII:ФВ (VIII:Ркоф)	Крупномолекулярный компонент, взаимодействующий с тромбоцитами, контролирует их адгезивные свойства и время кровотечения, регулирует активность VIIIк по полимеризации в комплексах
Связанный с фактором VIII антиген	VIII:АГ	Основной антиген комплекса, тесно связанный с VIII:ФВ
Дополнительный компонент или белок-носитель	VIIIн	Не идентифицирован полностью; обеспечивает взаимное соединение частей фактора VIII, определяет степень полимеризации комплекса
Углеводная часть фактора VIII		Очень важна для проявления активности VIIIк.

тел. О гетерогенности генетического контроля за уровнем фактора VIII говорит то, что в популяции имеются лица с наследственно высоким содержанием его в плазме (150—250%) и наследственно низким (60—100%).

Н а с л е д о в а н и е. Локализующийся в X-хромосоме ген гемофилии передается от больного гемофилией всем его дочерям, в связи с чем они неизбежно становятся передатчицами заболевания, а все сыновья больного остаются здоровыми, так как получают свою единственную X-хромосому от здоровой матери. У женщин — кондукторов гемофилии половина сыновей имеет шансы родиться больными (поскольку есть равная вероятность получить от матери патологическую или нормальную X-хромосому), а половина дочерей — стать передатчицами болезни (рис. 172). Это правило неизменно подтверждается на большом материале, но не в отдельных семьях, где по воле случая иногда все сыновья болеют гемофилией или, наоборот, рождаются только здоровые мальчики.

Женщины-передатчицы кровоточивостью, как правило, не страдают, поскольку вторая нормальная X-хромосома обеспечивает синтез $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ части фактора VIII, чего в большинстве случаев достаточно для обеспечения гемостаза. Однако норма фактора VIII варьирует, как уже указывалось, в очень больших пределах (60—250%). В связи с этим у некоторых передатчиц уровень фактора VIII в плазме может составлять 11—20%, что создает угрозу кровотечений при травмах, операциях и в родах [Папаян Л. П., Безносиков Б. О., 1966; Суховеева Е. Я. и др., 1973; Kitchens et al., 1969, и др.]. Об этой опасности следует помнить при хирургических вмешательствах у матерей, сестер и особенно дочерей больных гемофилией. Перед операцией и перед родами у них следует проверять уровень фактора VIII в плазме и при показателях ниже 25% профилактически вводить криопреципитат по 7—10 ед/кг в сутки.

Выявлению носительства гена гемофилии способствует детальное изучение семейного геморрагического анамнеза у всех кровных родственников

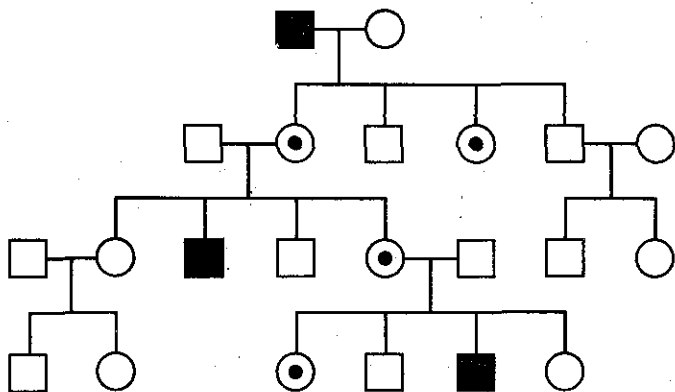


Рис. 172. Наследование гемофилии.

Кружками обозначены женщины, кружок с точкой — женщина-кондуктор; квадратами — мужчины; темный квадрат — больной гемофилией.

больного по материнской линии. Важное значение имеет определение у возможных передатчиц заболевания уровня фактора VIII в плазме и соотношения VIIIк/VIII : АГ. Уровень фактора VIII ниже 40—45% и значительное уменьшение VIIIк по сравнению с почти нормальным VIII : АГ говорят с большой долей вероятности о том, что обследуемая является кондуктором гемофилии. Только на уровень фактора VIII ориентироваться нельзя, поскольку в части популяции норма для фактора VIII составляет 150—250%. У женщин-передатчиц из таких семей уровень фактора VIII может находиться в пределах от 75 до 125%, т.е. не будет отличаться от обычной нормы. Отношение VIIIк/VIII : АГ и в такой ситуации оказывается сниженным.

Иммунологически у 90—92% больных гемофилией А в плазме не выявляется антиген фактора VIIIк, т.е. нет его аномальной молекулы (гемофилия А⁻) и лишь у 8—10% больных диагностируется гемофилия А⁺ [Denson, 1969; Biggs, 1976]. Возможно, имеются аномальные молекулы фактора VIIIк, лишенные антигенных детерминант и не взаимодействующие с антителами [Biggs, 1976].

Наследственный генез устанавливается при гемофилии А в 70—75% случаев, а при гемофилии В — в 90—91% [Bagrai et al., 1965; Kowarzyk, 1970]. Ген гемофилии А, несомненно, часто мутирует (в пересчете на X-хромосому за поколение — от 1,3 до $4,2 \cdot 10^{-5}$), поскольку число больных за много веков не уменьшилось, хотя до недавнего времени значительная часть их умирала до достижения детородного возраста, что вело к естественной убыли аномальных X-хромосом. При исследовании так называемых простых гемофилических семей, т.е. лишь с одним больным гемофилией (по вполне понятным причинам в таких семьях выше частота мутантных форм болезни), получены данные о том, что мутации при сперматогенезе в 30 раз чаще, чем при овогенезе [Biggs, Rizza, 1976], хотя не все авторы с этим согласны [Ekert, 1977].

Клиническая картина. Тяжесть геморрагических явлений при гемофилии строго коррелирует с дефицитом фактора VIII в плазме, уровень которого в отдельных гемофилических семьях генетически строго запрограммирован. Так, например, в семьях с тяжелой формой гемофилии уровень дефицитного фактора у всех больных находится в пределах от 0 до 2%, а в других семьях, с легкой формой болезни, он составляет 5—8%. Разли-

чия в показателях у одних и тех же больных в разное время, а также у разных больных из одной семьи не превышают, как правило, 2%.

Четкая зависимость частоты и тяжести геморрагий от уровня дефицитного фактора в плазме нарушается лишь посттравматическими и послеоперационными кровотечениями. Это отражено в классификации гемофилии, разработанной Biggs, Macfarlane (1966) и согласованной с научной группой ВОЗ (1975).

Связь уровня фактора VIII в плазме с тяжестью нарушений гемостаза

Уровень фактора VIII % к средней норме	Гемостаз
50—200	Нормальный
20—50	Тенденция к кровотечениям при крупных травмах
5—20	Тяжелые кровотечения при травмах и операциях, в том числе и небольших
1—5	Умеренные гемартрозы и спонтанные кровоизлияния. Сильные кровотечения после небольших повреждений и операций
0	Тяжелая гемофилия, гемартрозы, глубокие гематомы, кровоподтеки

Уровень антигемофилических факторов (VIII или IX) от 0 до 1% обуславливает крайне тяжелую форму болезни, от 1 до 2% — тяжелую, от 2 до 5% — среднетяжелую, выше 5% — легкую форму, но с опасностью тяжелых и даже смертельных кровотечений при травмах и хирургических вмешательствах у всех больных.

В клинической картине гемофилии преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы, обильные и длительные кровотечения при травмах, гематурия; реже наблюдаются другие геморрагии, в том числе и такие тяжелые и опасные, как забрюшинные гематомы, кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговые геморрагии и т. д. со следующей частотой.

Частота различных видов геморрагий при гемофилии
[Баркаган З. С., 1980]

Геморрагии	Больные, %	Геморрагии	Больные, %
Кровоизлияния в суставы	91,2	Макрогематурия	28,4
Кровоизлияния под кожу и мышцы	93,1	Желудочно-кишечные кровотечения	19,6
Наружные кровотечения при порезах и других травмах	74,5	При хирургических вмешательствах ¹	10,8
Носовые кровотечения	46,1	В брыжейку и в кишечную стенку	6,9
Кровотечения из слизистых оболочек полости рта	37,3	В головной мозг и его оболочки	5,9
Кровотечения при удалении зубов	38,2	Легочное кровотечение	3,9
		Под сухожильный шлем черепа	2,0

¹ При хирургических вмешательствах кровотечения наблюдались только при недостаточной заместительной терапии концентратами антигемофилических факторов и при наличии в крови больного циркулирующего ингибитора фактора VIII.

Прослеживается отчетливая возрастная эволюция проявлений болезни. При рождении могут наблюдаться более или менее обширные кефалогематомы, подкожные и внутрикожные кровоизлияния, поздние кровотечения из пупочного канатика. Иногда болезнь выявляется при первой внутримышечной инъекции, которая может стать причиной большой, опасной для жизни, межмышечной гематомы. Прорезывание зубов часто сопровождается не очень обильными кровотечениями.

В первые годы жизни часто бывают кровотечения из слизистой оболочки полости рта, связанные с травмой различными острыми предметами. Когда ребенок учится ходить, падения и ушибы часто сопровождаются обильными носовыми кровотечениями и гематомами на голове, кровоизлияния в глазницу, а также заглазничные гематомы могут привести к потере зрения. У ребенка, начавшего ползать, типичны кровоизлияния в области ягодиц.

Затем на первый план выступают кровоизлияния в крупные суставы конечностей. Острые гемартрозы появляются тем раньше, чем тяжелее гемофилия. Первые кровоизлияния predisполагают к повторным геморрагиям в те же суставы. У каждого больного с особым упорством и частотой поражаются кровоизлияниями 1—3 сустава. Это связано с морфологической перестройкой и вторичными воспалительными изменениями тканей сустава.

Установлено, что синовиальная оболочка является главным, а возможно, и единственным источником кровоизлияния в сустав, поскольку после тотальной синовэктомии такие кровоизлияния прекращаются и не рецидивируют [Андреев Ю. Н., 1978; Баркаган З. С., 1980; Storti et al., 1971]. Наиболее часто поражаются коленные суставы, за ними голеностопные и локтевые, а затем со значительным перепадом — лучезапястные, плечевые и тазобедренные (рис. 173). Сравнительно редко наблюдаются кровоизлияния в мелкие суставы кистей и стоп (менее 1% всех поражений) и межпозвоноквые суставы. У каждого больного в зависимости от возраста и тяжести заболевания поражаются от 1—2 до 8—12 суставов.

Клинически важно различать острые гемартрозы (первичные и рецидивирующие), хронические геморрагически-деструктивные остеоартрозы (артропатии), вторичный иммунный ревматоидный синдром как осложнение основного процесса.

Острый гемартроз — внезапное появление (часто после небольшой травмы) или резкое усиление боли в суставе. Сустав часто увеличен, кожа над ним гиперемирована и горяча на ощупь. При больших кровоизлияниях

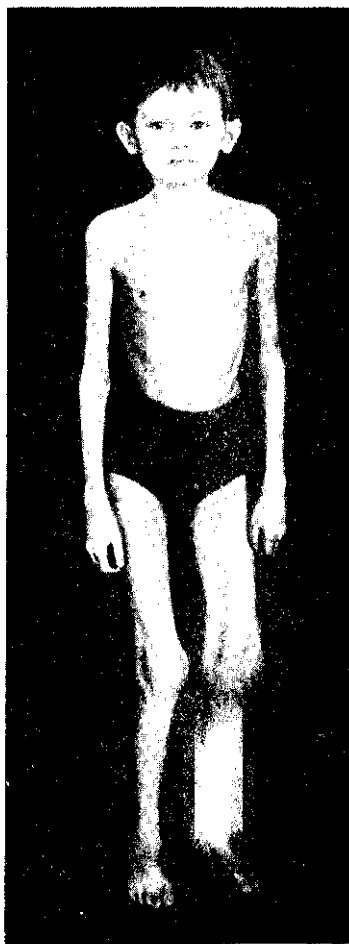


Рис. 173. Больной гемофилией. Артрозы, атрофии мышц, укорочение ахиллова сухожилия слева.

определяется флюктуация. Боль быстро (в течение нескольких часов) ослабляется после первой же достаточной трансфузии криопреципитата или антигемофильной плазмы и почти немедленно проходит при одновременной эвакуации крови из сустава. Если болевой синдром при таком лечении не ликвидируется, то следует искать дополнительную патологию — внутри-суставной перелом, отрыв мышечка, ущемление ткани.

Остеоартрозы разделяются по стадиям на основе клинико-рентгенологических данных. В СССР наиболее принята классификация Э. З. Новиковой (1967), в которой выделяются 4 стадии поражения суставов.

В I, или ранней, стадии может быть увеличен объем сустава (с расширением суставной щели) в результате кровоизлияния. В «холодном» периоде функция сустава не нарушена, но рентгенологически могут обнаруживаться утолщение и уплотнение суставной капсулы вследствие имbibирования ее гемосидерином. Во II стадии выявляются типичные изменения в субхондральном отделе эпифизов — краевые узур, образование одиночных овальных мелких ячеистых деструкций и кист. Более выражен остеопороз, суставная щель сохранена, но может быть умеренно суженной. В III стадии сустав резко увеличен, деформирован, часто неровен и бугрист на ощупь, определяется выраженная гипотрофия мускулатуры. Подвижность пораженных суставов более или менее ограничена, что связано как с поражением самого сустава, так и с изменениями мышц и сухожилий.

Рентгенологически суставы утолщены, резко деформированы, суставные поверхности уплощены, эпифизы расширены за счет гиперостозов, диафизы уменьшены, суставная щель сужена. Выражен остеопороз, легко возникают внутрисуставные переломы. В бедренной кости отмечается типичное для гемофилии кратеро- или туннелеподобное разрушение костного вещества в области межмышечковой ямки (рис. 174, а). Надколенник частично разрушается. Внутрисуставные хрящи разрушены, в полости сустава обнаруживаются подвижные, нередко замурованные в старье, организовавшиеся сгустки крови осколки этих хрящей. Возможны различного рода подвывихи и смещения костей. В IV стадии функция сустава почти полностью утрачивается, суставная щель сужена, плохо контурируется на рентгенограмме и часто заращена соединительной тканью. Выражен склероз субхондральных отделов кости, сочетающийся со значительной узурацией и кистозом эпифизов (рис. 174, б). Возможны патологические внутрисуставные переломы. Костные анкилозы исключительно редки и по сути дела никогда не наблюдаются, если только в прошлом не проводилось неправильное лечение (с длительной иммобилизацией конечности).

С возрастом тяжесть и распространенность суставного поражения неуклонно прогрессируют [Ясиновский М. А. и др., 1971, и др.] и усугубляются возникновением околосуставных гематом (рис. 175, 176).

Вторичный ревматоидный синдром (синдром Баркагана — Егоровой), впервые описанный авторами в 1969 г., является частой формой поражения суставов у больных гемофилией. Во многих случаях он просматривается, поскольку накладывается на предшествующие гемартрозы и свойственные гемофилии деструктивные процессы в суставах. Внимательное обследование больных позволяет легко диагностировать вторичный ревматоидный синдром, что имеет существенное значение для дальнейшего правильного лечения. По данным авторов и наблюдениям других клиницистов, этот синдром сопровождается хроническим воспалительным процессом (часто симметричным) в мелких суставах кистей и стоп, не поражавшихся ранее кровоизлияниями, с последующей их типичной деформацией (рис. 177), персистирующей болью в крупных суставах, не купирующейся, а нередко и обостряющейся после трансфузий плазмы и введений криопреципитата, выраженной утренней скованностью в суставах, неуклонным прогрессированием суставного процесса вне связи со свежими кровоизлияниями, появлением или резким усилением лабораторных признаков воспалительного процесса, в том числе и иммунологических — повышением уровня α_2 - и γ -глобулинов

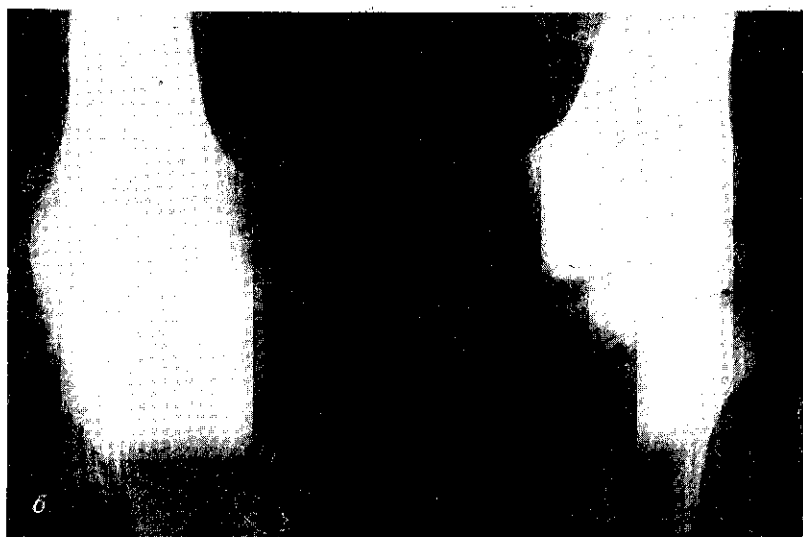


Рис. 174. Рентгенограмма коленных суставов при гемофилических артрозах.
а — артроз II степени; *б* — артроз III—IV степени.

в сыворотке крови, сиаловых кислот, фибриногена, нарастанием концентрации циркулирующих иммунных комплексов и в ряде случаев титра ревматоидного фактора [Баркаган З. С., Егорова Л. П., 1969, 1970, 1972; Ясиновский М. А. и др., 1970, 1971; Шевченко В. И. и др., 1970; Егорова Л. П., 1973, и др.].

У большинства больных синдром появляется в возрасте старше 10—14 лет, к 20 годам его частота доходит до 5,9%, а к 30 — до 13% [Ясиновский М. А. и др., 1971; Егорова Л. П., 1973].

С возрастом распространенность и тяжесть всех поражений суставов неуклонно прогрессируют, что приводит к инвалидности, заставляет больных пользоваться костылями, колясками и другими приспособлениями.

Прогрессирование поражения суставов зависит от частоты острых гемартрозов, своевременности и полноценности их лечения (очень важна ранняя трансфузионная терапия!), качества ортопедической помощи больному, правильного применения ЛФК, физиотерапевтических и бальнеологических воздействий, выбора профессии и ряда других обстоятельств. В настоящее время все эти вопросы чрезвычайно актуальны, поскольку продолжительность жизни больных гемофилией благодаря успехам коррекционной терапии резко возросла.

Очень тяжелы и опасны обширные и напряженные подкожные, межмышечные, субфасциальные и забрюшинные гематомы. Постепенно увеличиваясь, они могут достигать огромных размеров, содержать 0,5—3 л крови и более, вызывать компрессию и деструкцию окружающих тканей и питающих их сосудов, некроз. Так, например, забрюшинные гематомы нередко полностью разрушают большие участки тазовых костей (диаметр зоны деструкции до 15 см и более), гематомы на ногах и руках разрушают трубчатые кости, пяточную кость и т. д. Гибель костной ткани обуславливают также поднадкостничные кровоизлияния. Эти деструкции костей на рентгенограммах имеют сходство с опухолевыми разруше-

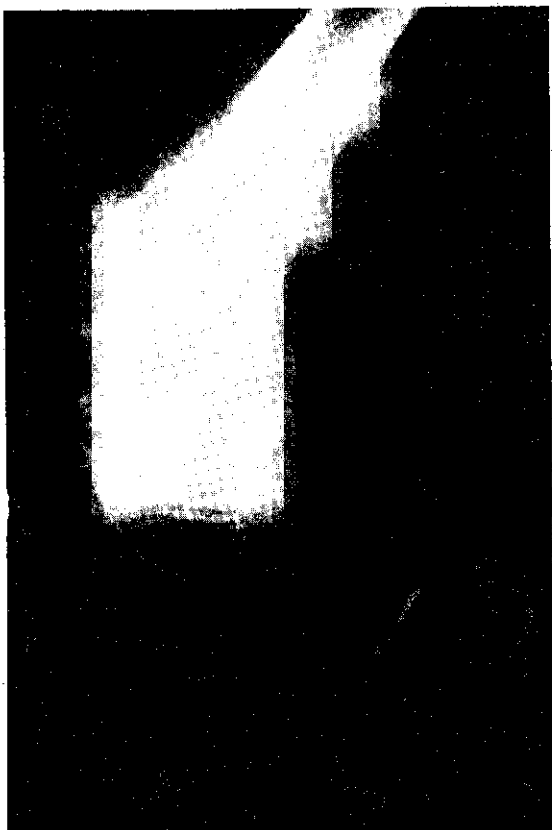


Рис. 175. Гемофилическая гематома — псевдоопухоль в области коленного сустава с разрушением костной ткани.

Резко выраженный остеопороз и перестройка структуры кости, контрактура.

ниями (например, при остеосаркомах). Нередко гематомы кальцинируются, а иногда приводят к образованию новых костей (остеонеогенез). Как видно из рентгенограммы (рис. 178), они могут замыкать суставы и полностью их обездвиживать.

Многие гематомы, оказывая давление на нервные стволы или мышцы, вызывают параличи, контрактуры, нарушения чувствительности, быстро прогрессирующую атрофию мышц. Особенно характерна сгибательная контрактура бедра для кровоизлияний в область подвздошно-поясничной мышцы. Заслуживают упоминания обширные кровоизлияния в мягкие ткани подчелюстной области, шеи, зева и глотки, вызывающие стенозирование верхних дыхательных путей и асфиксию.

Серьезную терапевтическую проблему при гемофилии создают обильные и упорные *почечные кровотечения*, наблюдаемые у 14—30% больных. Эти кровотечения могут возникать как спонтанно, так и в связи с травмами поясничной области, сопутствующими пиелонефритами и, возможно, вследствие повышенного выделения кальция с мочой из-за деструкции костной ткани у больных гемофилией. Появлению или усилению таких кровотечений могут способствовать прием анальгетиков (ацетилсалициловая кислота и др.), массивные трансфузии крови и плазмы, вызывающие вторичную тромбоцитопатию и дополнительно повреждающие почки. Почечным кровотечениям часто предшествует длительная микрогематурия, которая регистрируется и в промежутках между эпизодами макрогематурии.

Гематурия часто сопровождается выраженными дизурическими явлениями, приступами почечной колики, обусловленными образованием сгустков крови в мочевыводящих путях. Особенно интенсивны и выражены эти явления при лечении больных, когда временно восстанавливается нормальный гемостаз. Прекращению гематурии часто предшествуют почечная колика, и нередко и временная анурия с азотемией.

Почечные кровотечения склонны к рецидивированию, что с годами может привести к тяжелым дистрофически-деструктивным изменениям в этом органе, вторичной инфекции и амилоидозу, смерти от уремии.

Профузные *желудочно-кишечные кровотечения* при гемофилии могут быть спонтанными, но чаще они обусловлены приемом ацетилсалициловой кислоты, бутадiona и других *ульцерогенных препаратов*. Вторым источником кровотечений служат клинически выраженные или латентные язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, а также эрозивные гастриты различного

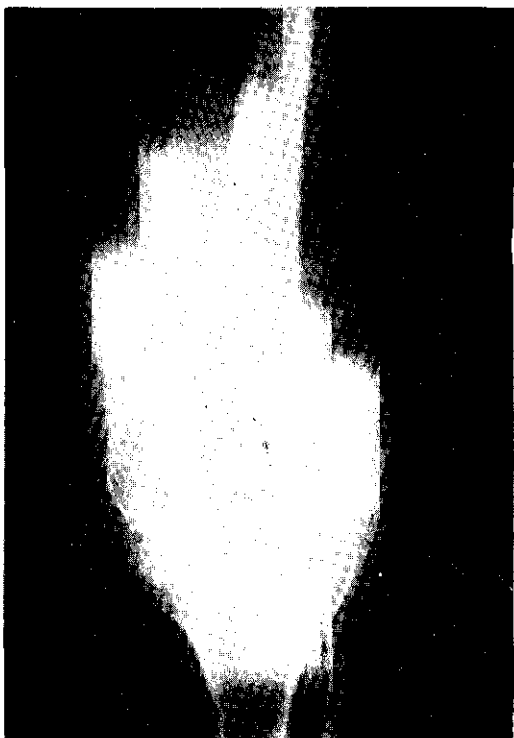


Рис. 176. Гемофилический артроз III степени, околосуставной перелом бедра, гематома.



Рис. 177. Кисти больного гемофилией с вторичным ревматоидным синдромом. Деформация пальцев, поражение межфаланговых суставов, атрофия мышц.



Рис. 178. Гиперпластический оссифицирующий гиперостоз у больного гемофилией А, вызвавший замыкание локтевого сустава.

После хирургического удаления оссификата подвижность в локтевом суставе полностью восстановилась.

происхождения. Вместе с тем иногда наблюдаются диффузные капиллярные кровотечения без каких-либо деструктивных изменений слизистой оболочки. Эти диапедезные кровотечения, при которых стенка кишечника на большом протяжении пропитывается кровью, быстро приводят к анемической коме, коллапсу и смерти. Патогенез подобных кровотечений остается невыясненным.

Кровоизлияния в брыжейку и сальник, особенно субсерозные геморрагии в стенку кишки, имитируют различные острые хирургические заболе-

вания органов брюшной полости — острый аппендицит, кишечную непроходимость и т. д. Единственным ориентиром в подобных ситуациях может быть быстрая эффективность интенсивной заместительной терапии. Немедленное начало такой терапии показано в любом случае — как для купирования геморрагий, так и в порядке подготовки больного к операции. Далее все решает результат лечения: если вслед за струйным введением концентрата фактора VIII (или IX) болевой синдром и другие признаки острого живота быстро стихают, то можно продолжить наблюдение за больным при продолжающейся интенсивной заместительной терапии (неосложненное внутреннее кровоизлияние); если эффект заместительной терапии выражен недостаточно, то необходимо хирургическое вмешательство.

Кровоизлияния в головной и спинной мозг и их оболочки при гемофилии почти всегда связаны либо с травмами, либо с приемом препаратов, нарушающих гемостатическую функцию тромбоцитов. Между моментом травмы и развитием кровоизлияния может быть светлый промежуток продолжительностью от 1—2 ч до суток.

Характерная черта гемофилии — *длительные кровотечения при травмах и операциях*. Рваные раны значительно опаснее линейных разрывов. Кровотечения часто возникают не сразу после травмы, а через 1—5 ч.

Тонзилэктомия при гемофилии значительно более опасна, чем полостные хирургические вмешательства, и требует интенсивной заместительной терапии концентратами антигемофилических факторов.

Удаление зубов, особенно моляров, часто сопровождается многодневными анемизирующими кровотечениями не только из зубных лунок, но и из гематом, образовавшихся на месте инфильтрации тканей новокаином. Эти гематомы вызывают деструкцию челюсти. При гемофилии зубы следует удалять на фоне действия антигемофилических препаратов под общим наркозом. Удаление нескольких зубов лучше проводить одномоментно, но обязательно с назначением средних доз криопреципитата при гемофилии А или больших доз плазмы или PPSB при гемофилии В.

Часть осложнений при гемофилии обусловлена потерей крови, сдавлением и деструкцией тканей гематомами, инфицированием гематом и т. д. Большая группа осложнений связана также с ауто- и аллоиммунными нарушениями; наиболее опасное из них — появление в крови больных в высоких титрах иммунных ингибиторов фактора VIII (или IX), трансформирующих гемофилию в так называемую ингибиторную форму, при которой основной метод лечения — трансфузионная терапия — почти полностью утрачивает свою эффективность. Более того, повторное введение антигемофилических препаратов часто вызывает у больных быстрое нарастание титра ингибитора, вследствие чего трансфузионная терапия, первоначально дававшая какой-то эффект, вскоре становится бесполезной.

Частота ингибиторной формы гемофилии в сводках разных авторов колеблется от 1 до 20%, чаще от 5 до 15%. При тяжелых формах гемофилии ингибиторы появляются в крови больных несравненно чаще, чем при легких, а у лиц старше 12 лет намного чаще, чем в более раннем возрасте.

Присутствие в плазме больного ингибитора подтверждают нечеткость результатов тестов генерации тромбопластина и тромбина, а также отсутствие хорошей коррекции при добавлении к плазме больного как нормальной адсорбированной сульфатом бария плазмы, так и нормальной сыворотки. Прямым доказательством присутствия в плазме больного ингибитора фактора VIII (или IX) служит способность этой плазмы в малых количествах ($1/5$ — $1/10$ объема) удлинять коалин-кефалиновое время нормальной плазмы. При выявлении этого очень яркого и легко диагностируемого феномена дополнительно можно определить титр ингибитора в плазме больного, т. е. наибольшее разведение, в котором выявляется торможение

свертывания нормальной плазмы. При ингибиторных формах заметно нарушается гемостатическая функция тромбоцитов, учащаются гемартрозы и гематурия, достоверно выше пораженность суставов.

Из других иммуноаллергических нарушений иногда наблюдаются тромбоцитопения, изредка сочетающаяся с лейкопенией, аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, большая эозинофилия, амилоидоз почек.

Диагностика. Гемофилию нужно заподозрить у всех больных с гематомным типом кровоточивости и поражением опорно-двигательного аппарата, а также при упорных поздних кровотечениях при хирургических вмешательствах. Для ориентировочной диагностики решающее значение имеет выявление гипокоагуляции в таких общих пробах, как время свертывания крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, и в аутокоагуляционном тесте при нормальных показателях тромбинового и протромбинового времени.

Дальнейшую дифференцировку дефицита различных факторов свертывания и вида гемофилии проводят с помощью коррекционных проб, используя тест генерации тромбопластина (по Биггс—Дугласу—Макфарлану) или аутокоагуляционный тест [Баркаган Л. З., 1972].

Вид гемофилии можно идентифицировать и «тестами смешивания»: к плазме обследуемого больного последовательно в разных пробирках добавляют образцы плазмы, в которых отсутствует один из факторов свертывания (VIII, IX или XI). Отсутствие нормализации свертывания в одной из пробирок указывает на дефицит того же фактора в обеих смешиваемых плазмах, т. е. на его дефицит у больного.

Диагностика завершается количественным определением дефицитного фактора, что имеет значение для правильной оценки тяжести заболевания и проведения заместительной терапии.

Лечение. Основным методом лечения и профилактики гемофилических геморрагий любой локализации и любого генеза является внутривенное введение достаточных доз гемопрепаратов, содержащих фактор VIII. Фактор VIII лабилен и практически не сохраняется в консервированной крови, нативной и сухой плазме. Для заместительной терапии пригодны только прямые гемотрансфузии от донора больному и гемопрепараты с сохраненным фактором VIII (антигемофильная плазма, криопреципитат, концентраты фактора VIII разной очистки).

К прямым трансфузиям от донора прибегают лишь тогда, когда врач не располагает какими-либо другими антигемофилическими препаратами. Грубой ошибкой является переливание крови от матери больного, так как она передатчица болезни и уровень фактора VIII у нее резко снижен.

Ввиду короткого периода полувыведения фактора VIII в крови реципиента (около 6—8 ч) гемотрансфузии, как и переливания антигемофильной плазмы, должны повторяться не реже 3 раз в сутки. Для остановки массивных кровотечений и надежного прикрытия различных хирургических вмешательств, когда уровень антигемофильного фактора должен поддерживаться выше 30—40%, такие трансфузии крови и плазмы непригодны. Хотя время свертывания и время рекальцификации нормализуются у больных гемофилией при повышении концентрации фактора VIII до 3—4%, этого уровня недостаточно для предупреждения кровотечений при операциях. Следовательно, при лечении и предоперационной подготовке следует ориентироваться только на количественное определение фактора VIII (либо на аутокоагулограмму), но не показатели общего времени свертывания, теста потребления протромбина и других методик с низким порогом чувствительности.

Равный объем антигемофильной плазмы приблизительно в 3—4 раза

эффективнее свежей консервированной крови. В разовых дозах 10—15 мл/кг и в суточных 30—50 мл/кг, разделенных на 3 части (первая доза в $1\frac{1}{2}$ раза больше 2 последующих), антигемофильная плазма позволяет недолго поддержать 10—15% уровень фактора VIII. Главная опасность такого лечения — перегрузка кровообращения больного объемом, что может привести к развитию отека легкого. Использование антигемофильной плазмы в концентрированном виде не меняет ситуации, так как высокая концентрация вводимого альбумина вызывает интенсивное перемещение жидкости из тканей в кровь, вследствие чего объем циркулирующей крови увеличивается так же, как и при трансфузиях плазмы в нормальном разведении. Концентрированная сухая антигемофильная плазма имеет лишь то преимущество, что в ней более концентрирован фактор VIII и в малом объеме он быстрее вводится в кровоток больного. Сухую антигемофильную плазму перед употреблением разводят апиогенной дистиллированной водой до $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ исходного объема. Лечение антигемофильной плазмой вполне достаточно для купирования большинства острых гемартрозов (кроме наиболее тяжелых), профилактики и лечения небольших кровотечений.

Наиболее надежны и эффективны при гемофилии концентраты фактора VIII. Самым доступным из них остается криопреципитат — выделяемый из плазмы с помощью охлаждения (криосаждения) белковый концентрат, в котором достаточно фактора VIII, фибриногена и фактора XIII, но мало альбумина и ряда других белков. Низкое содержание в препарате альбумина позволяет вводить его в кровоток больных в очень больших количествах и повышать концентрацию фактора VIII до 100% и более, не опасаясь перегрузки кровообращения и отека легких. Главный недостаток криопреципитата — его нестандартность по активности.

Криопреципитат нужно хранить при -20°C , что затрудняет его транспортировку; при оттаивании препарат быстро утрачивает активность. Этих недостатков лишены сухой криопреципитат и современные концентраты фактора VIII. Их можно хранить в обычном холодильнике и применять в полевых условиях.

За единицу активности антигемофилического препарата принимается то количество фактора VIII, которое содержится в 1 мл «усредненной» донорской плазмы, т. е. плазмы со 100% содержанием антигемофильного глобулина.

По данным Р. А. Рутберг, Ю. Н. Андреева (1972), Ю. Н. Андреева (1975), фактор VIII, введенный в дозе 1 ед/кг, повышает концентрацию этого фактора в плазме на $1,3 \pm 0,6\%$. Предлагается следующий расчет дозы препарата:

$$D = \frac{A \cdot B}{1,3},$$

где D — доза криопреципитата в единицах активности; A — масса тела больного в килограммах, B — заданный уровень фактора VIII в процентах.

Для купирования кровоизлияний в суставы и небольших кровотечений, в том числе и их предотвращения при экстракции зубов, обычно достаточно повысить уровень фактора VIII до 15—20%, что достигается введением антигемофильной плазмы до 15 мл/(кг·сут) или такого же количества криопреципитата. Более опасные внутренние и наружные геморрагии, а также развитие гематом в мягких тканях требуют поддержания уровня фактора VIII выше 30—40%, для чего вводят криопреципитат или другие концентраты фактора VIII по 20—30 ед/кг; при больших операциях и травмах, гематурии и профузных диapedезных желудочно-кишечных кровотечениях дозу криопреципитата увеличивают до 40—60 ед/кг, а в отдельных случаях больше [Федорова З. Д. и др., 1977].

Вместе с тем избыточные введения криопреципитата нежелательны, так как создают высокую гиперфибриногемию, вследствие чего нарушается микроциркуляция в органах и возникает опасность тромбозов и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [Баркаган З. С. и др., 1979; Ishinose et al., 1981, и др.].

Частота введения антигемофильных препаратов определяется тем, насколько при каждом введении удалось повысить концентрацию фактора VIII в плазме. Так, если концентрация фактора была повышена до 40%, то уже через 6—8 ч она снизится до 20%, а при начальном повышении до 120% уровень 20% будет достигнут лишь через сутки. Современные концентрированные препараты фактора VIII (криопреципитат и др.) позволяют ограничиться 1—2 внутривенными введениями в сутки. Достаточный эффект заместительной терапии достигается только при соблюдении следующих условий.

Все антигемофилические препараты вводят внутривенно только струйно, в возможно более концентрированном виде и возможно быстрее после их расконсервирования без смешивания с другими инфузионными растворами. Одна из главных причин неудач заместительной терапии — капельное введение гемопрепаратов, не повышающих уровня фактора VIII в плазме.

До стойкой остановки кровотечения следует избегать введения любых кровеагентов и гемопрепаратов, не содержащих антигемофилических факторов, так как это приводит к разведению фактора VIII и снижению его концентрации.

При острых гемартрозах показаны временная (не более чем на 3—5 дней) иммобилизация пораженной конечности в физиологическом положении, обогревание пораженного сустава (компрессы и др.), но ни в коем случае не их охлаждение.

Ранняя аспирация излившейся в сустав крови не только сразу же купирует болевой синдром, предотвращает дальнейшее свертывание крови в суставе, но и уменьшает угрозу развития и быстрого прогрессирования остеоартроза. Для предупреждения и купирования вторичных воспалительных изменений после аспирации крови целесообразно ввести в сустав 40—60 мг гидрокортизона [Ясиновский М. А. и др., 1971; Андреев Ю. Н., 1975]. Поддерживающая трансфузионная терапия, проводимая в течение первых 3—6 дней, предотвращает дальнейшее кровотечение и позволяет рано начать занятия лечебной физкультурой, что способствует более быстрому и полному восстановлению функции пораженной конечности, предотвращает атрофию мышц.

Движения в пораженном суставе лучше разрабатывать поэтапно: в первые 5—7 дней после снятия иммобилизирующей повязки выполняют активные движения (по всем осям) как в пораженном суставе, так и в других суставах конечности, постепенно увеличивая частоту и длительность упражнений; с 6—9-го дня переходят на «нагрузочные» упражнения, пользуясь велоэргометрами подвального и стационарного типа, педальными воротами для рук, эластическими тягами; с 11—13-го дня с целью устранения остаточной тугоподвижности и ограничений максимального сгибания или разгибания с осторожностью и под прикрытием трансфузий антигемофильной плазмы или небольших доз криопреципитата выполняют пассивные нагрузочные упражнения [Баркаган З. С., Селиванов Н. М., 1973].

Одновременно с 5—7-го дня назначают физиотерапевтические воздействия — электрофорез гидрокортизона, анодную гальванизацию и др. [Francsik et al., 1970; Duthie et al., 1972].

При кровоизлияниях в мягкие ткани необходима более интенсивная, чем при гемартрозах, терапия антигемофилическими препаратами. При анемизации больного дополнительно назначают трансфузии эритроцитарной мас-

сы. Если возникают признаки инфицирования гематомы, то немедленно назначают антибиотики широкого спектра действия. Любые внутримышечные инъекции при гемофилии противопоказаны, так как могут стать причиной обширных гематом и псевдоопухолей. Пенициллин и его полусинтетические аналоги также нежелательны, поскольку в больших дозах вызывают дисфункцию тромбоцитов и усиливают кровоточивость.

Ранняя и интенсивная терапия антигемофилическими препаратами способствует быстрому обратному развитию гематом. Пункций гематом и аспираций из них крови следует избегать. Продолжают трансфузионную терапию от 5—7 до 14 дней. Осумковавшиеся гематомы удаляют, если это возможно, хирургическим путем вместе с капсулой под прикрытием интенсивной терапии концентратами антигемофилических факторов.

Наружные кровотечения из поврежденной кожи, носовые кровотечения и геморрагии из ранок в ротовой полости купируют как трансфузионной терапией (антигемофильная плазма, криопреципитат), так и местными воздействиями — обработкой кровоточащего участка тромбластином, тромбином или охлажденным 5—6% раствором ϵ -аминокапроновой кислоты, а также назначением ϵ -аминокапроновой кислоты внутрь по 0,15—0,2 г/(кг · сут). На ранки накладывают давящие повязки или швы, в остальном обрабатывают по общим правилам.

Аналогичным образом купируют кровотечения после удаления зубов. При удалении жевательных зубов, особенно третьего моляра, необходима несколько более интенсивная трансфузионная терапия, а одновременная экстракция нескольких зубов (3—5 и более) требует введения средних доз антигемофилических препаратов в первые 3 дня.

При носовых кровотечениях следует избегать тугих тампонад, особенно задней, так как после удаления тампонов кровотечение у больных гемофилией часто возобновляется с еще большей силой. Быстрая остановка носовых кровотечений обычно обеспечивается антигемофильной плазмой и антигемофилическими препаратами и одновременным орошением слизистой оболочки носа раствором тромбина, тромбластина, холодным раствором ϵ -аминокапроновой кислоты или адроксоном.

Серьезную опасность для больных представляют почечные кровотечения, при которых неэффективны трансфузии антигемофильной плазмы и малых доз криопреципитата. Рекомендуются Л. П. Папаян и соавт. (1976) средние дозы антигемофилических препаратов (30—40 ед/кг) также не всегда купируют эти кровотечения либо останавливают их лишь на 1—2 дня. По данным Rizza и соавт. (1977), при макрогематурии иногда эффективны лишь очень большие дозы антигемофилических препаратов, поддерживающие уровень фактора VIII в плазме выше 50%.

Преднизолон (20—30 мг/сут для взрослых больных) существенно интенсифицирует эффект антигемофилических препаратов, особенно при применении их в средних дозах.

Желудочно-кишечные кровотечения купируют большими дозами концентратов антигемофилических факторов в сочетании с ϵ -аминокапроновой кислотой (до 0,2 г/кг). Назначения преднизолона при них следует избегать, особенно если нет полной уверенности в том, что у больного отсутствует язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. Следует помнить, что желудочно-кишечные кровотечения часто провоцируются приемом в связи с болями в суставах, зубной или головной болью ацетилсалициловой кислоты, бруфена, индометацина, бутазолидонов. У больных гемофилией даже однократный прием ацетилсалициловой кислоты может вызвать профузное желудочно-кишечное кровотечение.

В профилактике и лечении хронических остеоартрозов и других поражений опорно-двигательного аппарата следует предусматривать различные

способы защиты суставов и предупреждения травм конечностей, для чего в одежду вшивают поролоновые щитки вокруг коленных, голеностопных и локтевых суставов, запрещают все виды спорта, связанные с прыжками, падениями и ушибами (в том числе езду на велосипеде и мотоцикле); важны возможно более раннее и полноценное лечение острых гемартрозов и кровоизлияний в мышцы, интенсивная круглогодичная лечебная физкультура, например, по методике, разработанной в нашей клинике [Селиванов Н. М., 1977]. Для этого составляют комплексы из атравматических упражнений в воде, на мягких матах и нагрузочных аппаратах — велоэргометрах, ручных воротах и т. д. Занятия нужно начинать в дошкольном или младшем школьном возрасте, т. е. до того, как развились хронические остеоартрозы, контрактуры и другие тяжелые нарушения опорно-двигательного аппарата.

Комплексную терапию дополняют физиотерапевтическими (токи высокой частоты, электрофорез глюкокортикостероидов и т. д.) и бальнеологическими методами лечения, в первую очередь грязелечением, рапными и радоновыми ваннами [Ясиновский М. А. и др., 1971; Егорова Л. П., 1974, и др.]. При частых и упорно повторяющихся кровоизлияниях в одни и те же суставы методами выбора являются рентгенотерапия по Э. З. Новиковой (1961) и синовэктомия.

Рентгенотерапию проводят с 2—4 полями при разовой дозе от 25—50 Р (при острых кровоизлияниях) до 50—100 Р при хроническом остеоартрозе. Сеансы повторяют через 1—2 дня, суммарная доза колеблется от 400 до 1000 Р. У детей моложе 14 лет необходима определенная осторожность из-за возможности повреждения зон роста костей, в связи с чем суммарная доза не должна превышать 400 Р. В последние годы применяется и «внутреннее» облучение путем введения в суставы радиоактивных изотопов.

Субтотальная синовэктомия, выполняемая через один разрез, — высокоэффективный метод лечения гемофилических поражений суставов, предупреждения тяжелых остеоартрозов [Андреев Ю. Н., 1975; Pietrogrande et al., 1971; Bussi et al., 1974; наши наблюдения]. Синовэктомия устраняет последующие геморрагии в прооперированный сустав, гарантирует сохранение его нормальной конфигурации и функции. Такой эффект выражен при сравнительно раннем выполнении операции — при артрозе I—II степени, а при поражениях III—IV степени синовэктомия, как правило, уже нецелесообразна. Как и все другие хирургические вмешательства, синовэктомия выполняется под прикрытием криопреципитата или других концентратов антигемофилических факторов.

Из других ортопедических вмешательств чаще выполняют в различных вариантах редрессацию, ахиллопластику (рис. 179, а, б), дистракцию костей с целью восстановления суставной щели, в запущенных случаях — замыкание суставов компрессией в физиологическом положении. Неоценимую услугу при этом оказывают аппараты Волкова—Оганесяна, Илизарова и других авторов, позволяющие надежно и быстро получить коррекцию без чрезвычайно опасной для больных длительной иммобилизации конечностей [Баркаган З. С., 1980]. Восстановление суставной щели без использования этих аппаратов вообще практически невозможно.

При достаточной заместительной терапии криопреципитатом [в первые 7—8 дней — 30—40 ед/(кг · сут), затем вдвое меньшие количества] у больных обеспечивается вполне надежный гемостаз; кровотечения и кровоизлияния в местах проведения спиц не наблюдаются.

Современные методы заместительной терапии и использование ортопедических аппаратов коренным образом изменили прогноз при переломах костей у больных гемофилией. Если еще недавно такие переломы плохо

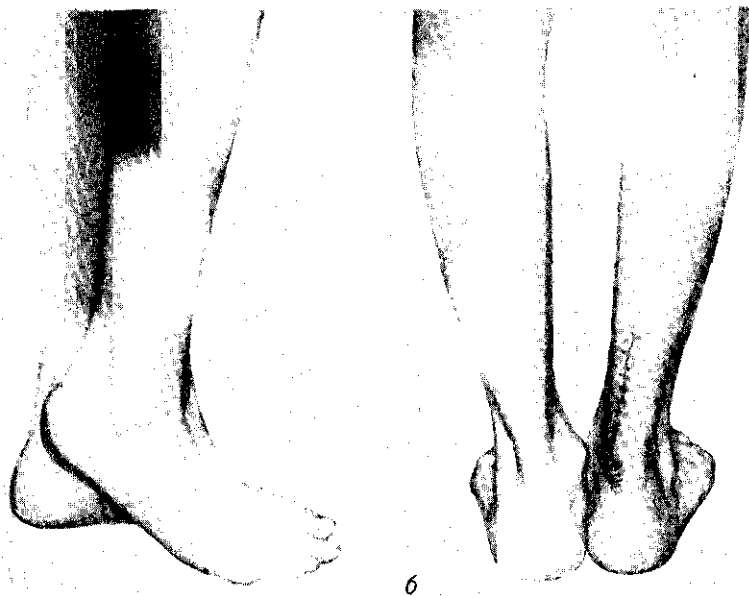


Рис. 179. «Конская стопа» вследствие поражения икроножной мышцы и укорочения ахиллова сухожилия — частое осложнение гемофилии.

а — положение стопы до лечения; *б* — дефект устранен путем удлинения ахиллова сухожилия, выполненного под прикрытием криопреципитата.

заживали, длительно не консолидировались, часто осложнялись ложными суставами и даже вели к потере конечности [Абдуллаев Г. М., 1967], то под влиянием больших доз криопреципитата, при одновременном сближении и хорошей фиксации костей с помощью упомянутых выше аппаратов обеспечивается заживление переломов в обычные сроки [Баркаган З. С. и др., 1974; Duthie et al., 1972] (рис. 180).

К нерешенным терапевтическим проблемам относится борьба с остеопорозом, внутрикостными кистами и псевдоопухольями, не имеющими тенденции к осумкованию. Эти процессы дают тяжелые осложнения и иногда заставляют прибегать к ампутации конечности.

Терапия осложненных форм гемофилии. Наиболее опасно появление в крови больных в высоком титре антител против фактора VIII, трансформирующих гемофилию в «ингибиторную» форму. Ингибитор способен инактивировать очень большие количества вводимого извне фактора VIII, в связи с чем основной метод лечения — заместительная трансфузионная терапия становится малодейственной или совсем неэффективной. В процессе трансфузионной терапии (с 4—6-го дня) титр ингибитора может резко возрасти.

Если заместительная терапия нужна по жизненным показаниям, то временно преодолеть действие ингибитора удастся введением огромных количеств концентрата фактора VIII (по 500—1000 ед/кг) или плазмаферезом (удаление у больного нескольких литров плазмы с заменой ее свежей антигемофильной) вместе с введениями мегадоз фактора VIII [Brackman, Gormsen, 1977, и др.].

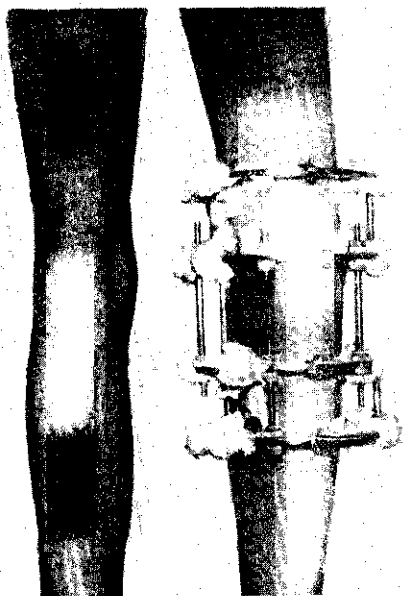


Рис. 180. Аппаратная фиксация отломков при переломе бедра у больного гемофилией.

больных гемофилией при повторном применении концентратов факторов протромбинового комплекса инфаркта миокарда [Lüscher et al., 1978; Agrawal et al., 1980; Abildgaard, 1981]. По данным ряда авторов, при ингибиторной гемофилии эффективнее не обычные, а так называемые активированные препараты протромбинового комплекса или комплекса фактора IX (например, препарат FEIBA и другие в дозах 30—90—150 ед/кг) [Kurozynski, Penner, 1974; Sjamsoedin et al., 1981; Roberts, 1981; Hanna et al., 1981, и др.]. Однако они в 10 раз и более дороже неактивированных концентратов этих же факторов. Для уменьшения опасности развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромбозов рекомендуется вводить эти факторы с антитромбином III или с предварительно глубоко замороженной нативной плазмой вместе с небольшими дозами контрикала [Баркаган З. С. и др., 1979; Hedner et al., 1979, и др.].

Данные о влиянии преднизолонотерапии на титр ингибитора противоречивы, но большинство авторов все же отмечают, что у больных гемофилией такое лечение редко бывает эффективным. Иммунодепрессанты (азатиоприн и др.) чаще снижают титр ингибитора, но их применение опасно из-за развития тромбоцитопении, которая при гемофилии может существенно усугубить геморрагические явления.

В связи с рефрактерностью больных с ингибиторной формой гемофилии к заместительной терапии перед хирургическими вмешательствами всегда нужно тщательно проверять, присутствует ли указанный ингибитор в плазме.

При обострении вторичного ревматоидного синдрома, а также при проведении курсов интенсивной заместительной гемотерапии, особенно если она не ослабляет, а усиливает боли в суставах, хороший эффект дает предни-

Более перспективным оказалось применение при ингибиторной форме гемофилии А так называемого обходного лечения — введение концентратов факторов IX, X и II (препараты PPSB, Konyone, Gruplex и др.). Их применение в средних дозах обеспечивает у половины больных ингибиторной гемофилией остановку кровотечения [Lüscher et al., 1974; Mapiucci et al., 1975; Sonoda et al., 1976]. Вместе с тем известны тромбогенность этих препаратов, их способность провоцировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание и тромбозы, особенно при одновременном применении ϵ -аминокапроновой кислоты и других гемостатиков [Баркаган З. С. и др., 1979; Kingdon et al., 1975; Prowse et al., 1980, и др.]. Могут развиваться такие нарушения и при обходной терапии ингибиторной формы гемофилии. Так, например, описаны случаи развития у молодых

золон (20—40 мг в день в течение месяца с последующим постепенным снижением дозы до минимума) [Barkagan, Yegorova, 1971].

Важное значение в профилактике геморрагий имеет сведение к минимуму с раннего детского возраста опасности травм, порезов и т. д. Из обихода исключают легко ломающиеся игрушки (в том числе металлические и пластмассовые), а также неустойчивые и тяжелые предметы. Мебель должна быть с закругленными гранями, выступающие края обматывают ватой или поролоном, пол покрывают ворсовым ковром. Предпочтительнее общение и игры больных с девочками, а не с мальчиками.

Для больного важен правильный выбор профессии и места работы. В наиболее тяжелых случаях единственным эффективным методом смягчения болезни служит систематическое, один раз в 10 дней, внутривенное введение криопреципитата или другого концентрата фактора VIII [Рутберг Р. А., Плющ О. П., 1977; Nilsson, 1969; Rizza et al., 1977]. Разовая доза препарата при такой профилактике составляет 400—800 ед.

Огромное значение для предупреждения тяжелых поражений опорно-двигательного аппарата имеет возможно более раннее введение препаратов фактора VIII при ушибах и других травмах, а также при проявлении острой боли в суставе, знаменующей, как правило, то, что в него началось подтекание крови. Накопленный во многих центрах опыт показывает, что немедленное введение концентратов антигемофилических факторов (специальной бригадой скорой помощи или гемофилического центра либо прошедшими обучение родителями больного) обрывает образование или рецидив гемартроза в самом начале, предотвращает деструктивные изменения в суставе [Папаян Л. П., 1974; Федорова З. Д. и др., 1977, 1978; Brackmann et al., 1976; Mandalaki, 1976; Mannucci, Ruggeri, 1976; Rizza, Spooner, 1977, и др.]. Авторы единодушно подчеркивают, что неотложная доврачебная помощь — важнейший компонент физической реабилитации больных, профилактики тяжелых и необратимых изменений в суставах, костях и мышцах. Оно резко уменьшает число госпитализаций, среднегодовую длительность пребывания в больнице, не отрывает детей от учебы.

С интенсификацией заместительной трансфузионной терапии увеличивается число инфицированных вирусом сывороточного гепатита (австралийский антиген выявляется у 70—80% больных), учащаются тяжелые реакции на введение гемопрепаратов и возникает ряд других иммунных нарушений [Егорова Л. П., 1974].

Генопрофилактика гемофилии пока не разработана. Определение пола путем исследования полового хроматина и кариотипа амниотических клеток, полученных методом амниоцентеза, позволяет своевременно прервать беременность, но не показывает, является ли плод носителем гемофилического гена. Беременность сохраняют, если плод мужского пола, так как все сыновья больных рождаются здоровыми, и прерываются, если плод женского пола, поскольку все дочери больных гемофилией являются кондукторами заболевания.

У женщин — кондукторов гемофилии, имеющих 50% вероятность родить больного (если плод мужского пола) или передатчицу гемофилии (если плод женского пола), рождение только девочек переносит опасность появления в семье больных гемофилией с первого поколения на второе, но одновременно увеличивает общее число передатчиц заболевания.

Аутосомные формы дефицита фактора VIII. Женская гемофилия

Локализующийся в X-хромосоме ген ответствен за синтез лишь одной структурной субъединицы фактора VIII, а синтез других частей этого фактора контролируется аутосомными, чаще всего доминантными, генами.

Помимо болезни Виллебранда, имеется и ряд других форм аутосомно-доминантно наследуемого дефицита фактора VIII без удлинения времени кровотечения по Дьюку, с нормальными показателями адгезивности и ристоцетин-агрегации тромбоцитов, нормальным содержанием в плазме фактора Виллебранда, способностью плазмы больных исправлять дисфункцию тромбоцитов у больных с тяжелой формой болезни Виллебранда.

Первое описание аутосомно-доминантно наследуемой гемофилии А было сделано в 1965 г. Hensen и соавт. Они сообщили о голландской семье, в 4 поколениях которой было выявлено 6 мужчин и 3 женщины с легкой формой гемофилии А (уровень фактора VIII у разных больных составлял 5—18%). В этой семье зарегистрирована передача болезни от отцов сыновьям, от матери двум дочерям и от отца дочери.

В 1969 г. З. С. Баркаган, Е. Я. Суховеева сообщили о семье с так называемой кофакторной, или аутосомно-компонентной, гемофилией, при которой дефицит фактора VIII (активность 3—5%) был унаследован сыном от отца. У больных наблюдались редкие гемартрозы и другие геморрагические проявления. Развернутое исследование микроциркуляторного гемостаза и функции тромбоцитов позволило исключить болезнь Виллебранда. При смешивании плазмы больных с гемофилической плазмой нормализовалась активность фактора VIII, что не характерно ни для болезни Виллебранда ни для истинной гемофилии А, ни для формы, описанной Hensen и соавт. Под названием «кофакторная гемофилия А» рассматриваемая форма зарегистрирована Международным комитетом по врожденным дефектам как ранее не известное наследственное заболевание (1971).

В 1975 г. была описана еще одна разновидность аутосомно наследуемого дефицита фактора VIII: Graham и соавт. сообщили о семье, в 3 поколениях которой легкая форма дефицита фактора VIII наследовалась доминантно только женщинами.

Приведенные данные имеют прямое отношение к объяснению генеза так называемой женской гемофилии. В прошлом под этим термином подразумевались самые разнообразные нарушения начальной фазы процесса свертывания.

Более поздние наблюдения показали, что под названием «женская гемофилия», которая встречается в клинической практике крайне редко (в мировой литературе описано немногим более 40 хорошо документированных случаев), фигурируют различные в генетическом отношении заболевания. Можно выделить следующие основные варианты такой патологии.

Больные с нормальным женским набором половых хромосом (XX) и двойным наследованием истинной гемофилии. Такая гомозиготная истинная гемофилия закономерно возникает у девочек, отцы которых болеют гемофилией, а матери являются передатчицами этого заболевания. Основная причина таких случаев болезни — браки между кровными родственниками [Israel, et al., 1951; Stefanovic et al., 1959, и др.].

Больные с нормальным набором половых хромосом (XX) и односторонней гемофилической наследственностью. В этой группе следует различать два варианта истинной гемофилии:

- тяжелая или среднетяжелая (уровень фактора VIII ниже 4%), не отличающаяся по выраженности клинических и лабораторных признаков от таковой у больных мужчин из той же семьи. В подобных ситуациях гемофилия может быть связана либо с дополнительной мутацией структурного гена, ответственного за синтез фактора VIII, в отцовской X-хромосоме, либо с утратой этого гена при сперматогенезе. В литературе имеются сообщения о нескольких подобных случаях [Braun, Stollar, 1960; Ulutin et al., 1965], в том числе и единственный выявленный в СССР случай истинной гемофилии у девочки [Баркаган З. С., Суховеева Е. Я., 1964]. При спорадических вариантах этой формы женской гемофилии важно определять (по уровню фактора VIII и его соотношению с антигенной активностью этого фактора), является ли мать больной передатчицей заболевания;

- легкая форма дефицита фактора VIII (более 5%) с небольшой кровоточивостью у так называемых симптоматических передатчиц гемофилии, т. е. у женщин из гемофилических семей, являющихся кондукторами болезни. Симптоматичные передатчицы более вероятны в семьях с гемофилией А⁺ (менее 8—10% всех случаев), поскольку вырабатываемый гемофилической X-хромосомой аномальный фактор VIII может тормозить функцию аллельного гена в нормальной X-хромосоме.

Больные с неполным набором хромосом и только одной X-хромосомой в клетках, т. е. с кариотипом XO; они могут болеть такой же тяжелой формой гемофилии, как и мужчины из той же семьи.

Ряд случаев гемофилии у лиц «женского пола» с тестикулярной феминизацией, т. е. имеющих в соматических клетках набор хромосом (XY) [Nilsson et al., 1959; Andrejev et al., 1975].

Аутосомно-доминантные формы дефицита фактора VIII, описанные выше также формируют группу больных, среди которых встречаются лица женского пола. Вполне понятно, что эти формы нельзя относить к истинной гемофилии, в основе которой лежит поражение структурного гена в X-хромосоме, а не в аутосоме. Однако при выявлении спорадических случаев дефицита фактора VIII трудно определить, к какой группе принадлежит больная. В каждом случае аутосомно-доминантного наследования дефицита фактора VIII необходимо тщательно исключать болезнь Виллебранда.

Болезнь Виллебранда

В 1926 г. von Willebrand впервые выявил на Аландских островах семью со своеобразным аутосомно-доминантно наследуемым геморрагическим диатезом, сходным как с тромбоцитопатией, так и с гемофилией.

Недавно проведено повторное обследование 12 членов этой описанной Виллебрандом семьи с применением всех современных методик, включающих функциональное и иммунологическое определение компонентов фактора VIII [Nyman et al., 1981]. Выяснилось, что члены этой семьи страдают классической формой болезни, принадлежащей к I типу, т. е. со снижением VIII: ФВ, VIII: АГ и VIIIк. Подтверждено доминантное наследование с разной пенетрантностью патологического гена и неодинаковым нарушением ристоцетин-кофакторной и коагуляционной активности комплекса фактора VIII. Этим болезнь Виллебранда отличается от гемофилии, которая жестко наследуется, и у всех болеющих членов семьи в разных поколениях отмечается одна и та же выраженность дефицита фактора VIII.

Среди наследственных геморрагических диатезов болезнь Виллебранда занимает по частоте 3-е место после тромбоцитопатий и гемофилии А (около 2 : 100 000 населения).

В настоящее время доказано, что в основе болезни Виллебранда лежит нарушение синтеза основного крупномолекулярного компонента фактора VIII, обозначаемого в литературе как фактор Виллебранда (VIII : ФВ) или ристоцетин-кофактор [Howard, Firkin, 1971, 1976; Weiss et al., 1973, 1975; Kirby, 1977; Sultan, Maisonneuve, 1978, и др.]. С этим фактором тесно связан главный антигенный маркер фактора VIII (VIII : АГ).

По всем этим характеристикам различают «классический» тип болезни Виллебранда (тип I), при котором имеется более или менее выраженный парез синтеза рассматриваемого фактора с конкордантным снижением в плазме всех его компонентов (VIII : ФВ, VIII : АГ, VIIIк) и соответствующим отсутствием или уменьшением содержания VIII:ФВ и VIII : АГ в сосудистом эндотелии. Качественное исследование фактора VIII не выявляет при этой форме нарушений мультимерной структуры и электрофоретической подвижности. Следовательно, при заболевании I типа снижен синтез компонентов фактора VIII, но не образуются его ненормальные молекулы.

От этого типа отличаются варианты формы болезни (тип II), при которых имеются качественные аномалии мультимерной структуры и свойств компонентов фактора VIII. При этом отмечаются несоответствие уровня VIII : ФВ и VIII : АГ, менее выраженное снижение или нормальные показатели VIIIк; снижение ристоцетин-агрегация тромбоцитов при типе IIA и ее повышение при IIB типе [Ruggeri, Zimmerman, 1980; Meyer et al., 1980; Ruggeri et al., 1980; Mikami et al., 1981, и др.].

С типом IIB имеет сходство так называемый псевдовиллебрандовский синдром, описанный Takahashi с соавт. (1981), Weiss с соавт. (1982). При этой форме на фоне нормального содержания в крови всех компонентов фак-

тора VIII обычного строения отмечается, как при типе IIВ, повышение ристоцетин-агрегации тромбоцитов больного. При замене этих тромбоцитов кровяными пластинками здоровых людей повышенная ристоцетин-агрегация уже не выявляется. Следовательно, при данной болезни патология кроется не в факторе Виллебранда, а в структуре оболочек тромбоцитов больного (вероятно, в гликопротеине I, который является рецептором для ристоцетина и фактора Виллебранда).

Болезнь условно (по доминированию дефицита компонентов фактора VIII) причисляется к плазменным дефектам гемостаза. При более углубленном рассмотрении с неменьшим правом ее можно отнести к первично-сосудистым заболеваниям, поскольку в основе болезни лежит ослабление или извращение синтеза фактора Виллебранда в эндотелии кровеносных сосудов — единственным месте его образования в организме. Старое название болезни «ангиогемофилия» весьма близко к правильному пониманию ее сути, хотя в настоящее время редко употребляется. Сосудистый генез фактора Виллебранда помогает пониманию многих особенностей этой болезни и, в частности, ее связи с различными ангиодисплазиями и патологией стромы органов, с которыми врач часто сталкивается при обследовании больных (см. ниже).

К л и н и к а. Выраженность кровоточивости при болезни Виллебранда варьирует от весьма легких форм с редко наблюдающимися носовыми кровотечениями и небольшими геморрагиями в кожу петехиально-синячкового типа до крайне тяжелых вариантов с очень частыми, длительными и обильными кровотечениями разной локализации (маточными, носовыми, желудочно-кишечными, почечными и др.), образованием гематом и больших кровоизлияний в мягких тканях и во внутренних органах. Иногда возникают гемартрозы. Геморрагический синдром при типе I намного тяжелее, чем при IIА и IIВ типах болезни. Она обычно соответствует снижению уровня VIII : ФВ, VIIIк и VIII : АГ в плазме больных [Баркаган З. С. и др., 1975; Федорова З. Д. и др., 1975, 1977; Суховеева Е. Я. и др., 1975; Nilsson, Holmberg, 1974, 1978; Hoyer, 1976, Rizza, 1976, и др.]. Гематомный тип кровоточивости присоединяется к петехиально-синячковому при снижении активности фактора VIIIк ниже 4—5%.

Вместе с тем интенсивность носовых, желудочно-кишечных и маточных кровотечений не всегда соответствует нарушению коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. В частности, иногда на фоне умеренных нарушений в этих звеньях гемостаза упорно повторяются катастрофические геморрагии какой-либо одной локализации. В подобных случаях следует думать о каких-то дополнительных местных сосудистых или стромальных дисплазиях, провоцирующих кровотечения. Для их выявления необходимо тщательное дополнительное исследование слизистых оболочек носа, зева и глотки, ротовой полости, желудка и кишечника (риноскопия, ларингоскопия, фибродуоденоскопия, колоноскопия и т. д.). На слизистых оболочках как в кровоточащих локусах, так и вне их нередко обнаруживаются сосудистые образования в виде телеангиэктазий и поверхностно расположенных расширенных и извитых сосудов диаметром 1—2 мм, легко дающих профузные, трудно останавливаемые кровотечения.

Из литературы известно, что такие сосудистые образования, чаще артериовенозные соустья, служат причиной рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений [Grichlow et al., 1975; Moore et al., 1976, и др.]. Они особенно опасны при болезни Виллебранда, когда нарушены основные механизмы купирования геморрагий. Наши наблюдения показывают, что на фоне такой ангиодисплазии сосудов у больных легко возникает эрозивно-геморрагический гастрит с катастрофическими рецидивирующими кровотечениями.

Не менее опасны кровотечения и из телеангиэктазий, нередкое сочетание которых с болезнью Виллебранда известно давно, хотя и не упоминается, как правило, в руководствах по гематологии [Quick, 1967; Esham et al., 1974; Ahr et al., 1977, и др.].

В свете этих данных сочетание болезни Виллебранда с ангиодисплазиями и другими дефектами соединительной ткани, как справедливо подчеркивают Pickering с соавт. (1981), нельзя считать случайным. У больных с этим заболеванием часто выявляется пролабирование створок митрального и других клапанов сердца, ошибочно диагностируемое без эхокардиографии как ревматический митральный порок сердца. Из 34 больных с болезнью Виллебранда, обследованных в нашей клинике, у 14 человек с детства был диагностирован митральный порок. Все они состояли на учете у ревматолога и получали противорецидивную терапию ацетилсалицидовой кислотой, что, естественно, сопровождалось усилением кровоточивости (в 5 случаях появлением профузных желудочных кровотечений). Pickering с соавт. (1981) эхокардиографически обнаружили пролабирование митрального клапана у 8 из 15 обследованных с болезнью Виллебранда и считают это закономерным проявлением мезенхимальной дисплазии. В этом же аспекте должны рассматриваться сочетания болезни Виллебранда с гиперэластозом кожи, слабостью связочного аппарата (частые и привычные вывихи, разболтанность суставов, реже синдром Морфана). На все эти особенности клиницист должен обращать внимание, поскольку признаки мезенхимальной дисплазии и ангиоматоза резко повышают вероятность участия сосудистого фактора в патогенезе кровотечений. Такие кровотечения, помимо упорства и устойчивости связи с каким-то одним органом, плохо поддаются терапии трансфузиями плазмы и криопреципитата и явно усиливаются после травмирующих местных воздействий — тугой тампонады, прижиганий и др.

Противоречивы данные о том, как переносят женщины, страдающие болезнью Виллебранда, беременность и роды. В сообщениях ряда авторов отмечено, что уровень факторов VIIIк, VIII : ФВ, VIII : АГ, а также ристоцетин-кофакторная активность во время беременности нарастают, достигая максимума в родах, кровоточивость в связи с этим прекращается или резко ослабевает [Noller et al., 1973; Samama et al., 1976; Telfer et al., 1977; Krishnamurthy, Mioti, 1977]. Однако у других больных таким улучшением нет и возможны тяжелые кровотечения в родах [Noller et al., 1973; Adashi, 1980]. У одной из известных нам больных диагноз болезни Виллебранда был поставлен в агональном периоде, она умерла от кровотечения в родах. Уровень фактора Виллебранда, адгезивность тромбоцитов и ристомидин-кофакторная активность плазмы у этой больной, несмотря на беременность, были резко снижены.

Выраженность кровотечений при хирургических вмешательствах и травмах при болезни Виллебранда наиболее коррелирует с уровнем фактора VIII в плазме.

Диагностика болезни Виллебранда основана на совокупности следующих признаков: аутосомно-доминантном наследовании заболевания, пегхияльно-пятнистом (при легких формах) или смешанном (в тяжелых случаях) типе кровоточивости; значительном удлинении времени кровотечения по Дьюку, Айви или Борхгревнику—Ваалеру; снижении ретенции тромбоцитов на стекле (в закрытой системе по методу Зальцман, в тестах с решетками и т. д.).

У больных определяется снижение адгезии тромбоцитов к коллагену или соединительной ткани (при нормальной величине и морфологии кровяных пластинок и незакономерных нарушениях различных видов агрегации, зачастую остающихся вообще нормальными), а также снижение ристоцетин

(ристомин)-агрегации тромбоцитов при нормальной их агрегации под влиянием бычьего фактора VIII (по этим признакам болезнь Виллебранда отличается от макроцитарной тромбоцитодистрофии Бернара—Судье, при которой нарушены оба указанных выше вида агрегации). Коагуляционная активность фактора VIII уменьшена, это устраняется трансфузией не только нормальной плазмы, но и плазмы больных гемофилией А. Уровень VIII : ФВ и VIIIк в плазме неодинаков у разных больных из одной и той же семьи и у одного больного в разные периоды.

К этим основным диагностическим признакам добавляется ряд важных функциональных характеристик, облегчающих распознавание редуцированных вариантов болезни Виллебранда и ее дифференцировку с гемофилией А. При болезни Виллебранда [Федорова З. Д. и др., 1975; Суховеева Е. Я. и др., 1975] выявляется постепенное, а не немедленное нарастание активности фактора VIII в плазме больных после трансфузии антигемофильной плазмы (у больных гемофилией максимум активности отмечается сразу же после трансфузии, а затем она круто снижается в течение первых 6—8 ч, тогда как при болезни Виллебранда к этому времени обычно достигается максимум активности антигемофильного глобулина). Коррекционный эффект трансфузии намного превосходит количество вводимого фактора VIII, а при гемофилии между этими показателями имеется строгое соответствие. Примечательна значительно большая, чем при гемофилии, продолжительность эффекта однократной трансфузии — около 36 ч, что связано с большей продолжительностью жизни в циркуляции реципиента VIII : ФВ по сравнению с VIIIк, а также со стимулирующим влиянием VIII : ФВ на синтез VIIIк. Подъем уровня VIIIк в плазме больного после трансфузии имеет 2 волны — первый немедленный подъем связан с введением фактора VIII (он соответствует объему трансфузии) и второй (поздний) — со стимулирующим действием на синтез антигемофильного глобулина фактора Виллебранда. Переливание плазмы от больного гемофилией А также повышает уровень фактора VIIIк, но при этом определяется только вторая волна подъема, в связи с чем исследование должно проводиться через 4 и 8 ч после трансфузии. Как нормальная, так и гемофильческая плазма (бестромбоцитная) нормализует в тестах смешивания функциональную активность тромбоцитов у больного с болезнью Виллебранда.

Наиболее информативно количественное определение фактора Виллебранда в плазме больного.

Перечисленные диагностические признаки позволяют в большинстве случаев четко аргументировать диагноз болезни Виллебранда, определять ее тяжесть и форму. Однако неполное обследование больного, определение лишь отдельных параметров гемостаза могут вести к ошибочной диагностике, так как болезнь Виллебранда гетерогенна по дефициту и характеру аномалий VIII : ФВ, в связи с чем любой признак может отсутствовать.

Капилляроскопические изменения (неравномерность и закрученность петель капилляров, их булавовидные расширения и т. д.) в диагностике болезни Виллебранда не используются, поскольку они выявляются менее чем у половины больных и далеко не патогномоничны. Вместе с тем в ряде случаев они весьма демонстративны и способствуют правильной диагностике [Алексеев Г. А., 1963]. Как уже указывалось выше, не противоречит диагнозу и выявление телеангиэктазий и других аномалий сосудов.

Болезнь Виллебранда следует дифференцировать с приобретенными геморрагическими диатезами, обусловленными иммунным или токсическим ингибированием комплекса VIII : ФВ/VIIIк. Болезнь имеет наследственный генез, кровоточивость появляется в раннем детском возрасте (чаще до 3 лет) и сохраняется на всю жизнь, отсутствуют нарушения и воздействия, вызывающие приобретенный дефицит фактора Виллебранда. Снижение актив-

Дифференциальная диагностика различных вариантов болезни Виллебранда

Формы болезни	Время капиллярного кровотечения	Функции тромбоцитов		Фактор Виллебранда		Уровень фактора VIIIк
		адгезия к стеклу	ристоцетин-агрегация	активность	уровень антигена	
Классическая (тип I)	Удлинено	Снижена	Снижена	Снижена	Снижен	Снижен
Вариантные: тип IА	»	»	»	»	Нормальный	Снижен или нормальный
IIВ	Удлинено или нормальное	»	Нормальная или повышена	Снижена или нормальная	Нормальный или повышенный	Нормальный
III	Нормальное	Снижена или нормальная	Снижена	Снижена	Снижен	Снижен

ности фактора наблюдается в основном при появлении антител к VIII:ФВ/VIIIк, в том числе при коллагенозах [Ingram et al., 1971; Handin et al., 1976], моноклоновых γ -патиях и парапротеинемиях [Mant et al., 1973], острых отравлениях пестицидом, состоящим из линдена, пиретрума, ацетона и керосина [Veltkamp et al., 1970].

Аутосомно-рецессивная форма болезни Виллебранда, вероятно, является самостоятельным заболеванием; о ней есть лишь несколько сообщений [Veltkamp, Tilburg, 1973; Sultan et al., 1975; Ruggeri et al., 1976]. У гетерозиготов заболевание протекает совсем или почти бессимптомно, тогда как у гомозиготов наблюдается крайне тяжелая кровоточивость при почти полном отсутствии фактора VIII в плазме. Однако поражение суставов и других частей опорно-двигательного аппарата, несмотря на такой значительный дефицит фактора VIII, все же гораздо легче, чем при гемофилии.

Лечение. Основным патогенетическим методом лечения, обеспечивающим временную нормализацию всех нарушенных гемостатических функций, является трансфузионная терапия — введение гемопрепаратов, содержащих комплекс фактора VIII, в том числе фактор Виллебранда (VIII:ФВ). С этой целью чаще всего используют антигемофильную плазму и криопреципитат. Период полувыведения перелитого VIII:ФВ намного больше, чем VIIIк (около 19 ч). Кроме того, под влиянием введенного извне фактора Виллебранда повышается собственная продукция VIIIк, поэтому заместительная терапия болезни Виллебранда требует значительно более редких трансфузий и меньших доз гемопрепаратов, чем лечение гемофилии А. Однократные трансфузии антигемофильной плазмы или криопреципитата в дозах около 15 мл(ед)/кг повышают к концу первых суток уровень фактора VIII почти до 100%, после чего его концентрация выше 50% поддерживается самостоятельно в течение 36 ч. Правда, концентрация самого фактора Виллебранда (VIII:ФВ) снижается раньше, в силу чего тромбоцитарно-сосудистый гемостаз вновь нарушается при еще высоком уровне VIIIк в плазме. Этим объясняется то, что при болезни Виллебранда трансфузионная терапия более стойко и надежно поддерживает уровень фактора VIII и предупреждает послеоперационные кровотечения, чем

купирует микроциркуляторные геморрагии (маточные и носовые кровотечения). В связи с этим наиболее целесообразно введение гемопрепаратов (антигемофильной плазмы, криопреципитата) не реже 1 раза в 2 дня и в разовой дозе не меньше 15 ед./кг.

Коррекция развивается постепенно, поэтому перед хирургическими вмешательствами трансфузии начинают за 2—4 дня до операции, а при родах — в самом начале родовой деятельности.

Показанием к заместительной терапии служат профузные и длительные кровотечения любой локализации, хотя при метроррагиях такое лечение не всегда эффективно.

Трансфузии тромбоцитной массы при болезни Виллебранда неэффективны [Biggs, 1976], поскольку дисфункция тромбоцитов при этой болезни вторична. По этой же причине при болезни Виллебранда оказались малоэффективными и многие фармакологические препараты, применяющиеся при тромбоцитопатиях, — АТФ, соли магния, серотонин и др.

Принципиально новым является использование в терапии болезни Виллебранда аргинин-терминального синтетического аналога вазопрессина — 1-диамино-8-д-аргинин-вазопрессина (DDAVP). В 1975 г. Mannucci и соавт. заметили, что введения этого пептида сопровождаются повышением в плазме здоровых людей уровня фактора VIIIк/VIII:ФВ вследствие высвобождения его из депо. Предпринимались неоднократные попытки лечить этим препаратом больных гемофилией А и болезнью Виллебранда. Эффективность при выраженной форме гемофилии А оказалась низкой, а при разных вариантах болезни Виллебранда получены неодинаковые результаты. При гомозиготной форме болезни с почти полным отсутствием фактора Виллебранда в плазме и тромбоцитах DDAVP оказался неэффективным, при I типе болезни он вызывает заметное и длительное повышение количества больших мультимеров фактора VIIIк/VIII:ФВ, нормализует или немного укорачивает время кровотечения. При типе IIa, при котором в плазме имеются только мелкие мультимеры комплекса фактора VIII, их количество возрастает, но крупные мультимеры не появляются; клинический эффект выражен частично, время кровотечения несколько укорачивается. При типе IIb препарат не дает коррекции или приводит к незначительному улучшению на 1—2 ч [Ruggeri et al., 1982, и др.].

При легких и среднетяжелых заболеваниях доказана эффективность ϵ -аминокапроновой кислоты в дозах до 0,2 г/(кг · сут), которую следует назначать при всех геморрагиях микроциркуляторного типа, в том числе при меноррагиях с первого дня менструального цикла до окончания менструаций. При неэффективности ϵ -аминокапроновой кислоты назначают синтетические противозачаточные препараты — инфекундин, местранол. Следует избегать совместного применения ϵ -аминокапроновой кислоты, противозачаточных препаратов и криопреципитата, так как такое лечение может осложниться десеминированным внутрисосудистым свертыванием крови или тромбозами.

Носовые кровотечения купируют так же, как при гемофилии.

Встречаются указания об улучшении гемостаза при лечении адренексолом или адроксоном как парентерально, так и местно (орошение кровоточащих слизистых оболочек).

При кровотечениях из артериовенозных шунтов показано хирургическое лечение — перевязка сосудов, резекция и др.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса)

Гемофилия В — наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом активности фактора IX (плазменного компонента тромбо-

пластина). Гемофилию В впервые идентифицировали как самостоятельную болезнь в 1952 г. Biggs и соавт., Aggeler P. и соавт. В СССР ее впервые описали в 1958—1959 гг. А. М. Абезгауз, З. С. Баркаган и соавт. Как и гемофилия А, болезнь наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу, но структурный ген фактора IX расположен в другом конце этой хромосомы. Этот ген мутирует в 7—10 раз реже, чем ген фактора VIII, и на долю болезни Кристмаса приходится 8—15% всех случаев гемофилии.

Генетически-молекулярные и клинические варианты гемофилии В. Неоднородность гемофилии В впервые была подмечена в 1956 г., когда Fantl и соавт. установили, что иммунный ингибитор фактора IX нейтрализуется плазмой лишь некоторых больных. В дальнейшем с помощью иммунных сывороток анти-IX было показано, что у большинства больных гемофилией В (70—95%) в плазме нет антигена фактора IX (формы В⁻), а молекулярные аномалии этого фактора, дающие положительные иммунные реакции (формы В⁺), встречаются намного реже. Описан ряд разновидностей гемофилии В⁺, в том числе и формы со сниженным уровнем антигена фактора IX [Roberts et al., 1968; Briet et al., 1982]. Наряду с этим у группы больных типичная гемофилия В сопровождалась нарушением действия фактора VII на фактор X в пробе с бычьим тромбопластином [Hougie, Twomey, 1967; Elödi, Puskas, 1972; Cirolami et al., 1977, и др.]. Эта форма заболевания, патогенез которой до настоящего времени не вполне ясен, обозначена как гемофилия В_м, причем и она по антигенности разделилась на формы В_м⁻ и В_м⁺.

От обычной гемофилии В клинически отличается и гемофилия В_{Лейден} (см. ниже).

К л и н и к а. По симптоматике, тяжести и осложнениям гемофилия В идентична гемофилии А, эти заболевания можно различать только по лабораторным данным. Такая дифференцировка важна для правильной заместительной терапии.

Ингибиторные формы гемофилии В встречаются реже, чем гемофилии А.

Д и а г н о с т и к а. Для гемофилии В, как и для гемофилии А, характерно нарушение общих коагуляционных показателей — удлинение общего времени свертывания крови и активированного парциального тромбопластинного времени, снижение коагуляционной активности в аутокоагулограмме при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени.

Гемофилию А, В и дефицит фактора XI различают с помощью коррекционных тестов на базе аутокоагулограммы или теста генерации тромбопластина. При гемофилии В дефект свертывания исправляется старой сывороткой, а не адсорбированной сульфатом бария плазмой. Диагноз подтверждается при смешивании исследуемых образцов плазмы с плазмой больных, страдающих уже установленными формами гемофилии А, В и С. Обязательным является количественное определение фактора IX, по его дефициту судят о тяжести болезни. Градации дефицита фактора IX при разной тяжести гемофилии В приблизительно такие же, как и фактора VIII при гемофилии А.

Л е ч е н и е. До создания высокоактивных концентратов фактора IX гемофилию В лечили в основном замороженной или сухой донорской плазмой. Этот метод широко применяется и в настоящее время.

При гемофилии В прямые гемотрансфузии не показаны. Целесообразно вводить плазму, так как фактор IX стабилен, хорошо сохраняется в ней и может быть введен в достаточно большом количестве.

Фактор IX хорошо сохраняется в замороженной плазме (90% активности обнаруживается через 6 нед и позже) и других гемопрепаратах. Он дольше, чем фактор VIII, циркулирует в крови реципиента: период полувыведения 18—30 ч [Biggs, Macfarlane, 1966; Rizza, 1976]. В связи с этим трансфузии плазмы при гемофилии В можно делать один раз в сутки.

Переливание плазмы (только струйно!) в дозе 15—20 мл/кг позволяет повысить уровень фактора IX на 10—15%, чего достаточно для купирования острых гемартрозов и небольших спонтанных, посттравматических и послеоперационных кровотечениях, в частности после удаления зубов. Дополнительное введение плазмы в дозе 10—15 мл/кг через 12 ч после первого переливания дает прирост уровня этого фактора еще на 3—4%. Последующие ежедневные трансфузии плазмы поддерживают концентрацию фактора IX в плазме больного на уровне 7—14%. Этого недостаточно для купирования и предупреждения больших геморрагий, а также для выполнения различных полостных, ортопедических или ЛОР-операций.

Остановка и предупреждение больших кровотечений осуществимы лишь с помощью концентратов фактора IX, позволяющих поддерживать его уровень в плазме больного на гемостатических величинах, т. е. выше 25%. Необходимые дозы концентратов фактора IX рассчитывают так же, как и при гемофилии А.

Все выпускаемые концентраты фактора IX представляют собой или смесь всех синтезируемых в печени К-витаминозависимых факторов, т. е. факторов IX, X, VII и II (PPSB — концентрат протромбина, проконвертина, фактора Стюарта и антигемофилического фактора В; протромбал, протромбиновый комплекс и содержащий только 3 из 4 перечисленных факторов — IX, X и II препарат DEF IX), или фактор IX высокой очистки с незначительной примесью других факторов протромбинового комплекса. Эти препараты значительно дороже первых.

В PPSB и других препаратах частично активируются фактор X, протромбин и другие компоненты, в связи с чем они могут вызывать диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови или тромбозы. Чтобы устранить тромбогенность, в большинство концентратов включают гепарин, тем не менее эти препараты нередко заметно укорачивают парциальное тромбопластиновое время нормальной плазмы. Преувеличивать опасность подобного рода осложнений не следует, но избыточного введения концентратов фактора IX, вызывающих повышение его уровня выше 50—70%, все же следует избегать. С осторожностью нужно назначать вместе с PPSB другие препараты, вызывающие выраженную гиперкоагуляцию (ε-аминокапроновую кислоту, инфекундин, бисекурин).

Действенность трансфузионной терапии следует контролировать аутокоагуляционным тестом и количественным определением фактора IX, а также этаноловыми и протаминсульфатным тестами.

В последние годы начали применять, правда, пока в весьма ограниченном масштабе, специфическую профилактику геморрагий при гемофилии В. Для этого больным с особенно часто повторяющимися кровоизлияниями вводят через каждые 10—15 дней один из концентратов фактора IX по 15 ед/кг [Brackmann et al., 1976; Rizza et al., 1977]. При гемофилии В такая профилактика показала себя даже более эффективной, чем при гемофилии А, что связано с более медленной утилизацией в организме фактора IX, вследствие чего его концентрация в плазме реципиента дольше поддерживается выше 2%. Такая профилактика сочетается с возможно более ранним введением препаратов фактора IX при гемартрозах и других кровоизлияниях, для чего PPSB в шприцевой упаковке выдают больному или его родственникам, а членов семьи больного обучают технике внутривенных вливаний.

Поражение печени сывороточным гепатитом служит препятствием для продолжения трансфузионной профилактики. Она невозможна и при тяжелых реакциях на трансфузии (некоторые из них удается подавить одновременным назначением глюкокортикостероидов).

Небольшие кровотечения (например, при удалении зубов) часто успешно предупреждают и купируют ϵ -аминокапроновой кислотой в дозе 0,1—0,15 г/кг [Баркаган З. С. и др., 1966; Reid et al., 1967].

Гемофилия Вейден

Заболевание впервые описано в 1970 г. Veltkamp и соавт. По наследованию, симптоматике и лабораторным данным не отличается от обычной гемофилии В, относится к антиген-негативным вариантам (В⁻). Эта форма отличается тем, что с возрастом уровень фактора IX в крови нарастает, и после 15—18 лет кровоточивость прекращается. Ежегодный прирост фактора IX в крови около 4—5% [Brïet et al., 1982], в равной степени повышается уровень активности и антигена этого фактора, что говорит об истинном восстановлении его синтеза.

Дефицит фактора XI (РТА-недостаточность, гемофилия С)

В 1953—1955 гг. Rosenthal и соавт. описали новый вид наследственной коагулопатии, обусловленной дефицитом фактора, обозначенного авторами как «плазменный предшественник тромбопластина» («Plasma Thromboplastin Antecedent» — РТА). С 1962 г. этот фактор по Международной номенклатуре обозначается номером XI (Wright).

Н а с л е д о в а н и е. РТА-недостаточность наследуется аутосомно, вследствие чего ею болеют лица обоего пола. Данные о типе наследования неоднородны: одни авторы считают, что болезнь передается доминантно с неполной экспрессией патологического гена [Caen, Bernard, 1956; Cutillo et al., 1962], другие относят ее к болезням с промежуточным или неполным рецессивным наследованием [Rapaport et al., 1961; Edson et al., 1967]. Возможно, существуют 2 генетически разных варианта РТА-недостаточности с неодинаковой пенетрантностью и экспрессией патологического гена [Суховеев Е. Я., 1965; Kowarzyk, 1967].

В литературе отмечают очаговость РТА-недостаточности и преобладание этой болезни среди евреев; ее относительная частота в разных регионах колеблется от 0,3 до 10% [Sjolin, 1959; Green, 1973], но в целом в популяции на эту форму приходится около 1—2% всех наследственных коагулопатий.

К л и н и к а. Различают латентную, малую и выраженную формы болезни. При первой (более 50% всех больных) кровотечения изредка возникают лишь при больших травмах и операциях. У больных легкой формой болезни спонтанная кровоточивость минимальная или отсутствует, но закономерно возникают кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах. Небольшие хирургические вмешательства (удаление зубов, полипотомия и др.) лишь изредка сопровождаются кровотечениями.

Для выраженной формы болезни характерны как умеренная спонтанная кровоточивость (носовые кровотечения, легкое появление синяков и др.), так и длительные и обильные кровотечения при хирургических вмешательствах. Изредка наблюдаются подкожные и межмышечные гематомы и острые гемартрозы, в связи с чем заболевание приобретает некоторое сходство с наиболее легкими разновидностями гемофилии А или В.

У женщин профузные менструации отмечаются далеко не всегда и преимущественно лишь в пубертатном периоде. Исклчительно редко, буквально в единичных случаях, регистрируются послеродовые кровотечения [Rapot et al., 1955]. У большинства женщин, в том числе и с очень низким уровнем фактора XI в плазме, в родах не требуются трансфузионная профилактика и терапия [Rapaport et al., 1961; Zacharski, French, 1978].

В отличие от этого травмы и хирургические вмешательства при РТА-недостаточности могут осложняться тяжелыми и опасными для жизни

кровотечениями. Часто такие кровотечения становятся полной неожиданностью для лечащих врачей, поскольку ни анамнез, ни предоперационная коагулограмма не позволяют заподозрить неполадки в системе гемостаза. Необычность ситуации усугубляется тем, что даже при выраженной РТА-недостаточности далеко не все операции и травмы сопровождаются кровотечениями. Между тем «бескровные» предыдущие вмешательства не должны притуплять бдительности хирургов, поскольку при РТА-недостаточности любая операция потенциально опасна.

Диагностика РТА-недостаточности трудна и далеко не всегда надежна. Геморрагический анамнез, как уже указывалось, скуден.

Трудна и лабораторная диагностика, поскольку показания общих коагуляционных тестов — времени свертывания цельной крови, потребления протромбина — нередко остаются нормальными либо нарушаются настолько слабо и непостоянно, что не привлекают к себе внимания врачей. Чаше и стабильнее нарушаются показания парциального тромбопластинного теста, теста генерации тромбопластина (только в III ряду) и аутокоагуляционного теста, который мы считаем лучшим для выявления РТА-недостаточности.

В коррекционных тестах на базе аутокоагуляционного [Баркаган Л. З., 1972] при РТА-недостаточности дефект свертывания полностью устраняется как нормальной адсорбированной сульфатом бария плазмой, так и нормальной сывороткой.

Для более надежного распознавания скрытых нарушений свертываемости крови в предоперационное обследование больных нужно включать высокочувствительные и легко выполнимые современные коагуляционные тесты — аутокоагуляционный, активированное парциальное тромбопластиновое время и др. [Суховеева Е. Я., 1965; Purcell, Nossel, 1970].

Перечисленные выше лабораторные пробы позволяют ограничить дефицит фактора XI от гемофилии А и В, но не от дефекта Хагемана (дефицит фактора XII). Последний легко распознается по значительно большему, чем при РТА-недостаточности, удлинению общего времени свертывания крови и активированного парциального тромбопластинового времени, причем это нарушение свертываемости контрастирует с полным отсутствием у больного и его родственников каких-либо геморрагических явлений.

Тем не менее для более доказательного исключения дефицита фактора XII необходим ряд дополнительных исследований — тестов смешивания и количественного определения фактора XI. В этих тестах плазму больных с дефицитом фактора XII с успехом можно заменить плазмой 2—3-дневных цыплят, в которой этот фактор практически отсутствует, а фактор XI содержится в достаточном количестве.

В последние годы начали применять и иммунологическое определение фактора XI. Установлено, что в основе большинства форм РТА-недостаточности лежит недостаточный синтез фактора XI, а не образование его функционально неполноценных молекул [Saito, Goldsmith, 1976; Zacharski, French, 1978].

Лечение. Надежное купирование и предупреждение кровотечений, обусловленных РТА-недостаточностью, обеспечивается трансфузиями нативной, свежемороженой или сухой плазмы. Струйные трансфузии такой плазмы в дозе 4—5 мл/кг повышают уровень фактора XI в плазме на 10%, а в дозе 9—10 мл/кг — соответственно на 20% [Purcell, Nossel, 1970]. Для обеспечения гемостаза при малых хирургических вмешательствах и при легких формах РТА-недостаточности вполне эффективна первая доза, а при выраженных формах болезни и больших операциях лучше пользоваться второй дозой. Период полувыведения введенного в кровоток

фактора XI после первой трансфузии около 60 ч, а после повторных увеличивается до 120 ч и более [Nossel et al., 1966, 1976]. Следовательно, для обеспечения гемостаза в послеоперационном периоде вполне достаточны повторные трансфузии плазмы в первые дни через каждые 48 ч, а затем через 72 ч.

Из неспецифических методов лечения при РТА-недостаточности с наибольшим успехом применяется ε -аминокапроновая кислота (в дозе 0,2 г/кг), способствующая предупреждению и купированию кровотечений при небольших травмах и операциях (порезы, удаление зубов и т. д.).

Дефицит фактора XII (дефект Хагемана)

Это редкое нарушение коагуляционного гемостаза (известно около 200 больных), впервые выявленное и детально изученное О. Ратновым и сотр. [Ratnoff, Colopy, 1955; Ratnoff, 1964], характеризуется сильным снижением активности пускового фактора внутреннего механизма свертывания крови — фактора XII.

Фактор XII (фактор Хагемана) — сialogликопротеин (молекулярная масса около 82 000), активирующийся коллагеном, контактом со стеклом, каолином и другими чужеродными поверхностями, эллаговой кислотой, адреналином и рядом протеолитических ферментов (в том числе плазмином, калликреином и фактором XI). В свою очередь фактор Хагемана является естественным активатором не только свертывающей, но и калликреин-кининовой и фибринолитической систем.

Н а с л е д о в а н и е. В большинстве случаев дефект Хагемана наследуется по рецессивно-аутосомному типу [Ratnoff, 1966, и др.]. Однако в некоторых семьях выявлено аутосомно-доминантное наследование [Bennet et al., 1972]. Видимо, синтез фактора XII контролируется двумя аутосомными генами (бимодальный тип наследования).

Еще раньше такой вывод был сделан рядом авторов на основании того, что рецессивные передатчики дефекта Хагемана подразделяются на группы с низким и более высоким содержанием фактора XII в плазме [Veltkamp et al., 1965; Ratnoff, 1966; Kasper et al., 1968]. Иммунологические исследования свидетельствуют о том, что обе формы дефекта Хагемана (рецессивно и доминантно наследуемые) характеризуются сниженным синтезом этого белка, а не образованием его аномальных молекул.

К л и н и к а. При дефиците фактора XII отсутствуют какие-либо геморрагические явления (не только спонтанные, но и при травмах и операциях), несмотря на выраженное удлинение времени свертывания крови — до 30 мин и более. Выдвинут ряд гипотез для объяснения этого парадоксального явления: отмечена способность тканевых экстрактов и тромбоцитов перекрывать дефицит фактора XII и отчасти РТА, но не факторов VIII и IX [Ollendorff, 1960; Horowitz, Fujimoto, 1965; Ratnoff, 1966]; показано, что малые дозы фактора Хагемана или тромбина (IIa), образующиеся под влиянием тканевого тромбопластина, вызывают по механизму обратной связи активацию фактора IX в обход факторов XII и XI [Nossel, 1964, 1976; Kalousek et al., 1975]; при дефиците фактора XII нарушается активация ряда противосвертывающих механизмов, в частности фибринолитической системы, в связи с чем происходит функциональная компенсация вызываемой этим дефицитом гипокоагуляции [Bluming, Nossel, 1972; Nossel, 1976].

Недостаточностью фибринолиза объясняется также то, что у ряда больных с дефектом Хагемана, несмотря на резкое замедление свертываемости крови, наблюдались тяжелые и даже смертельные тромбоэмболические осложнения, в том числе эмболия легочной артерии после перелома

тазовых костей у первого выявленного носителя этого дефекта — Хагемана [Ratnoff et al., 1968]. При этом дефекте наблюдались также инфаркты миокарда [Hoack et al., 1966; Glueck, Rosehill, 1966], тромбофлебит у новорожденного [Baumann, Straub, 1968].

Следовательно, вызываемая дефицитом фактора XII гипокоагуляция не служит непреодолимым препятствием для тромбообразования.

Между степенью нарушения свертываемости крови и дефицитом фактора Хагемана имеется строгое соответствие: при резко выраженной гипокоагуляции уровень этого фактора в плазме не превышает 2% и чаще ниже 1%; при умеренном нарушении свертываемости он колеблется от 3 до 9%. Если концентрация фактора XII в плазме составляет 10% и более, то свертываемость крови, активированное парциальное тромбопластиновое время и другие тесты нормализуются.

Д и а г н о с т и к а. Дефект Хагемана должен быть заподозрен всегда, когда определяется значительное удлинение времени свертывания цельной крови и каолин-кефалинового времени при отсутствии геморрагических явлений или незначительной их выраженности. Однако наиболее полная аргументация диагноза достигается тестами смешивания с плазмой больных с заведомо известным дефицитом фактора XII и других факторов, участвующих в тромбопластинообразовании, а также иммунологическим определением в плазме больного фактора XII.

Своеобразная форма дефицита фактора XII с умеренно выраженным геморрагическим синдромом (легкое появление синяков, кровотечения при операциях, травмах, иногда в родах и др.), различными аллергическими синдромами (ангионевротический отек, бронхиальная астма, экзема и др.) и высокой частотой ранних мозговых инсультов выявлена Egeberg (1970) в нескольких норвежских семьях. В отличие от обычного дефекта Хагемана, эта форма наследуется по неполному доминантному типу, что косвенно также подтверждает концепцию о полигенном контроле за синтезом фактора XII.

Л е ч е н и е. Большинство больных с дефицитом фактора XII не нуждаются ни в заместительной терапии, ни в особой предоперационной подготовке. Небольшие трансфузии донорской плазмы вызывают у лиц с дефектом Хагемана полную нормализацию коагулограммы [Velkamp et al., 1965; Girolami et al., 1970]. Период полувыведения введенного в кровоток фактора XII около 48—56 ч.

Если нет полной уверенности в правильности диагноза или у больного (его родственников) раньше отмечались какие-либо геморрагии, то до хирургического вмешательства лучше перелить плазму. Трансфузионная терапия проводится так же, как и при дефиците фактора XI.

При дефекте Хагемана не следует применять ϵ -аминокапроновую кислоту и другие ингибиторы фибринолиза, поскольку эту патологию сопровождает недостаточность фибринолитической системы [Nossel, 1976]. В такой ситуации назначение антифибринолитиков повышает риск тромбоэмболий.

Дефицит плазменных компонентов калликреин-кининовой системы

С системой гемостаза (свертыванием крови и фибринолизом) взаимодействуют плазменные компоненты калликреин-кининовой системы — плазменный прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Они составляют единый функциональный комплекс с фактором Хагемана, запускают вместе с ним начальную фазу свертывания крови и внутренних (плазменный) механизм фибринолиза. При наследственном дефиците этих компонентов,

как и при дефиците фактора XII, нарушается внутренний механизм формирования протромбиназной активности и замедляется свертывание крови в активированном парциальном и тромбопластиновом тесте, аутокоагуляционном тесте и в других общих коагуляционных пробах. Вместе с тем при этом резко нарушается XIIа-калликреин-зависимый фибринолиз, и у больных, несмотря на гипокоагуляцию, возможна склонность к тромбозам.

Известны следующие наследственные формы дефицита этих факторов.

Дефицит плазменного прекалликреина (дефект Флетчера) впервые описан как наследственное удлинение парциального тромбопластинового времени при нормальном уровне, но нарушенной активации факторов XII и XI Hathaway et al. и соавт. в 1965 г., после чего появилось большое число аналогичных сообщений [Hathaway et al., 1969, 1970; Hattersley, Hayse, 1970; Weiss et al., 1974; Bouma et al., 1977, и др.] и было подтверждено участие плазменного прекалликреина в активации факторов XII и XI, а также плазминогена. Эти реакции осуществляются при взаимодействии плазменного прекалликреина с высокомолекулярным кининогеном.

Дефицит фактора Флетчера определяется функционально — по активированному парциальному тромбопластиновому времени при смешивании с плазмами без плазменного прекалликреина, по аналогичному исследованию XIIа-зависимого фибринолиза (свидетельством дефицита плазменного прекалликреина служит отсутствие коррекции) и иммунологически (с помощью антител против плазменного прекалликреина). Иммунологическими методами у гомозиготов выявляют очень низкий уровень антигена плазменного прекалликреина (менее 1%). Но известны формы с аномалией прекалликреина и концентрацией антигена этого белка 13—30% [Saito et al., 1981].

У больных с дефектом Флетчера, несмотря на плохую свертываемость крови, нет ни спонтанных, ни послеоперационных кровотечений. В части случаев выявляется наклонность к тромбозам, по-видимому, из-за нарушения фибринолиза. В комплексной терапии и профилактике этих тромбозов используют трансфузии свежемороженой плазмы, содержащей все компоненты плазменной активации фибринолиза.

Дефицит высокомолекулярного кининогена (дефекты Вильямса; Фитцджеральда; Фложак). Schiffman, Lee (1974, 1975) показали, что очищенный фактор XII почти не активирует высокоочищенный фактор XI без добавления в среду высокомолекулярного кининогена. Вслед за этим одновременно в 3 семьях, по фамилиям которых названы дефекты, были выявлены наследственные формы дефицита этого фактора [Colman et al., 1975; Saito et al., 1975; Lecombe et al., 1975]. Во всех случаях были замедление парциального тромбопластинового времени свертывания, XIIа-зависимого фибринолиза и снижение кининогенной активности плазмы. Добавление к плазме больных очищенного высокомолекулярного кининогена устраняло все эти нарушения. У большинства описанных больных с наследственным дефицитом высокомолекулярного кининогена имеется также умеренная недостаточность прекалликреина. Клинических симптомов нет, но коагуляционные тесты резко нарушены.

Нарушения свертываемости, выявляемые у лиц с дефицитом факторов XII прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, пугают врачей,ставляя иногда отказываться от хирургических вмешательств. В подобных случаях при невозможности установить характер дефекта показаны трансфузии свежемороженой плазмы с повторным исследованием свертываемости чувствительными методами (активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест). При нормализации показателей и отсутствии в анамнезе каких-либо геморрагических эпизодов (в том

числе при порезах, операциях и т. д.) можно выполнять операции под прикрытием ежедневных трансфузий 300—400 мл свежезамороженной плазмы. Такие трансфузии важны для нормализации фибринолиза и профилактики тромбозов, а не кровотечений, которых у больных с дефицитом высокомолекулярного кининогена практически никогда не бывает.

Приобретенный дефицит плазменного прекалликреина и высокомолекулярного кининогена отмечается при циррозе печени, массивных тромбозах, диссеминированном внутрисосудистом свертывании, многих воспалительных процессах, сепсисе. Чаще всего он обусловлен интенсивным потреблением этих факторов вслед за их активацией.

Дефицит фактора VII (наследственная гипопроконвертинемия)

Заболевание впервые описали в 1951 г. Alexander и соавт. Это единственный геморрагический диатез с изолированным удлинением протромбинового времени (снижение протромбинового индекса) при абсолютно нормальных показателях всех остальных коагуляционных тестов (время свертывания крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест, тест генерации тромбопластина, тромбиновое время и др.).

Фактор VII принадлежит к синтезируемым в гепатоцитах К-витаминозависимым факторам. Его функция состоит в том, что при взаимодействии с тканевым тромбопластином он образует быстродействующий «внешний» активатор фактора X.

В клинических сводках, учитывающих наиболее выраженные формы гипопроконвертинемии, на долю дефицита фактора VII приходится от 0,2 до 1% всех наследственных коагулопатий. В большинстве случаев дефицит фактора VII наследуется аутосомно по неполному рецессивному типу. Клинически выраженная форма заболевания с уровнем фактора VII в плазме ниже 5% наблюдается у всех гомозиготов, у них преобладает тяжелая форма с уровнем фактора VII ниже 1—2%. У гетерозиготов проявления этой патологии варьируют от латентных форм (с уровнем фактора выше 15%) до форм со среднетяжелым или легким геморрагическим синдромом (уровень фактора VII в плазме 3—15%).

При любом удлинении протромбинового времени нужно исключить все виды приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь обусловленные патологией печени, токсическим воздействием антикоагулянтов непрямого действия и эндогенным К-типовитаминозом. Изолированный дефицит фактора VII бывает при системном амилоидозе и нефротическом синдроме.

Клиническая картина. Тяжелая форма болезни (уровень фактора VII ниже 2%) характеризуется микроциркуляторно-гематомной кровоточивостью, причем геморрагические явления часто обнаруживаются уже при рождении (гематомы, кровоподтеки, пупочные и желудочно-кишечные кровотечения) либо в первые 2 года жизни. Позже к этим явлениям присоединяются кровоизлияния в мышцы и суставы, в мозг, желудочно-кишечные геморрагии и профузные, длящиеся по 10—20 дней, меноррагии. Типичны также длительные и обильные кровотечения при травмах и операциях. Острые гемартрозы напоминают таковые при гемофилии, но бывают намного реже и крайне редко ведут к остеартрозам.

При гипопроконвертинемии средней тяжести уровень фактора VII не превышает 5%, гематомы и гемартрозы крайне редки, преобладают кровотечения синячкового типа, геморрагии при травмах. Сохраняется угроза опасных для жизни кровоизлияний в мозг.

При легких формах болезни уровень фактора VII составляет 5—15%, кровоточивость синячкового типа, но геморрагические явления менее выражены и разнообразны, часты моносимптомные формы. Иногда неполноценность гемостаза выявляется лишь при травмах и операциях.

При латентных формах болезни кровоточивость отсутствует и уровень фактора VII в плазме колеблется в пределах от 15 до 50%. Протромбиновое время слегка удлинено или нормально. Изредка при латентной форме возникают кровотечения после больших травм и операций. Среди потомков лиц с латентным носительством гена гипопроконвертинемии встречаются больные с клинически выраженными формами болезни, что говорит о неполной рецессивности (промежуточности) этого гена.

Диагностика. Для гипопроконвертинемии типичны изолированное удлинение протромбинового времени при нормальных показателях общих коагуляционных тестов, нормализация протромбинового времени под влиянием старой сыворотки (24 ч хранения) при полном отсутствии такого исправляющего действия нормальной адсорбированной сульфатом бария плазмы. При дефиците фактора VII яды гадюки Рассела (стиппен) или гюрзы (леботокс) в смеси с кефалином дают нормальное свертывание рекальцифицированной плазмы, тогда как при недостаточности фактора X, как и при снижении уровня факторов II и V, ядовое время удлиняется. Коррекция протромбинового времени не достигается в тестах смешивания исследуемой плазмы с плазмой больных с заведомо известным дефицитом фактора VII, но происходит при добавлении плазмы без факторов V, II и X.

Можно поставить правильный диагноз, используя только протромбиновый тест (т. е. без применения сложных двухступенчатых методик и ядов). Фактор VII сохраняется в кровотоке очень короткое время (период полувыведения около 2—6 ч), а все другие факторы протромбинового комплекса имеют период полувыведения 24—48 ч, протромбин — более 3 сут. Исследуя в динамике после трансфузии достаточной дозы свежей плазмы (15 мл/кг) протромбиновый индекс, легко вычленив из других нарушений дефицит фактора VII — при нем нормализация сохраняется лишь около 3—5 ч, а нередко и еще меньше. При дефиците других факторов, в частности фактора X, коррекция длится более суток [Баркаган Л. З., 1981].

Лечение. Остановка кровотечений обеспечивается повышением уровня фактора VII в плазме больного до 15% и выше при струйной трансфузии плазмы в дозе 15 мл/кг либо концентрата факторов протромбинового комплекса (PPSB) в адекватной дозе (единица активности препарата соответствует содержанию фактора в 1 мл «усредненной» донорской плазмы).

Разовую дозу концентрата рассчитывают по следующей формуле:

$$D = \frac{A \cdot B}{1,2},$$

где D — доза в единицах; A — масса тела больного в килограммах; B — необходимая прибавка уровня фактора в плазме в процентах.

Долго поддерживать концентрацию фактора VII выше 10% трудно, поскольку период его полувыведения в кровяном русле реципиента 2—6 ч. Первые разовые дозы плазмы увеличивают в 2—3 раза (до 30 мл/кг), после чего вводят по 10 мл/кг не реже 3 раз в сутки. Трансфузионное прикрытие хирургических вмешательств лучше осуществлять с помощью концентратов факторов протромбинового комплекса. При больших кровотечениях и операциях PPSB вначале вводят в дозе 20—30 ед/кг, затем по 15 ед/кг через каждые 12 ч. На 5-й день после операции можно перейти на однократное введение препарата в дозе 20 ед/(кг · сут).

Неспецифическая терапия включает в себя ряд общих и локальных

воздействий — прием внутрь и орошение кровоточащих поверхностей раствором ϵ -аминокапроновой кислоты, местным использованием тромбина, гемостатической губки, стипвена, лебетокса. При маточных кровотечениях назначают синтетические гормональные противозачаточные препараты в убывающих дозах, начиная с 3—4 таблеток в день. Следует избегать одновременного применения инфекундина с PPSB и ϵ -аминокапроновой кислотой, так как это чревато тромбогеморрагическим синдромом.

Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта—Прауэра)

Существование фактора X и его наследственного дефицита впервые доказали Telfer и соавт. (1956) и Hougie и соавт. (1957), выявившие в 2 семьях (Прауэра и Стюарта) этот ранее не известный геморрагический диатез.

Болезнь Стюарта—Прауэра — редкое заболевание, наследуемое по неполному аутосомно-рецессивному типу.

Клиническая картина. Возможны как очень тяжелые формы (у гомозиготов), так и легкие и латентные разновидности (у гетерозиготов). При очень тяжелых формах концентрация фактора X в плазме не достигает 1%, при тяжелых находится в пределах 1—2%, среднетяжелых — от 2 до 5%, при легких — от 5 до 10%, при латентных — 10% и выше. Концентрацию фактора X, равную 10%, считают минимально достаточной для полноценного гемостаза.

Если количество фактора X определить нельзя, то ориентировочное суждение о его дефиците можно составить по удлинению протромбинового времени [Lechler et al., 1965; Rizza, 1976]: при уровне фактора X менее 1% этот показатель превышает 90 с, при уровне от 1 до 2% составляет 70—90 с, от 2 до 5% — 40—70 с, от 5 до 10% — 15—40 с (норма 12—14 с).

При очень тяжелой форме болезни геморрагии возникают в раннем детском возрасте, часто уже при рождении или в первые месяцы жизни, и обычно быстро приводят к смерти. Непосредственной причиной смерти служат кефалогематомы, повторяющиеся кровоизлияния в мозг и профузные желудочно-кишечные кровотечения [Bachman et al., 1958; Girolami et al., 1975].

При тяжелых формах болезни геморрагии возникают несколько позже и не становятся катастрофой. Часты петехиально-пятнистые кровоизлияния в кожу, подкожные гематомы, обильные и длительные носовые и десневые кровотечения и особенно изнуряющие мено- и метроррагии. Хирургические вмешательства (от удаления зубов до полостных операций), роды и аборт сопровождаются профузными, угрожающими жизни больных кровотечениями. Внутримышечные кровоизлияния и гемартрозы крайне редки. При среднетяжелой болезни наиболее выражены маточные, носовые и десневые кровотечения, геморрагии в кожу, кровотечения при травмах и операциях. Легкая форма не дает столь выраженной симптоматики, но все же часты меноррагии, кровотечения во время родов и при хирургических вмешательствах. Периодически возникают и «беспричинные» носовые кровотечения. Легкая болезнь имеет длительные светлые промежутки без каких-либо геморрагий [Папаян Л. П. и др., 1976].

Диагностика. Для болезни Стюарта—Прауэра характерно удлинение протромбинового времени, коррекция которого достигается старой сывороткой, но не адсорбированной сульфатом бария плазмой. Вторая типичная черта дефицита фактора X — удлинение каолин-кефалинового

времени свертывания, снижение потребления протромбина, нарушение теста генерации тромбопластина и аутокоагулограммы. Такое одновременное нарушение внешнего и внутреннего механизмов свертывания — важный отличительный признак дефицита фактора X [Лорие Ю. И., Орлова Л. Д., 1961, и др.].

Однако при легких формах болезни Стюарта—Прауэра с концентрацией фактора X выше 7—8% тесты внутреннего механизма свертывания могут оставаться почти нормальными. При оценке показаний лабораторных тестов всегда следует учитывать тяжесть заболевания и удлинение протромбинового времени.

Решающее значение в дифференцировке дефицита факторов X и VII имеют пробы со змеиными ядами. В смеси с кефалином эти яды нормально свертывают плазму, лишенную фактора VII, тогда как при дефиците фактора X леботокс-кефалиновое и стипвен-кефалиновое время удлиняется. Лишь при аномалии фактора X типа Фриули ядовитые тесты утрачивают диагностическое значение.

Надежная диагностика обеспечивается также тестами смешивания исследуемой плазмы с плазмой больных с заведомо известным «большим» дефицитом факторов X и VII.

После трансфузий плазмы или PPSB показания протромбинового теста при дефиците фактора X (период полувыведения более 48 ч) нормализуются на значительно больший срок, чем при дефиците фактора VII, что также имеет большое диагностическое значение [Баркаган Л. З., 1981].

Лечение. Трансфузионная терапия болезни Стюарта—Прауэра проводится теми же гемопрепаратами (плазма, PPSB) и в тех же дозах, как и заместительная терапия дефицита фактора VII. При дефиците фактора X трансфузии плазмы в дозе 7—10 мл/кг можно производить один раз в сутки, а PPSB — в дозах 15—20 ед/кг один раз в 2—3 дня. Трансфузионная терапия показана при всех видах кровотечений, при хирургических вмешательствах (чаще всего с 1-го по 10-й день после операции), во время родов и в первые 5 дней послеродового периода.

При меноррагиях допустимо применение синтетических гормональных противозачаточных препаратов (инфекундин, местранол и др.) по 3—4 таблетки в первые 2—3 дня менструального цикла с последующим снижением дозы до 1 таблетки в день. При использовании этих препаратов необходим контроль за уровнем фибриногена и продуктов деградации фибриногена в плазме, показаниями этанолового и протаминсульфатного тестов. Одновременного назначения прогестинов и PPSB следует избегать из-за опасности диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Локально при носовых кровотечениях, геморрагиях из зубных лунок можно применять тромбин, гемостатическую губку, охлажденный 5—10% раствор ε-аминокапроновой кислоты и другие местные гемостатики.

Дефицит фактора V

В 1947 г. Owren описал первую больную с наследственным дефицитом фактора свертывания, получившего следующие обозначения: лабильный фактор, проакцелерин, Ас-глобулин, фактор V.

Фактор V синтезируется, как и другие факторы протромбинового комплекса (II, VII, X), в гепатоцитах, но его образование не зависит от витамина К. Он лабилен, плохо сохраняется в консервированной крови и плазме, потребляется в процессе свертывания, чем отличается от факторов VII и X. В свежей сыворотке определяются следы фактора V, а через час хранения при 37°C этот фактор уже не определяется. Фактор V, как и фактор II, не сорбируется из плазмы сульфатом бария.

Дефицит фактора V исследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной экспрессивностью патологического гена [Frank et al., 1950; Owen, Cooper, 1955; Melliger, Duckett, 1971] и по аутосомно-рецессивному [Kingsley, 1954; Fridman et al., 1961]. Эти данные говорят о полигенности парагемофилии [Ratnoff, 1960; Barrow, Graham, 1974]. Об этом же свидетельствует определенная неоднородность нарушений гемостаза у разных больных, в частности сравнительно частое сочетание дефицита фактора V с удлинением времени кровотечения [Rizza, 1976] и дефицитом фактора VIII [Girolami et al., 1974].

Barrow, Graham (1974) приходят к заключению о едином аутосомном локусе, контролирующем синтез пептида, общего для факторов V и VIII.

К л и н и к а. Выраженность геморрагического синдрома зависит от степени дефицита в плазме больных фактора V и сопутствующих нарушений в других звеньях системы гемостаза (удлинения времени кровотечения, дефицита фактора VIII). Отмечаются петехии, экхимозы и кровоподтеки, носовые и десневые кровотечения, мено- и метроррагии. Возможны кровотечения из пупочного канатика, желудочно-кишечные геморрагии. У больных с выраженными формами заболевания часты длительные кровотечения при удалении зубов, тонзиллэктомии и при порезах, но полостные операции редко осложняются геморрагиями. Наиболее тяжелая кровоточивость наблюдается у больных с уровнем фактора V ниже 2% и при сочетании дефицита этого фактора с недостаточностью фактора VIII. При заболевании средней тяжести уровень фактора V в плазме составляет 2—6%, при легкой форме болезни — 6—16%. При более высоких показателях фактора V кровоточивость не возникает.

Диагностика. Дефицит фактора V, как и болезнь Стюарта—Прауэра, сопровождается удлинением протромбинового времени и нарушением показаний активированного парциального тромбопластинового времени, теста генерации тромбопластина и аутокоагуляционной пробы.

Все перечисленные выше нарушения сочетаются с нормальным тромбоновым временем и устраняются добавлением к исследуемой плазме свежей нормальной плазмы.

В отличие от этого «старая» нормальная плазма таким корректирующим действием не обладает (для получения «старой» плазмы ее хранят в холодильнике при 4°C до тех пор, пока протромбиновое время ее не удлинится до 60 с и более; такую плазму можно считать практически лишенной фактора V, но содержащей еще достаточное количество факторов II, VII и X). Диагноз уточняют количественным определением фактора V [Lewis et al., 1957].

Л е ч е н и е. Заместительную терапию при дефиците фактора V проводят свежей донорской кровью или свежесзамороженной плазмой. Их следует заготавливать в пластиковых мешках, поскольку при контакте со стеклом ускоряется инактивация фактора V [Soulier, 1964]. В urgentных случаях возможны прямые гемотрансфузии от донора больному (не использовать кровь родителей и других родственников больного!).

При больших геморрагиях и подготовке к хирургическим вмешательствам уровень фактора V в плазме должен быть выше 25—30%. Это достигается повторными струйными трансфузиями свежесзамороженной плазмы из расчета 15 мл/кг через каждые 12 ч. Предоперационную подготовку больных лучше начинать за 1—2 дня до хирургического вмешательства. В первые сутки лечения или предоперационной подготовки плазму вводят в дозе до 40—50 мл/кг (взрослым больным до 1,5—2 л плазмы в 2 введения), после чего переходят на трансфузии по 15 мл/кг. При малых травмах и операциях (удаление зубов и т. д.) вполне достаточно повысить уровень фактора V в плазме больного не до 25—30%, а лишь до 15—20%. При одновременном дефиците фактора VIII дополнительно назначают криопреципитат.

Дифференциальная диагностика дефицита факторов протромбинового комплекса

Методы исследования	Показания при дефиците факторов				
	VII	X	X-Фриули	V	II
Активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест, тест генерации тромбопластина Протромбиновое время Оно же при коррекции: старой сывороткой (24 ч хранения) плазмой, адсорбированной сульфатом бария старой плазмой (несколько суток хранения) Лебетокс (стипвен)-кефалиновый тест Коррекция в тестах смешивания с плазмой без фактора: VII X V II	Нормальные Удлинено	Нарушенные Удлинено	Нарушенные Удлинено	Нарушенные Удлинено	Нарушенные Удлинено
	Нормализация Удлинено	Нормализация Удлинено	Нормализация Удлинено	Нормализация Удлинено	Нормализация Удлинено
	Нормализация Нормы	Нормализация Патология	Нормализация Нормы	Нормализация Патология	Нормализация Патология
	Нет Есть » »	Есть Нет Есть »	Есть Нет Есть »	Есть » Нет Есть	Есть » » Нет

Дефицит фактора II

Заболевание встречается крайне редко; впервые описано Van Creveld (1954), Quick с соавт. (1965). Оно объединяет различные молекулярные дефекты фактора II, при которых более или менее снижена способность этого фактора трансформироваться в активный тромбин и вызывать свертывание фибриногена.

Всего в настоящее время описано около 20 семей с хорошо документированными формами наследственного дефицита фактора II, в том числе 2 в СССР [Баркаган З. С., 1975, 1982]. Наследование болезни либо аутосомное с полной пенетрантностью и промежуточной экспрессией, либо неполное рецессивное.

Клиническая картина. Для дефицита фактора II характерна кровоточивость синячкового типа. Тяжесть геморрагического синдрома соответствует выраженности дефицита: спонтанные геморагии резко выражены при уровне фактора II до 5% (при средней норме 100%), но возможны и при концентрации 10—15%. Посттравматические и послеоперационные кровотечения надежно купируются и предупреждаются при повышении концентрации протромбина до 40% и более [Biggs, 1966; Rizza, 1976].

Диагностика. Неоднородность молекулярных аномалий фактора II при наследственных гипо(дис)протромбинемиях определяет некоторые существенные различия показаний отдельных лабораторных тестов у разных больных. У одних больных сравнительно умеренно удлиняется протромбиновое время, а у других менее нарушены тесты, отражающие внутренний механизм свертывания.

Нарушения протромбинового времени, как и измененные показания всех других коагуляционных тестов, не устраняются ни старой сывороткой, ни адсорбированной сульфатом бария плазмой, но компенсируются старой нормальной плазмой. Эти простые коррекционные пробы позволяют исключить дефицит всех факторов протромбинового комплекса (VII, X и V), кроме протромбина.

Другая группа тестов, позволяющая диагностировать дефицит фактора II, основана на использовании змеиных ядов. Они превращают протромбин в тромбин без участия факторов VII, X и V. Такими свойствами обладают яды австралийской змеи тайпан [Denson, 1971] и песчаной эфы [Баркаган З. С. и др. 1977; Scieck et al., 1972]. При дефиците протромбина время свертывания плазмы под влиянием этих ядов удлиняется, причем тем больше, чем значительнее дефицит фактора II.

Диагноз уточняется после количественного определения уровня фактора II в плазме обследуемого больного и тестирования уровня антигена этого фактора. Такой подход позволяет дифференцировать истинный дефицит и молекулярные аномалии протромбина.

Лечение. Заместительная терапия гипопротромбинемии проводится либо обычной или свежезамороженной донорской плазмой, либо концентратами типа PPSB. Трансфузии плазмы используются для предупреждения и купирования небольших геморагий, при которых гемостаз может быть обеспечен повышением концентрации фактора II в плазме до 15—20%. Поддерживающие трансфузии PPSB в дозе 20—40 ед/кг можно делать один раз в 2—4 дня, поскольку период полувыведения протромбина в кровяном русле реципиента равен 3—5 дням.

Препараты витамина К при наследственных гипопротромбинемиях не оказывают сколько-нибудь заметного гемостатического действия и не улучшают показаний лабораторных тестов.

Дефицит фактора I и дисфибриногемии

Врожденные и наследственные формы недостаточности фибриногена описаны еще Rabe, Salomon (1920), Macfarlane (1938). Семейная афибриногемия — редкое заболевание; в настоящее время известно около 150 подобных больных. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Почти все больные с уровнем фибриногена в плазме ниже 0,15 г/л (15 мг%) гомозиготы. У их родителей обычно обнаруживается умеренное снижение содержания фибриногена в плазме (от 0,5 до 1,5 г/л; от 50 до 150 мг%) без каких-либо геморрагических проявлений.

Клиническая картина. Кровоточивость при афибриногемии обычно не очень резко выражена, микроциркуляторная. У некоторых больных плохо заживают раны.

Диагностика. При афибриногемии все коагуляционные тесты выявляют полную несвертываемость крови, но доказательно отсутствие свертывания при добавлении тромбина к исследуемой рекальцифицированной цитратной плазме. Для исключения действия антикоагулянтов, которые могут блокировать добавляемый извне тромбин, тромбиновую пробу повторяют в двух вариантах: с добавлением антагониста гепарина — протамин-сульфата или полибрена и с добавлением в исследуемую плазму высокоочищенного фибриногена. Если антагонисты гепарина не ликвидируют «несвертываемость», а добавленный фибриноген нормализует тромбиновое время исследуемой плазмы, то подтверждается диагноз афибриногемии.

Для окончательного разграничения а(гипо)фибриногемии и дисфибриногемий используют количественное иммунологическое, иммунохимическое и электрофоретическое (диск-электрофорез) определение фибриногена [Андреев Г. В., 1974; Гусейнов Ч. С. и др., 1976]. В иммунологических пробах используют антифибриногеновые сыворотки.

В каждом случае выявления а(гипо)фибриногемии следует в первую очередь думать не о генетически обусловленном дефиците этого белка, а о несравненно более часто встречающихся в клинической практике приобретенных формах указанной патологии, обусловленных либо диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, либо печеночной дистрофией. Лишь при полном отсутствии каких-либо клинико-лабораторных признаков этих синдромов и вызывающих их заболеваний становится правомочной диагностика наследственного нарушения синтеза фибриногена. Диагноз таких наследственных форм подтверждается стабильной, пожизненной недостаточностью фактора I, а также гипофибриногемией (хотя бы умеренной) у родителей и других кровных родственников больного.

Лечение. Кровотечения из слизистых оболочек и после удаления зубов обычно предупреждают и купируют умеренными дозами ϵ -аминокапроновой кислоты (по 0,2 г/кг внутрь), орошениями 5% раствором этого препарата кровоточащей поверхности, тампонадой лунки зуба гемостатической губкой с тромбином.

Специфическая заместительная терапия показана при больших кровотечениях, а также во время и после хирургических вмешательств либо концентрированной сухой плазмой, либо раствором фибриногена; 1 л плазмы (в пересчете на нативную) эквивалентен 3,0—3,5 г фибриногена. Для обеспечения надежного гемостаза первая доза фибриногена должна составлять 0,06 г/(кг · сут), что обеспечивает повышение концентрации в плазме больного этого белка с 0 до 1,5 г/л. Повторные введения фибриногена делают через 2—3 дня, поскольку период полувыведения этого белка в плазме реципиента колеблется в пределах от 3 до 4,8 дня. Поддерживающие дозы препарата, вводимые через каждые 2 дня, должны быть вдвое меньше первоначальной (т. е. 0,03—0,04 г/кг).

Дисфибриногемии — генетически обусловленные нарушения свертываемости крови, вызванные молекулярными аномалиями фибриногена [Андреев Г. В., 1974; Mammen, 1976]. Согласно Международной номенклатуре, патологические фибриногены обозначаются по городам, где была впервые выявлена данная патология. В настоящее время описано около 50 таких аномалий фибриногена.

Большинство дисфибриногемий наследуется аутосомно-доминантно и лишь отдельные формы — по неполному рецессивному типу.

Гипокоагуляционные дисфибриногемии характеризуются глубоким нарушением всех общих коагуляционных показателей. При одних аномалиях плазма вообще не свертывается при воздействии тромбином (фибриноген Париж I, Детройт и др.), при других свертывается очень медленно, за 50—70 с и более (фибриноген Филадельфия, Париж II и др.).

Неполноценность аномальных фибриногенов чаще всего связана с неспособностью тромбина отщеплять от молекулы структурно измененного фибриногена фибринопептиды или нарушением полимеризации фибрин-мономеров, несмотря на нормальное отщепление пептидов А и В. Отдельные аномальные фибриногены атипично расщепляются плазмином и (или) не стабилизируются фактором XIII.

При дифференциальной диагностике следует помнить о вторичных приобретенных дисфибриногемиях, обусловленных изменениями в углеводной части молекулы белка — нарушенным соотношением в ней сиаловых кислот и гексозамина [Mester et al., 1970]. Эти формы, наблюдающиеся в основном при тяжелых поражениях печени, сопровождаются замедлением и неполнотой полимеризации фибрин-мономеров, удлинением тромбинового времени, повышенным содержанием в плазме и сыворотке несвертывающихся фибрин-мономерных комплексов, из-за чего могут быть положительными этаноловый, протамин-сульфатный и β -нафтоловый тесты [von Felten et al., 1969; Soria et al., 1970].

Клиническая картина. Многие дисфибриногемии, несмотря на выраженное нарушение свертываемости крови, не вызывают кровоточивости или обуславливают минимальную наклонность к ней. Кровоточивость может отсутствовать даже при формах с полной несвертываемостью плазмы при добавлении к ней тромбина (Париж I).

Лечение. Большинство форм дисфибриногемий не требует лечения. Кровотечения купируют локальными воздействиями (давление, холод, орошение кровоточащей поверхности раствором ε -аминокапроновой кислоты, адроксоном, наложение гемостатической губки и др.). Лишь в случаях с выраженной кровоточивостью допустимы трансфузии плазмы и фибриногена. Необоснованных введений плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части больных афибриногемиями и дисфибриногемиями они вызывают появление антител.

Дисфибриногемии с наклонностью к тромбозам — см. главу о тромбофилиях.

Дефицит фактора XIII

В 1960 г. Duckert и соавт. впервые выявили 2 братьев с тяжелым геморрагическим диатезом, обусловленным наследственным дефицитом фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII, плазменная трансклутаминаза). В последующие годы появился ряд других описаний аналогичных больных, и в настоящее время известно уже около 70 семей с этим редко встречающимся геморрагическим диатезом. Walls, Losowski (1968) считают, что рассматриваемая болезнь, особенно ее легкие формы, распространена значи-

гельно более, чем думают, но во многих случаях не распознается, поскольку все параметры коагулограммы, кроме снижения уровня фактора XIII в плазме, остаются совершенно нормальными. Недавно в СССР впервые выявлена семья с наследственным дефицитом фактора XIII у 2 сестер [Баркаган Л. З. и др., 1980].

Болезнь наследуется аутосомно по неполному рецессивному типу — у гомозиготов уровень фактора XIII обычно ниже 5% и заболевание протекает тяжело, но и у гетерозиготов часты легкие и среднетяжелые геморрагические проявления [Duckert, Beck, 1968; Ratnoff, Steinberg, 1968; Egeberg, 1968; Egbring et al., 1970, и др.].

Вместе с тем имеется какое-то заболевание, родственное основной форме дефицита фактора XIII, описанное Hampton и соавт. (1966). Оно наследуется рецессивно сцепленно с X-хромосомой, в силу чего геморрагический диатез, как и при гемофилии, проявляется в основном у лиц мужского пола, а передатчиками заболевания служат женщины.

К л и н и к а. Самый частый и наиболее ранний признак дефицита фибринстабилизирующего фактора, наблюдающийся почти у всех больных, — медленное заживление пупочной ранки и кровотечения из нее на протяжении первых 3 недель жизни [Duckert, Beck, 1968; Egbring et al., 1970]. Умбиликальные кровотечения часто бывают настолько упорными и обильными, что требуют трансфузионной терапии. «Пупочный синдром» при нормальных показаниях общих коагуляционных тестов (время свертывания крови, каолин-кефалиновое время, аутокоагулограмма, протромбиновое и тромбиновое время) прямо указывает на необходимость исследования фактора XIII.

Вторая частая и весьма опасная группа геморрагий — кровоизлияния в мозг и его оболочки при рождении или в течение первого года жизни. Они регистрируются почти у половины больных, склонны к рецидивированию и служат одной из главных причин смерти и тяжелой инвалидизации больных [Duckert, Beck, 1968; Egbring, 1968]. Иногда церебральные геморрагии приводят к джексоновской эпилепсии [Abels et al., 1970].

Сравнительно рано могут возникать желудочно-кишечные кровотечения, макрогематурия и кровоизлияния в брюшную полость, но они более редки и менее опасны, чем внутричерепные геморрагии.

В дальнейшем число геморрагий возрастает, причем для дефицита фактора XIII характерна кровоточивость смешанного типа. Часты петехиально-пятнистые кровоизлияния в кожу, синяки, подкожные и межмышечные гематомы, приблизительно у $1/5$ больных бывают гемартрозы. Наблюдаются кровоизлияния в брюшину и забрюшинные гематомы, которые имитируют острые хирургические заболевания органов брюшной полости, почечную колику, внематочную беременность [Ikkala, 1968; Fischer, 1968]. Трудность дифференциальной диагностики усугубляется тем, что при таких кровотечениях пункция заднего свода обнаруживает кровь в брюшной полости. Лишь быстрое, в течение 1 ч, стихание всех явлений после массивной трансфузии плазмы (не менее 500 мл) или криопреципитата (не менее 10 ед/кг), как и обнаружение дефицита фактора XIII, позволяет врачу правильно сориентироваться в ситуации.

При недостаточности фибринстабилизирующего фактора наблюдаются длительные и обильные кровотечения при порезах, травмах, удалении зубов и хирургических вмешательствах, легкое появление синяков и гематом, меноррагии, кровотечения в родах и при абортах.

Описана больная, у которой во время 12 беременностей наблюдались профузные маточные кровотечения, из-за чего все беременности заканчивались самопроизволь-

ным абортom. При последней, 13-й, беременности был диагностирован дефицит фактора XIII и проводилась заместительная трансфузионная терапия (фактор XIII поддерживался на уровне более 10%). Под прикрытием таких регулярных трансфузий беременность протекала без осложнений и родился нормальный ребенок [Fisher et al., 1966].

При легких формах заболевания с уровнем фактора XIII в плазме выше 3—5% гематомы, как правило, уже не возникают и наблюдаются преимущественно посттравматические кровотечения.

Характерная черта выраженного дефицита фактора XIII — плохое заживление ран и переломов [Shmerling et al., 1961; Duckert, Beck, 1968]. Этот дефект репаративной регенерации устраняется сразу же после введения препаратов, содержащих XIII фактор. При более легком заболевании заживление существенно не нарушается.

Диагностика. При дефиците фибринстабилизирующего фактора все параметры коагулограммы остаются нормальными. Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза также не выявляет существенных нарушений. В этих условиях геморрагический диатез требует определения фактора XIII, поскольку это единственный фактор свертывания, при дефиците которого все тесты, характеризующие разные фазы свертывания крови, имеют нормальные показатели.

Большинство лабораторных методик для распознавания дефицита фактора XIII основано на определении растворимости фибриновых сгустков в 4 М или 8 М мочеvine либо в кислотах — 1% растворе монохлоруксусной кислоты или 2% растворе уксусной кислоты. При почти полном отсутствии в плазме фактора XIII лизис сгустков происходит в мочеvine за 10—30 мин, в монохлоруксусной кислоте — за 4—5 мин, при концентрациях около 1% — соответственно за 30—50 и 5—10 мин, при уровне выше 1% — за 60—90 и 7—14 мин. Если в исследуемую плазму до свертывания добавить $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{50}$ объема нормальной плазмы, в которой имеется фактор XIII, то происходит полная стабилизация фибрина.

Для распознавания легких и латентных форм дефицита фактора XIII качественные тесты непригодны и диагностика возможна лишь с помощью количественного определения. С этой целью чаще используют достаточно точные и легко выполнимые методы Сигга [Sigg, 1966] и В. П. Балуды и соавт. (1965). Фактор XIII может определяться также по эстеразным свойствам, т. е. по транслугаминазной активности [Loevy, 1968; Nelson, Lerner, 1976], а также иммунологически или иммунорадиометрически [Duckert, 1970]. Последняя группа методик позволяет дифференцировать генетически различные группы дефицита фибринстабилизирующего фактора — более частую антигенонегативную (фактор XIII⁻) и антигенопозитивную (фактор XIII⁺) [Egbring et al., 1976].

Наследственный дефицит фибринстабилизирующего фактора следует отличать от множества приобретенных форм этой патологии, начиная с преходящих депрессий, обусловленных диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или множественными и массивными тромбами, при которых потребляется этот фактор, и кончая формами, обусловленными циррозом и опухолями печени, уремией, применением ртутных мочегонных, полимиксина В и стрептазы, лучевой болезнью и рядом других заболеваний [Балуда В. П. и др., 1966, 1973; Шарова Ю. А., 1966; Heene, 1968; Marshall et al., 1968; Hedner et al., 1975]. Отмечено также снижение уровня этого фактора в плазме у части больных полицитемией, множественной миеломой, болезнью Вальденстрема, но особенно значительно это снижение при гемобластозах [Losowsky, Miloszewski, 1977, и др.].

Лечение. Основным методом является заместительная терапия, которая при дефиците фактора XIII высокоэффективна и не представляет

каких-либо технических трудностей. Указанный фактор хорошо сохраняется в гемопрепаратах (нативной и сухой плазме), длительно циркулирует в крови реципиента (период полувыведения более 4 дней), обеспечивает нормальный гемостаз при сравнительно низкой конечной концентрации (около 10%).

Кровотечения обычно купируют струйными трансфузиями плазмы в объеме 10—15 мл/кг, которые при необходимости повторяют через каждые 4—5 дней. Много фактора XIII в криопреципитате. В литературе имеется ряд сообщений о его применении при недостаточности фибринстабилизирующего фактора. Однако мы считаем, что такое лечение следует проводить по специальным показаниям и только детям моложе 1 года, поскольку нет смысла расходовать дефицитный препарат для лечения больных, которым помогает обычная плазма.

Из неспецифических средств при дефиците фактора XIII чаще применяется ϵ -аминокапроновая кислота, поскольку нестабилизированный фибрин легко поддается фибринолизу, а ϵ -аминокапроновая кислота ингибирует эту ферментную систему.

Имеется небольшой опыт длительного профилактического применения плазмы и криопреципитата при тяжелых формах дефицита фактора XIII. Введение 1 раз в 3—4 нед 400 мл плазмы или одной дозы (250 ед.) криопреципитата предупреждает геморрагические явления [Ikkala et al., 1964; Egbring et al., 1976].

Варианты недостаточности фактора XIII. Среди антигенопозитивных форм врожденной недостаточности фактора XIII особое место занимает описанная Egbring с соавт. (1976) семья, в которой было 3 больных с очень низкой активностью фактора XIII (ниже 1%). Иммунологическое исследование показало, что у больных отсутствует субъединица A этого фактора, а субъединица S снижена на 50%. Таким образом, у больных был извращен синтез одной части молекулы фактора XIII и полностью отсутствовал синтез второй его части.

Эти данные согласуются с более ранними работами Bohn (1970), который при сравнительном изучении иммунных свойств фактора XIII выявил в этом белке 2 антигенных маркера, синтез которых контролируется разными генами. Hempton и соавт. (1966) обследовали большую семью, в которой у 8 человек была выраженная кровоточивость на почве дефицита фактора XIII. Однако в отличие от обычной наследственной недостаточности фактора XIII его низкий уровень сочетался с кровоточивостью только у лиц мужского пола, а у женщин содержание этого фактора было промежуточным. Авторы приходят к заключению, что один из компонентов фактора XIII или взаимодействующий с ним еще не известный фактор свертывания крови наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Для этой формы характерны также субнормальный уровень фибриногена в плазме и заметное повышение ломкости микрососудов [Alami et al., 1968].

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ КОАГУЛОПАТИИ

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

Диагностика приобретенных коагулопатий облегчается распознаванием основного заболевания или воздействия, которое привело к наблюдаемому у больного расстройству гемостаза, поскольку во многих случаях определенные коагулопатии строго «привязаны» к тем или иным клиническим

ситуациям. Трудности возникают лишь при тех видах патологии, при которых возможны разнородные коагулопатические синдромы. Таким разнообразием отличаются нарушения гемостаза в послеродовом периоде и у новорожденных, при лейкозах, болезнях печени, иммунной патологии.

Приводим перечень основных клинических ситуаций, в которых наблюдается большинство приобретенных коагулопатий (в каждом пункте вначале указываются более частые формы).

1. В периоде новорожденности: а) дефицит К-витаминзависимых факторов; б) иммунные тромбоцитопении; в) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; г) наследственные нарушения гемостаза; д) проникновение материнских иммунных ингибиторов факторов свертывания в циркуляцию плода.

2. Инфекционные заболевания (включая вирусные) и все виды сепсиса: а) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (особенно при тяжелых формах с септическим шоком); б) пурпура вследствие развития специфического инфекционного васкулита (геморрагические лихорадки) либо вторичных иммунных нарушений типа болезни Шенлейна — Геноха или эритемы, реже — вторичная иммунная тромбоцитопения.

3. Механическая желтуха: а) до развития тяжелого поражения паренхимы печени — дефицит К-витаминзависимых факторов; б) при тяжелом поражении паренхимы печени — развитие дефицита других факторов и (или) присоединение диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. пункт 5).

Примечание. При желтухе, обусловленной раком головки поджелудочной железы, К-гиповитаминоз может уже на раннем этапе сочетаться с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. пункт 19).

4. Тяжелые энтеропатии (особенно у детей моложе 3 лет) и медикаментозные кишечные дисбактериозы, обусловленные длительным применением антибиотиков широкого спектра действия и других антибактериальных препаратов — дефицит К-витаминозависимых факторов либо ДВС-синдром.

5. Заболевания печени — инфекционные, токсические, паразитарные, аутоиммунные, циррозы и рак этого органа: а) нарушение синтеза в печени плазменных факторов свертывания — VII, X, IX, II (дефект усиливается при ахолии), а также факторов V, XI и I и ингибиторов фибринолиза; б) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; в) появление в циркуляции патологических белков, нарушающих процесс свертывания крови.

6. Все виды шока, тяжелые травмы, терминальные состояния (в том числе и при обильной кровопотере) — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Примечание. На этот синдром могут наслаиваться нарушения, обусловленные массивными гемотрансфузиями, противосвертывающим и антиагрегатным действием ряда лекарственных препаратов.

7. Острая почечная недостаточность, включая гемолитико-уремический синдром и сопутствующую внутрисосудистую коагуляцию крови.

8. Укусы некоторых ядовитых змей (гадюк, гремучников, австралийских аспидов) — деструкция стенок кровеносных сосудов в сочетании с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

9. Химические ожоги пищевода и желудка — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

10. Острый внутрисосудистый гемолиз — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

11. Болезни почек: а) острые нефриты и обострения хронического гло-

мерулонефрита — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; б) нефротический синдром — внутрисосудистое свертывание крови и (или) дефицит факторов X, VII или II, обусловленный большой потерей их с мочой; в) уремия — тромбоцитопатия, тромбоцитопения.

Примечание. См. также пункты 7, 10, 12, 15.

12. Системный амилоидоз — дефицит фактора X.

13. Гемобластозы: а) гипорегенераторная (продукционная) тромбоцитопения и тромбоцитопатия; б) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при тромбозах и наиболее тяжелых формах кровотоочности (особенно часто при остром промиелоцитарном лейкозе).

14. Миелопролиферативные заболевания и тромбоцитемии: а) гипер-агрегация клеток крови и блокада микроциркуляции с возможной трансформацией в затыжной синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; б) на поздних этапах — тромбоцитопения.

15. Парапротеинемии (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальден-стрема, болезнь тяжелых цепей), дисглобулинемии, белковые аномалии при болезнях печени и коллагенозах: а) противосвертывающее и антиагрегирующее действие аномальных белков; б) блокада микроциркуляции вследствие «синдрома повышенной вязкости» и выпадения в осадок белковых преципитатов.

16. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц) — гипер-агрегация тромбоцитов, осложняющаяся синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

17. Геморрагический васкулит, иммунная капилляропатия с более или менее выраженным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

18. Ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие иммунные и аутоиммунные заболевания: а) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; б) иммунная тромбоцитопения; в) продукция иммунных ингибиторов отдельных факторов свертывания (чаще всего фактора VIII); г) парапротеинемия (см. пункт 15).

19. Злокачественные новообразования: а) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. также пункты 3 и 5); б) тромбоцитопения.

20. Хирургические вмешательства — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Примечание. При использовании аппаратов экстракорпорального кровообращения и гемодиализа возможны также тромбоцитопения потребления и нарушения свертываемости крови, вызываемые гепарином и избыточным введением протаминсульфата (см. пункт 23, б, д).

21. Осложнения беременности и родов: а) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; б) иммунная тромбоцитопения; в) появление в циркуляции иммунных ингибиторов отдельных факторов свертывания (чаще фактора VIII).

22. Осложнения при искусственном прерывании беременности — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

23. Медикаментозные неиммунные влияния: а) антикоагулянты непрямого действия — дефицит К-витаминозависимых факторов VII, X, II и IX; б) антикоагулянты прямого действия — блокада коагуляционного каскада на разных уровнях; в) фибринолизин и активаторы фибринолиза — протеолиз факторов I, VIII, V, нарушение трансформации фибриногена в фибрин и гипофибриногенемия, интенсивное потребление плазминогена и антиплазмина; г) дефибринирующие препараты (арвин и др.) — искусственный незавершенный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с афибриногенемией и вторичной активацией фибринолиза;

д) передозировка протаминсульфата и других антагонистов гепарина — нарушение начальных этапов процесса свертывания крови; е) трасилол и другие антипротеазы широкого спектра действия — ингибирование фибринолиза, начальных этапов свертывания крови, калликреин-кининовой системы, усиление агрегации тромбоцитов; ж) препараты дезагрегационного действия (см. главу о тромбоцитопатиях).

24. Иммунные лекарственные эффекты: а) геморрагический васкулит лекарственного генеза с более или менее выраженным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания; б) иммунные лекарственные тромбоцитопении; в) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при лекарственной болезни; в) стимуляция образования иммунных ингибиторов отдельных факторов свертывания крови.

25. «Синдром массивных трансфузий» — агрегация тромбоцитов с вторичной тромбоцитопенией, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, избыток введенного извне антикоагулянта.

Анализируя приведенный перечень основных форм приобретенных коагулопатий, легко заметить, что при всем разнообразии вызывающих их причин и реализующих механизмов их можно свести к нескольким повторяющимся «типовым» вариантам.

Основные патогенетические варианты приобретенных коагулопатических синдромов и их связь с различными видами патологии

Коагулопатические синдромы	Патологические процессы и воздействия, при которых они встречаются (по приведенной в тексте нумерации)
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (тромбогеморрагический синдром)	1в, 2а, 5—13, 16—22, 24в, 25
Комплексный дефицит К-витаминозависимых факторов (факторов VII, X, II и IX):	
а) без воздействия антикоагулянтов	1а, 3—5
б) под влиянием антикоагулянтов: непрямого действия	23а
Ингибирование отдельных факторов свертывания специфическими антителами	1г, 18, 21, 24в
Нарушения при парапротеинемиях и дисглобулинемиях	15, 18
Изолированная гипергепаринемия и влияние других антикоагулянтов прямого действия	23б; изредка эндогенная гипергепаринемия
При искусственной активации фибринолиза и дефибринационной терапии	23в, г
Изолированный приобретенный дефицит отдельных факторов свертывания	11, 12, изредка при отравлениях алкилирующими агентами

Дефицит К-витаминзависимых факторов

Этот синдром характеризуется нарушением синтеза в гепатоцитах и снижением концентрации в плазме факторов VII, X, II и IX. Различают следующие основные патогенетические варианты этого синдрома: 1) обусловленный недостаточным образованием в кишечнике витамина К (геморрагическая болезнь новорожденных, К-гиповитаминоз при энтеропатиях и кишечном дисбактериозе медикаментозного генеза); 2) формы, связанные с недостаточным всасыванием этого жирорастворимого витамина из-за отсутствия желчи в кишечнике (механическая желтуха); 3) при конку-

рентном вытеснении витамина К из метаболизма его функциональными антагонистами — кумаринами, варфарином, фенилином и др.; 4) формы, обусловленные поражением паренхимы печени (острые дистрофии печени, паренхиматозные гепатиты, циррозы и паразитарные поражения этого органа и т. д.).

Формы, обусловленные недостаточностью витамина К, в том числе и действием «непрямых» антикоагулянтов, отличаются от поражений паренхимы печени тем, что при них нарушаются не все этапы синтеза факторов II, VII, X и IX, а лишь его конечная фаза — превращение незавершенных полипептидных заготовок в полностью сформированные факторы свертывания. Это обусловлено тем, что витамин К участвует в осуществлении лишь последнего этапа процесса белкового синтеза [Olson, 1972, и др.]. Исходные полипептидные «заготовки» факторов VII, X, II и IX синтезируются в гепатоцитах при этом с обычной интенсивностью, поступают в кровоток в нормальных количествах, но остаются структурно незавершенными, лишенными способности участвовать в процессе свертывания крови [Hemker et al., 1967; Veltkamp et al., 1971; Parkin et al., 1972—1973]. Более того, занимая в коагуляционном каскаде места своих нормальных аналогов, эти незавершенные факторы дополнительно тормозят процесс свертывания крови, хотя данные об их влиянии весьма противоречивы.

Незавершенные предшественники факторов II, VII, X и IX обозначаются аббревиатурой PIVKA (Proteins Induced by Vitamin K Absence, т. е. белки, индуцируемые отсутствием витамина К).

PIVKA определяются иммунологически — по нейтрализации иммунных сывороток, содержащих антитела против факторов II, VII, X или IX.

В отличие от К-витаминной недостаточности, при поражении паренхимы печени синтез факторов II, VII и IX нарушается на значительно более раннем этапе и PIVKA не образуются.

Для понимания патогенеза геморрагического синдрома важно также учитывать значимость и динамику развития депрессии отдельных К-витаминзависимых факторов. Из этих факторов наиболее тяжелую кровоточивость (гематомного типа) дает дефицит фактора IX, менее выраженную смешанного типа — дефицит VII, а дефицит факторов X и II менее опасен и вызывает кровоточивость синячкового типа.

Депрессия факторов VII, X, IX и II возникает при К-гиповитаминозе не одновременно, а последовательно, что в значительной степени связано с различным временем циркуляции этих факторов. Напомним, что период полувыведения фактора VII составляет всего 2—6 ч, в связи с чем он первый снижается при К-гиповитаминозе и лечении кумаринами. Затем следует снижение факторов IX и X, период полувыведения которых составляет соответственно около 30—36 и 48 ч. Протромбин снижается намного позже (период полувыведения около 4 дней). В том же порядке происходит и восстановление уровня факторов после отмены антикоагулянтов и устранения К-гиповитаминоза: быстро нормализуется фактор VII, позже — факторы IX и X, а затем еще несколько дней сохраняется дефицит только протромбина.

Эти данные, подтвержденные большим числом обстоятельных исследований [Баркаган Л. З., 1972; Biggs, 1976, и др.], свидетельствуют о том, что приобретенный дефицит факторов протромбинового комплекса на непродолжительных отрезках времени может утрачивать комплексный характер, и при этом может выявляться снижение уровня лишь одного из компонентов данной группы. Так в первые сутки приема кумарина развивается изолированный дефицит лишь одного из компонентов данной группы — фактора VII, а через $1\frac{1}{2}$ -2 дня после прекращения приема препаратов — изолированный дефицит фактора IX. Недоучет этого обстоятельства может стать источником диагностических ошибок.

Диагностика. Наиболее распространенным методом диагностики дефицита К-витаминзависимых факторов свертывания и контроля за антикоагулянтной терапией является протромбиновый тест Квика. Он регистрирует лишь выраженный дефицит факторов протромбинового комплекса — при одновременном их снижении время Квика удлиняется лишь при уровне факторов ниже 50%, а при изолированном дефиците одного из них — при уровне ниже 25—15%. Тест контролирует депрессию лишь 3 из 4 К-витаминзависимых факторов (VII, X и II), тогда как уровень фактора IX, участвующего только во внутреннем механизме свертывания, на нем не отражается. Между тем именно с дефицитом фактора IX связаны наиболее тяжелые геморрагии гематомного типа. У некоторых лиц с К-витаминной недостаточностью, особенно при приеме быстродействующих антикоагулянтов (троексан и др.), уровень фактора IX может снижаться рано, и в этой ситуации геморрагии иногда возникают при еще достаточно высоком протромбиновом показателе. В связи с этим при всех видах недостаточности К-витаминзависимых факторов, в том числе и при контроле за терапией антикоагулянтами непрямого действия, необходимо пользоваться не только протромбиновым тестом Квика, но и одним из тестов, чувствительно реагирующих на депрессию фактора IX — активированное парциальное тромбопластинное время или аутокоагуляционный тест в редуцированной постановке (на 10-й минуте инкубации гемолизат-кальциевой смеси). Преимущество аутокоагуляционного теста состоит в том, что его выполнение не требует никаких специальных реактивов.

Геморрагическая болезнь новорожденных

У новорожденных уровень факторов VII, X, II и IX уменьшен до 30—70% нормы. В течение первых 4—7 дней после рождения наблюдается дальнейшее снижение концентрации этих факторов в плазме. Раннее кормление молозивом может значительно смягчить эту депрессию К-витаминзависимых факторов. Решающую роль в ликвидации рассматриваемого нарушения играет заселение кишечника ребенка нормальной микрофлорой, продуцирующей витамин К. Благодаря этому к концу 2-й недели жизни дефицит К-витаминзависимых факторов у большинства детей полностью устраняется.

Чаще недостаточность К-витаминзависимых факторов у новорожденных остается субклинической и не приводит к кровоточивости. Клинически выраженные формы чаще наблюдаются при недоношенности. Болезни матери и прием ею во время беременности препаратов, способствующих К-гиповитаминозу, а также акушерская патология (асфиксия плода, травматичные роды) способствуют развитию геморрагической болезни новорожденных. Она усугубляется и энтеропатией новорожденных, назначением им антибиотиков при пневмонии, сепсисе и других заболеваниях.

Клиническая картина: кровоточивость, возникающая между 2-м и 5-м днем жизни и затем исчезающая в течение 2—3 дней. Наиболее часты желудочно-кишечные кровотечения. Нередко возникают также пу-почные и носовые кровотечения, множественные кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку. При несвоевременном или недостаточном лечении летальность около 30%, причем почти все больные умирают в первые 2—3 дня после начала геморрагических явлений, а некоторые — в течение нескольких часов. Смерть чаще связана с большой острой кровопотерей или с кровоизлияниями в мозг, реже — с геморрагиями во внутренние органы (почки, печень, мышцу сердца и др.). Коматозное состояние может быть обусловлено также кровоизлияниями в надпочечники с развитием острой надпочечниковой недостаточности.

Прогноз труден из-за возможности быстрой трансформации легких начальных геморрагий в смертельные, а также внезапного возникновения кровоизлияний в мозг и другие жизненно важные органы.

Д и а г н о с т и к а. Характерные сроки развития патологического процесса, его частая связь с недоношенностью, отсутствие семейного геморрагического анамнеза и геморрагий у матери ребенка косвенно указывают на возможность развития геморрагической болезни новорожденных. Диагноз подтверждается выявлением нарушений в показателях протромбинового и аутокоагуляционного теста (либо других общих коагуляционных проб — активированное парциальное тромбопластическое время и т. д.).

Следует исключить другие виды кровоточивости, наблюдающиеся у новорожденных: наследственный дефицит отдельных факторов свертывания (особенно факторов V, VII и XIII, дающих выраженную кровоточивость у новорожденных), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоцитопении новорожденных (диагностика всех этих форм обсуждается в соответствующих разделах руководства).

Л е ч е н и е. Ввиду чрезвычайно быстрого, нередко катастрофического прогрессирования болезни терапия должна быть возможно более энергичной, дающей немедленный эффект. Это достигается трансфузией донорской плазмы (около 50 мл). К внутривенным введениям концентрата К-витаминзависимых факторов (PPSB) следует прибегать лишь по особым показаниям, так как эти препараты легко провоцируют у новорожденных опасные для жизни диссеминированное внутрисосудистое свертывание и тромбозы. Одновременно внутривенно вводят 3—5 мг викасола. Лечение только викасолом недостаточно надежно, поскольку эффект наступает в лучшем случае через 6 ч [Glader, Buchanan, 1976]. В этой ситуации трансфузионная терапия становится единственным методом неотложного лечения.

С профилактической целью недоношенным детям в первые 3 дня после рождения можно вводить викасол по 0,5 мг/сут.

При больших кровопотерях необходимы также трансфузии свежей крови по 10—15 мл/кг. Не следует назначать большие дозы витамина К при гемолитической болезни новорожденных, поскольку это может усилить гемолиз.

Энтеропатии и кишечный дисбактериоз

Тяжелые и затяжные энтериты и энтеропатии могут вести к К-витаминной недостаточности и нарушению синтеза факторов VII, X, II и IX. В большинстве случаев этот дефицит не достигает критического уровня и остается субклиническим, но иногда, чаще у детей моложе 3 лет, возникает геморрагический синдром.

Аналогичные нарушения наблюдаются при кишечном дисбактериозе, вызванном приемом внутрь антибиотиков, уничтожающих нормальную микрофлору кишечника; особенно неблагоприятно влияние препаратов тетрациклинового ряда и левомицетина (хлорамфеникола).

К л и н и к а. Геморрагический синдром бывает преимущественно петехиально-пятнистого типа, так как при этом виде патологии менее выражена депрессия факторов протромбинового комплекса. Помимо кровоизлияний в кожу, бывают носовые, десневые и кишечные кровотечения. Они нередко предшествуют другим геморрагиям и настолько преобладают в клинической картине, что ошибочно трактуются как признак местного патологического процесса. Выявление значительного удлинения протромбинового времени вносит ясность в этот вопрос. Кишечные кровотечения долго могут быть латентными, проявляясь только нарастающей анемизацией больного.

Д и а г н о с т и к а та же, что и при других формах К-витаминной недостаточности.

Лечение и профилактика. Основным методом лечения — внутривенное или внутримышечное введение препаратов витамина К, отмена антибиотиков и других антибактериальных препаратов, назначение ферментных и бактериальных препаратов (лактобактерин, колибактерин и др.). В наиболее тяжелых случаях, сопровождающихся энтеропатической гипопротеинемией, применяют трансфузии плазмы, введения альбумина и электролитных растворов.

Механическая желтуха

Все виды механической желтухи, как и другие нарушения поступления желчи в кишечник, ведут к резкому ослаблению или прекращению всасывания витамина К и неуклонно прогрессирующему дефициту факторов VII, X, II и IX. Лабораторно эта депрессия начинает четко выявляться уже на 5—7-й день после полного прекращения поступления желчи в кишечник. Наклонность к геморрагиям становится заметной через 12—18 дней. Эти сроки удлиняются при частичной закупорке желчевыводящих путей и укорачиваются при одновременно выраженной патологии печени.

Сама механическая желтуха ведет к постепенно прогрессирующему поражению паренхимы печени, что расширяет плацдарм коагуляционных нарушений — на поздних этапах обуславливает дополнительное снижение уровня факторов V, VIII и др. [Теппер П. А., Чернышева, 1962; Павловский Д. П., 1976; Schneider et al., 1973, и др.].

Клиника. Холемические кровотечения регистрируются у 7—39% больных [Бондарь З. А., 1956; Лыс П. В., 1973; Любарский М. С., 1978, и др.]. Их частота неуклонно нарастает с удлинением желтушного периода и в запущенных случаях достигает 100% случаев.

Первые геморрагии возникают обычно при удлинении протромбинового времени в $2\frac{1}{2}$ —3 раза. Бывают кровоизлияния на месте инъекций, в местах расчесов кожи, носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. Возможны кровоизлияния в стенку кишечника и в субсерозу, в брюшину, забрюшинную клетчатку, внутричерепные геморрагии.

Диагностика основывается на выявлении дефицита К-витамин-зависимых факторов, к которому могут присоединяться дефицит других компонентов свертывающей системы крови, зависящих от функции печени (факторы V, VIII, I, XII, пламиноген), а также дисфункция тромбоцитов (см. главу «Тромбоцитопатии»). Для исключения диссеминированного внутрисосудистого свертывания во всех тяжелых случаях необходимо определять в плазме уровень продуктов деградации фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, фактора VIII и другие параметры.

Лечение. Внутривенное введение достаточно больших доз препаратов витамина К (викасол и др.) и хирургическое восстановление желчеотделения в первые 3 нед желтухи. При необходимости urgentной коррекции гемокоагуляции назначают струйные трансфузии плазмы (лучше свежемороженой) и введения PPSB. При выраженной патологии печени и неэффективности препаратов витамина К дополнительно назначают соматотропин, который улучшает синтез факторов VII, II, X и IX [de Blasi, Paccione, 1967].

Поражения паренхимы печени сопровождаются закономерным более или менее выраженным дефицитом К-витаминзависимых факторов свертывания, нередко замаскированным вторичной гиперкоагуляцией. Этот дефект может усугубляться нарушением всасывания витамина К из кишечника из-за недостаточного поступления в него желчи. Некоторые факторы рассматриваемой группы могут расходоваться и вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наряду с этим при болезнях печени может нарушаться синтез в гепатоцитах и других факторов свер-

тивания — V, I, XI, XIII. В отличие от этого уровень фактора VIII существенно не снижается, а при особо тяжелых поражениях печени даже резко возрастает [Флат К. Л. и др., 1975; Meili, Straub, 1970].

Геморрагический синдром, обусловленный антикоагулянтами непрямого действия

Все препараты этой группы нарушают конечный этап синтеза факторов VII, X, II и IX, вследствие чего их концентрация в плазме закономерно снижается при одновременном накоплении в ней PIVKA. Геморрагический синдром связан либо с передозировкой препаратов и их назначением в непоказанных случаях, либо со случайными или умышленными отравлениями. Следует помнить, что препараты, нарушающие синтез К-витаминзависимых факторов, содержатся не только в лекарствах, но и в крысиных ядах (вместе с мышьяком) и в некоторых клеях (Humbrol-77 и др.).

К л и н и к а. Геморрагический синдром чаще дебютирует с кровоизлиянием на месте инъекций, микро-, а затем и макрогематурии (нередко с почечной коликой), носовых кровотечений, «отпечаточных» синяков в местах пальпации живота и наложения манжеты для измерения артериального давления. Часты меноррагии, метроррагии, профузные желудочно-кишечные кровотечения, кровоподтеки и гематомы разной локализации. Чрезвычайно коварны и опасны субсерозные кровоизлияния в стенку кишки, геморрагии в брюшину и забрюшинную клетчатку. Они имитируют картину острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, вызывают парез кишечника, а в некоторых случаях действительно осложняются кишечной непроходимостью и некрозами. Предпринимаемые в таких случаях хирургические вмешательства весьма опасны, часто осложняются кровотечениями, гематомами, несостоятельностью швов, вторичной кишечной непроходимостью, дают высокую летальность (особенно у пожилых и тучных больных).

Реже при передозировке антикоагулянтов наблюдаются кровоизлияния в мозг и его оболочки, внутренние органы (в том числе и в сердечную мышцу), в надпочечники с развитием их острой недостаточности и т. д.

Возможны также кровотечения из давней, латентной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, кишечных язв, геморроидальных вен, бронхоэктазов.

Некоторые лекарственные препараты (ацетилсалициловая кислота, бутазолидины, индометацин, кордарон, хлоралгидрат и др.) могут резко усиливать эффект не прямых антикоагулянтов, другие — наоборот, ослаблять их действие (барбитураты).

Л е ч е н и е. При появлении геморрагий немедленно отменяют антикоагулянты и назначают внутривенно большие дозы викасола — по 20—30 мг/сут (в тяжелых случаях до 60 мг/сут). Следует учитывать, что при таком лечении коагуляционные показатели улучшаются не раньше, чем через 2 дня. При тяжелых и опасных для жизни геморрагиях (или при высокой вероятности их развития — например, при почти полной несвертываемости крови в протромбиновом и аутокоагуляционном тестах) необходимо сразу же начать заместительную терапию трансфузиями больших доз плазмы (лучше свежемороженой) или PPSB. Трансфузии производят струйно в дозе не менее 20 мл(ед)/(кг · сут).

Трансфузионную терапию немедленно следует начинать и при клинической картине «острого живота». У большинства больных быстро стихает вся абдоминальная симптоматика и почти всегда удается избежать опасного для жизни хирургического вмешательства. Чрезмерная хирургическая активность, до того как больному перельют струйно 600—800 мл плазмы и внутривенно введут большую дозу викасола, является тактической ошибкой, часто

заканчивающейся трагически. У большинства больных уже в первые несколько часов после массивной трансфузии наблюдается выраженное ослабление болевого синдрома и перитонеальных явлений, позволяющее продолжить наблюдение и консервативное лечение.

Действие викасола потенцируется средними дозами преднизолона — до 40 мг/сут (он противопоказан лишь при язвенной болезни!) и соматотропином.

Профилактика. Учет противопоказаний к назначению антикоагулянтов, правильный подбор дозы препарата и адекватный контроль за состоянием больного (появлением небольших геморрагий, эритроцитов в моче и т. д.) и показаниями лабораторных тестов позволяют в большинстве случаев избежать геморрагических осложнений. Использование для контроля 2 тестов (протромбинового с аутокоагуляционным или с активированным парциальным тромбопластиновым временем), повторение анализов ежедневно или через день, учет разной кумуляции препаратов позволяют избежать передозировки антикоагулянтов. Существенное значение имеет клинический опыт врача по использованию того или иного препарата. В этой связи необходимо отметить, что число осложнений резко возрастает в тех случаях, когда врач назначает новый, ранее им не применявшийся, антикоагулянт. Чаще всего необходимости в назначении нового препарата не бывает, поскольку нет существенной качественной разницы между эффектами разных антикоагулянтов непрямого действия (кроме разной кумуляции и скорости метаболизма).

Геморрагический синдром, обусловленный гепарином

Гепарин при неправильном и недостаточно контролируемом применении может стать причиной как геморрагических, так и тромботических осложнений (последние рассматриваются в главах о тромбофилических состояниях и диссеминированном внутрисосудистом свертывании).

Геморрагии, вызываемые гепарином, можно подразделить на локальные, возникающие в местах введения препарата, и генерализованные, связанные с его действием на всю систему гемостаза.

Локальные геморрагии образуются лишь при подкожном или внутримышечном введении препарата, а при внутривенном они не формируются (за исключением случаев сквозного прокалывания вены и частичного попадания гепарина в периваскулярное пространство).

Выраженность локальных геморрагий зависит от свойств примененного препарата (натриевая соль дает большие геморрагии, чем кальциевая), техники его введения — подбора игл, травматичности инъекций, перемещения конца иглы в ткани, дозы препарата, а также свойств и васкуляризации тканей, куда вводят гепарин. От свойств тканей зависят скорость резорбции гепарина в кровотоки, продолжительность действия после инъекции. При внутримышечных введениях препарата образующиеся кровоизлияния из-за большей васкуляризации ткани бывают значительно большими (хотя и менее заметными), чем при подкожных. Резорбция гепарина из мышцы происходит в 2—2½ раза быстрее, чем из подкожной клетчатки, но при образовании гематомы в области инъекции она резко замедляется. Дозировать препарат и создать управляемую гипокоагуляцию при внутримышечном введении очень трудно, а образование глубоких гематом, иногда превращающихся в инфильтраты, создает неудобства для практического использования этой методики.

В последние годы такой способ введения гепарина используется в ведущих центрах все реже и реже; не фигурирует он и в рекомендациях рабочей группы Международного комитета по тромбозам и гемостазу (1978).

Подкожные введения гепарина широко используют для профилактики и лечения тромбозов и синдромов диссеминированного внутрисосудистого свертывания. По принятой в настоящее время методике Kokkar (1975, 1977, 1980), препарат вводят в подкожную клетчатку живота ниже пупка, в участки, где не проходят крупные вены. Используют хорошо заточенные тонкие иглы, концы которых погружают в глубь подкожной жировой клетчатки (при слишком поверхностном введении образуются более крупные кровоизлияния). Подкожная клетчатка живота наименее васкуляризована, что обеспечивает медленную резорбцию препарата, позволяет вводить его 2—4 раза в сутки, добиваться равномерного действия на систему свертывания крови. Вместе с тем инъекции в область живота наименее болезненны.

Однако бывает индивидуальная непереносимость гепарина; подкожное введение препарата сопровождается острой болью, развитием геморрагий и даже некрозов кожи над ними (типа феномена Санарелли—Шварцманна).

Генерализованное геморрагическое действие гепарина связано либо с его передозировкой, либо с нераспознанными фоновыми нарушениями гемостаза, при которых введения гепарина противопоказаны.

Дозирование гепарина сталкивается с большими трудностями и не поддается никаким априорным расчетам, поскольку его гипокоагуляционный эффект варьирует в очень больших пределах и зависит от содержания в плазме больного антитромбина III (без антитромбина гепарин почти не оказывает антикоагулянтного действия и эту резистентность нельзя преодолеть наращиванием дозы препарата), содержания в крови белков острой фазы, связывающих и инактивирующих гепарин, и фиксации комплекса анти-тромбин III — гепарин на сосудистом эндотелии. Дозирование гепарина в единицах на килограмм массы тела сугубо ориентировочное, пригодное только для расчета начальной пробной дозы. Такая исходная доза чаще составляет 300 ед/(кг · сут). Затем в зависимости от гипокоагуляционного эффекта и цели применения препарата эту дозу либо увеличивают (иногда в 2—3 раза), либо снижают. Следует помнить, что и увеличение дозы не всегда оказывается эффективным и может даже истощить запасы антитромбина III. В ряде случаев полезнее дополнительное введение в организм гемопрепаратов, содержащих анти-тромбин III (например, замороженной плазмы по З. С. Баркагану и соавт., 1978, 1979), либо удаление из крови больного белков острой фазы и парапротеинов (плазмаферез). Эти воздействия восстанавливают чувствительность системы гемостаза к гепарину, при них уже нельзя увеличивать дозу препарата.

При длительной внутривенной инфузии гепарина легче контролировать его гипокоагуляционный эффект. При хорошем мониторинге наблюдением этот способ введения дает наименьшее число геморрагических осложнений. Значительно менее эффективны и более опасны внутривенные введения гепарина через каждые 4 ч, когда происходят большие перепады в гемокоагуляции — от почти полной несвертываемости крови до нормальных показателей или даже гиперкоагуляции перед каждым очередным введением (период полу-выведения гепарина из циркуляции составляет 70—100 мин и к концу 3—4-го часа его в крови почти совсем нет). Геморрагические и тромботические осложнения при таком прерывистом введении бывают в 7 раз чаще, чем при длительной инфузии [Salzman et al., 1975; Glazier, Crowell, 1976; Mockros et al., 1979]. Чтобы смягчить эти перепады, используют комбинированные способы введения препарата (подкожное и внутривенное).

Решающее значение имеет адекватность контроля за действием гепарина глобальными (время свертывания цельной крови, тромбоэластография, активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест)

и парциальными методами, отражающими действие комплекса «гепарин — антитромбин III на какой-либо один компонент свертывающей системы — тромбин (по тромбиновому времени плазмы), фактор Ха и др. Методы, основанные на использовании хромогенных субстратов, менее доступны и не имеют преимуществ перед коагуляционными.

Большинство авторов отдают предпочтение стандартизированным глобальным тестам, поскольку они просты и точны, не дают большого разброса нормальных показателей. Чаще всего используют активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), но, по нашим данным, не менее точен и вместе с тем не требует специальных реактивов редуцированный (однопробирочный с определением на 10-й минуте инкубации гемолизат-кальциевой смеси) аутокоагуляционный тест [Гервазиев В. Б., Баркаган Л. З. 1973; Баркаган Л. З. С., 1975]. Результаты этих тестов полностью сопоставимы, но АПТВ менее воспроизводимо, поскольку его показания зависят от активности разных образцов кефалина и каолина [Teien, Abildgaard, 1976].

Опыт показал, что при лечении гепарином коагуляционную активность крови можно снизить в $2-2\frac{1}{2}$ раза и долго поддерживать на этом уровне без опасности геморрагических осложнений. Многие больные хорошо переносят и более выраженную гипокоагуляцию (удлинение показаний тестов в 3—4 раза), хотя появляются небольшие геморрагии — петехии, синячки на месте инъекций и т. д.

К л и н и к а. Геморрагический синдром при гепаринотерапии возникает намного реже и бывает, как правило, значительно легче, чем при лечении антикоагулянтами непрямого действия. Это объясняется тем, что гепарин не нарушает синтез факторов свертывания, а лишь блокирует их активированные формы, действует кратковременно и быстро выводится из кровотока. Серьезную опасность этот препарат представляет лишь у больных с имеющимся, хотя, может быть, и невыявленным, кровотечением или при других процессах (сосудистых, деструктивных и т. д.), легко осложняющихся геморрагиями. Например, он может спровоцировать обильное кровотечение при язвенной болезни, эрозивном гастрите, острых эрозиях и язвах шоково-гипоксического генеза или лекарственного происхождения (ацетилсалициловая кислота, бутадион и др.). Он легко провоцирует легочные кровотечения у больных с бронхоэктазами и кавернами, застоем в малом круге кровообращения, кровотечения из вен пищевода при циррозе печени, кровоизлияния в мозг у больных гипертонической болезнью и т. д.

Обширные и множественные кровоизлияния наблюдаются в основном при очень значительной передозировке гепарина либо при вторичном снижении у больного количества тромбоцитов в крови (у некоторых больных развивается так называемая гепариновая тромбоцитопения). Опасны ретроперитонеальные геморрагии, которые могут привести к смерти [Lowe et al., 1979; Belch et al., 1980].

Л е ч е н и е. Снижение дозы гепарина или его отмена быстро нормализует гемостаз; дополнительно можно ввести небольшую дозу протаминсульфата — препарата, ингибирующего гепарин. На каждые 100 ЕД введенного за последние 4 ч гепарина вводят внутривенно 0,5—1 мг протаминсульфата в 1% растворе. Если эффект оказался недостаточным, то дополнительно вводят еще 0,25 мг препарата. Следует избегать передозировки протаминсульфата, так как при избыточном введении он сам вызывает гипокоагуляцию, которую врачи нередко ошибочно трактуют как гепариновую.

В терапевтической клинике прибегать к введению протаминсульфата приходится редко, в основном при профузных кровотечениях из острых шоковых язв. Чаще протаминсульфат используют хирурги для купирования очень сильной гепаринизации при работе с АИК, гемодиализе, гемосорбции и т. д.

Нарушения гемостаза при лечении препаратами фибринолитического и дефибринирующего действия

Тромболитическая терапия в прошлом чаще проводилась препаратами фибринолизина в сочетании с гепарином [Чазов Е. И., 1966; Панченко В. М., 1967; Андреенок Г. В., 1967], а в последние годы — активаторами фибринолиза, среди которых наибольшее распространение получили стрептокиназа и урокиназа [Малиновский Н. Н. и др., 1976; Андреенок Г. В., 1978; Чазов Е. И., Лакин К. М., 1980; Sammagano, 1974, и др.].

Стрептокиназа при внутривенной инфузии в дозах 0,5—1 млн. ЕД/сут вызывает выраженную гипофибриногемию, накопление в плазме продуктов фибринолиза, обладающих антикоагулянтным и дезагрегационным свойством, а также снижение уровня фактора V. Одновременно исчерпывается и запас плазминогена в крови (см. главу «Гематогенные тромбофилии»).

Сходное действие на гемостаз оказывает и урокиназа, хотя она отличается низкой антигенностью и меньшими, чем стрептокиназа, фибриногенолитическими свойствами.

При лечении фибринолитиками предрасположенность к геморрагиям может быстро перейти в тромбофилическое состояние, в связи с чем важны как правильная тактика применения этих препаратов (дробное введение, отказ от чрезмерно больших доз), так и адекватный лабораторный контроль за системой гемостаза. Ориентиром служит содержание в плазме фибриногена, продуктов его деградации, растворимых фибрин-мономерных комплексов и плазминогена.

Кровоточивость возникает на высоте действия препаратов, а тромбозы — позже. В процессе лечения не рекомендуется снижать уровень фибриногена в плазме ниже 0,5 г/л и увеличивать коагуляционные показатели более чем в 3 раза. После прекращения инфузии препаратов содержание в плазме фибриногена быстро возрастает; при достижении уровня 1,5 г/л уже возможны тромбозы. В этот период показано дополнительное введение гепарина с трансфузиями плазмы для замещения плазминогена. Такие трансфузии предотвращают и лечат геморрагические осложнения фибринолитической терапии.

Препараты дефибринирующего действия (анкрод, арвин и др.) вызывают глубокую гипофибриногемию, но не истощают плазминогена. Кровоточивость при их применении редко бывает серьезной, она купируется внутривенным введением фибриногена или плазмы.

Коагулопатии, связанные с действием антител к факторам свертывания или патологических антикоагулянтов

Иммуные ингибиторы к факторам свертывания крови появляются как у больных с наследственным дефицитом этих факторов (например, при ингибиторных формах гемофилии А и В), так и у лиц, не страдавших ранее геморрагическими диатезами. Такие иммуноингибиторные нарушения свертываемости крови чаще возникают при беременности и после родов, у больных с различными иммунными и аллергическими заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, экзема, бронхиальная астма, лекарственная аллергия и т. д.), при злокачественных новообразованиях, в том числе при лимфомах и лимфолейкозах, у людей преклонного возраста (старческая пурпура). Вместе с тем довольно часто появление ингибитора не удается связать с каким-либо предшествовавшим патологическим процессом.

Титр ингибитора измеряется в условных единицах: 1 ед. равна такому количеству антител, которое может инактивировать 1 ед. соответствующего фактора. У разных больных количество ингибитора в 1 мл плазмы колеблется

от сравнительно низких величин (до 10 ед) до очень высоких — 1000—10 000 ед. Чем выше уровень ингибитора, тем тяжелее геморрагический синдром и тем труднее лечить больного.

Чаше других выявляются иммунные ингибиторы фактора VIII, воспроизводящие картину гемофилии — гематомы, кровоизлияния в органы, профузные кровотечения разной локализации. У женщин могут быть чрезвычайно обильные кровотечения в родах. По сводным данным обследования 215 больных с таким ингибитором, летальность от геморрагий составляет около 22%; спонтанное исчезновение ингибитора через 1 мес — 4 года после дебюта геморрагического синдрома наблюдается у 38% больных, в основном с послеродовыми формами [Green, Lechner, 1981].

В последние годы наряду с ингибитором коагуляционной части фактора VIII описывается и ингибитор фактора Виллебранда [VIII: ФВ]. Эту патологию называют «приобретенным синдромом Виллебранда» [Mant et al., 1976; Wauthier et al., 1976; Zezzervall, Nilsson, 1978; Mazuier et al., 1980, и др.]. Она также сопутствует в основном иммунным заболеваниям, различным лимфомам, наследственному дефициту VIII: ФВ, но иногда регистрируется и у людей без какого-либо фонового заболевания. Описано появление этого ингибитора при отравлении пестицидами.

Преимущественно в послеоперационном периоде и при интенсивном лечении гемотрансфузиями и стрептомицином возможно развитие геморрагического синдрома, связанного с иммунным ингибитором фактора V. При этой форме преобладают петехии, синяки, носовые кровотечения, гематурия. В большинстве случаев нарушение гемостаза преходящее и исчезает самопроизвольно через 2 нед — 5 мес.

Иммунный ингибитор фактора IX выявляется почти исключительно у больных гемофилией В. Он существенно отягощает основное заболевание.

Ингибитор фактора XIII регистрируется у больных с наследственным дефицитом этого фактора и при лечении изониазидом. Геморрагический синдром при этой форме может быть как очень легким, так и крайне тяжелым.

Иммунные ингибиторы других факторов свертывания (XII, XI, X и др.) описаны как исключительно редкие казуистические формы.

Диагностика основывается на выявлении нарушений в коагулограмме, свойственных депрессии того или иного фактора и способности плазмы больного в малой дозе (от 1:10 до 1:100) ингибировать то звено свертывания нормальной плазмы, в котором участвует соответствующий фактор.

Ингибитор фактора Виллебранда выявляется по подавлению ристоцетин (ристомин)-агрегации тромбоцитов, фактора XIII — по способности плазмы больного подавлять стабилизацию фибрина в свертках нормальной плазмы (они становятся растворимыми в 5—8 М мочеvine).

Лечение. Терапия кортикостероидами в средних и больших дозах, а при неэффективности — азатиоприном или 6-меркаптопурином по 0,15—0,2 мг/(кг · сут) либо циклофосфамидом внутривенно по 0,1—0,15 г/сут ежедневно.

Гемостатический эффект нельзя получить ни трансфузиями крови или плазмы, ни средними дозами концентратов соответствующих факторов (их введение часто сопровождается нарастанием титра антител!). При ингибции фактора VIII применяется «обходная» трансфузионная терапия — концентратами факторов IX, VII и X (PPSB), которая дает временный гемостатический эффект лишь у 30—40% больных. В особо тяжелых случаях все перечисленные способы лечения сочетают с лечебным плазмаферезом, но и он снижает титр ингибитора кратковременно и зачастую недостаточно для купирования кровотечения.

Титр ингибитора иногда быстро снижается при интенсивном патогенетическом лечении основного заболевания.

В целом ингибиторные формы кровоточивости весьма опасны, это трудно поддающиеся лечению формы патологии гемостаза. Очень важна правильная диагностика, но они часто не распознаются и ошибочно трактуются и лечатся как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это грубая ошибка, так как назначение гепарина при ингибиторных формах кровоточивости может резко усилить кровоточивость и быстро привести к смерти. Мы неоднократно сталкивались с такими ошибками, первопричинами которых были недостаточное знакомство врачей с ингибиторными нарушениями свертываемости крови и несерьезный подход к диагностике синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

При системной красной волчанке, ревматоидном артрите и других иммунных заболеваниях в крови могут выявляться не только специфические антигены к факторам свертывания, но и белковые ингибиторы неспецифического действия: ингибиторы типа «волчаночного антикоагулянта» и (или) антитромбина V, а также парапротеины и макроглобулины, ингибирующие конечный этап свертывания крови и агрегацию тромбоцитов.

«Волчаночный антикоагулянт» — группа IgG или IgM, нарушающих образование протромбиназного комплекса (т. е. комплекса факторов Ха—V—Ca²⁺ — фосфолипид) либо действие этого комплекса на протромбин. Реже эти белки нарушают взаимодействие факторов VIII и IX.

Волчаночный антикоагулянт выявляется в тестах, характеризующих внутренний и внешний механизмы активации протромбина (каолиновое время плазмы, аутокоагуляционный тест, протромбиновый тест), причем намного более отчетливо при исследовании бестромбоцитной плазмы больного. Кефалин и его аналоги делают это нарушение менее заметным, в связи с чем оно лучше распознается в пробе с ядом гюрзы (время свертывания в плазме, бедной тромбоцитами, намного больше, чем в контроле), чем в протромбиновом тесте, где используется тромбопластин, богатый фосфолипидами.

Клиника. Нарушения гемостаза при системной красной волчанке и других иммунных заболеваниях могут быть разнородными — связанными с тромбоцитопенией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, иммунными ингибиторами факторов свертывания и с волчаночным антикоагулянтом. Среди этих нарушений волчаночный антикоагулянт играет лишь дополнительную роль в формировании кровоточивости.

Лечение. В процессе кортикостероидной терапии происходит закономерное и быстрое снижение титра волчаночного антикоагулянта.

Антитромбин V — γ -глобулин, нарушающий конечный этап свертывания, в основном полимеризацию фибрин-мономеров. Он появляется в крови, нередко в высоком титре, при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, иммунных панцитопениях, во время беременности, а также при парапротеинемических гемобластозах и диспротеинемиях неясного генеза.

Клиника. Петехиально-пятнистые геморрагии, носовые, десенные и маточные кровотечения, длительные кровотечения при порезах и удалении зубов. Положительны пробы на ломкость капилляров.

Диагностика. Геморрагический синдром на фоне выраженной гипермагглобулинемии или парапротеинемии, резко увеличенной СОЭ и положительных белковых осадочных реакций заставляет думать о наличии в крови антитромбина V. Диагноз подтверждается нарушением конечного этапа свертывания — удлинением тромбинового времени при нормальном или повышенном содержании в плазме фибриногена, нормальном уровне продуктов деградации фибриногена и фибрин-мономерных комплексов (эти признаки важны для исключения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Сыворотка больных с антитромбином увеличивает тромбиновое время нормальной плазмы. Нарушение тромбинового времени

часто намного более рельефно (по сравнению с контролем) при выполнении пробы при 20—22°C, а не при 37°C [Struzik et al., 1964].

Парапротеинемии и синдром повышенной вязкости вызывают не только нарушение полимеризации фибрин-мономеров, но и ряд других сдвигов в системе гемостаза: дисфункцию тромбоцитов (см. главу «Тромбоцитопатии»), нарушение взаимодействия факторов VIII и IX, IX и X и др.

Лечение. При присутствии в плазме антитромбина V и парапротеинемиях нарушения гемостаза устраняются терапией основного заболевания и лечебным плазмаферезом.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, тромбгеморрагический синдром)

ДВС-синдром — наиболее распространенный и потенциально опасный вид патологии гемостаза, в основе которого лежит рассеянное свертывание крови в циркуляции с образованием множества микросгустков и агрегатов клеток крови, блокирующих кровообращение в органах и вызывающих в них глубокие дистрофические изменения. Вслед за интенсивным свертыванием крови развиваются гипокоагуляция, тромбоцитопения и геморрагии. Синдром неспецифичен и универсален, поскольку возникает при самых разнообразных заболеваниях, всегда знаменуя собой катастрофу, подобно шоку: потеря жидкостных свойств крови и нарушение ее циркуляции в капиллярах несовместимы с нормальной жизнедеятельностью организма. Вместе с тем тяжесть, распространенность и скорость развития ДВС очень разнообразны — от молниеносных смертельных форм до латентных и затяжных, от всеобщего свертывания крови в циркуляции до региональных и органических тромбгеморрагий [Мачабели М. С., 1962, 1970; Балуда В. П. и др., 1962, 1977; Раби К., 1970, 1974; Кузник Б. И. и др., 1972, 1974; Скинпетров В. П., 1976, 1978; Гаврилов О. К. и др., 1978, 1981; Лагутина Н. Я., 1981, и др.].

Частота ДВС-синдрома при разных видах патологии неоднородна: при одних заболеваниях и воздействиях он возникает обязательно и становится неотъемлемой частью патологического процесса, при других встречается более или менее часто.

Чаще ДВС-синдром вызывают следующие патологические процессы и воздействия.

1. Генерализованные инфекции и септические состояния (бактериемия, вирусемия), в том числе при абортах, в родах, при длительной катетеризации сосудов и т. д. При септическом шоке острый ДВС-синдром бывает всегда. С инфекциями связано большинство случаев ДВС-синдрома у новорожденных [Папаян А. В., Шабалов Н. П., 1982; Hjort et al., 1964; Lo et al., 1964; Graeff et al., 1980, и др.].

2. Все виды шока — травматический, геморрагический, ожоговый, анафилактический, кардиогенный, септический и др. ДВС-синдром — неизменный и постоянный компонент шока, причем его острота и выраженность строго коррелируют с тяжестью и продолжительностью шока.

3. Травматичные хирургические вмешательства (особенно при злокачественных новообразованиях, операциях на паренхиматозных органах, использовании АИК и внутрисосудистых вмешательствах). Кровотечения, коллапс, массивные трансфузии крови учащают ДВС-синдром.

4. Все терминальные состояния сопровождаются ДВС-синдромом.

5. Острый внутрисосудистый гемолиз, в том числе при несовместимых трансфузиях, и цитолитиз всегда вызывают ДВС-синдром.

6. Акушерская патология — преждевременная отслойка плаценты или ручное ее отделение, предлежание плаценты, эмболия околоплодными водами, внутриутробная смерть плода и др. При этих состояниях выраженный ДВС-синдром регистрируется в 20—35% случаев, но резко учащается при позднем токсикозе беременных, при инфицировании околоплодных вод («инфицированный околоплодный тромбоз-эмболизм», «амниотический инфекционный синдром»), кесаревом сечении, обильных

кровотечениях гипотонического генеза, интенсивном массаже матки. Изредка ДВС-синдром развивается и при нормальных родах.

7. Опухоли, особенно гемобластозы; лейкозы с полиглобулией и гипертромбоцитозом (эритремия) или синдром повышенной вязкости (миелома, болезнь Вальденстрема); рак легкого, печени, поджелудочной, предстательной железы, почки и др. При острых лейкозах ДВС-синдром на разных этапах болезни выявляется у 33—45% больных [Лычев В. Г., 1975; Комиссарова Р. А., 1978, и др.], при остром промиелоцитарном лейкозе — у большинства больных [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1976; Bernard et al., 1973, и др.].

8. Деструктивные процессы в печени, почках, поджелудочной железе и других органах.

9. Термические и химические ожоги, химические ожоги пищевода и желудка, особенно с выраженным гемолизом [Кузнецова А. В., 1981, и др.].

10. Иммунные и иммунокомплексные болезни, в том числе системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, геморрагический васкулит Шенлейна — Геноха, гломерулонефрит и др.

11. Гемолитико-уремический синдром.

12. Аллергические реакции лекарственных и иного генеза.

13. Обильные кровотечения («геморраго-тромботический синдром» по М. С. Мачабели, 1970, 1981).

14. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) осложняется ДВС-синдромом в 20—25% случаев.

15. Отравления гемокоагулирующими змеиными ядами.

16. Массивные гемотрансфузии и реинфузии крови; введения гемопрепаратов, содержащих активированные факторы свертывания (PPSB) и др.

17. Лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови и снижающими ее противосвертывающий и фибринолитический потенциал, особенно при комбинированном их применении («а-адреностимуляторы, синтетические прогестины, ϵ -аминокапроновая кислота и другие ингибиторы фибринолиза»).

18. Неправильное применение фибринолитиков и антикоагулянтов в дозах, вызывающих истощение резерва антитромбина III и фибринолитической системы.

Примечание. Воздействия, перечисленные в пп. 17 и 18, чаще ведут к тромбозам, но могут стать причиной и ДВС-синдрома, особенно при их комбинированном использовании.

19. Лечение препаратами дефибринирующего действия — арвином, анкродом, дефибразой, репиглазой и др. («терапевтический ДВС-синдром»).

20. Множественные и гигантские ангиомы (типа Кабаха — Мерритта).

По сводным статистикам крупных многопрофильных клинических центров, генерализованные инфекции (бактериальные и вирусные) и септицемия занимают в настоящее время первое место среди причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. На их долю приходится 30—40% всех случаев этой патологии [Corrigan et al., 1968, 1970; Minna et al., 1974; Siegal et al., 1978; Graeff et al., 1980, и др.], а в периоде новорожденности — более 70% («злокачественная пурпура новорожденных»). Бактериемия чаще является причиной и акушерского тромбгеморрагического синдрома. Внезапное распространение инфекции из половых путей самостоятельное или с инфицированной околоплодной жидкостью формирует наиболее тяжелые формы послеродового ДВС-синдрома. О таком инфицировании всегда следует думать при раннем разрыве или надрыве околоплодной оболочки, появлении немотивированной тахикардии у роженицы и плода, повышении температуры выше 38°C после отхождения околоплодных вод, их неприятном запахе, повышенном содержании лейкоцитов в околоплодных водах, нарастании лейкоцитоза в крови матери. Вместе с тем следует помнить, что при раннем развитии септического шока повышения температуры и лейкоцитоза у родильницы может и не быть. В настоящее время разрабатываются специальные методы экспресс-диагностики инфицированности околоплодных вод — определения концентрации в них с помощью газожидкостной хромато-

графии метаболитов бактерий и др. [Gravett et al., 1982]. В целом эта проблема достаточно серьезна, поскольку инфицированность регистрируется в 10% всех родов и у 74% женщин с преждевременным разрывом оболочек; смертность плода при фебрильных родах доходит до 21% [Graeff et al., 1980]. По данным тех же авторов, бактериальный (эндотоксинозный) шок у женщин с хорио-амнионитом развивается приблизительно в 1% случаев. Ранняя борьба с инфекцией и ДВС-синдромом в подобной ситуации приобретает исключительно важное значение.

Патогенез. Несмотря на большое разнообразие причин, в основе большинства форм ДВС-синдрома лежат активация свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза эндогенными факторами — тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови, лейкоцитарными протеазами, поврежденным эндотелием (при воздействии инфекции, иммунных комплексов, комплемента и др.), активирующее воздействие на те же звенья системы гемостаза экзогенных факторов — бактерий, вирусов, риккетсий, трансфузионных и лекарственных препаратов, околоплодных вод, змеиных ядов, глубокие циркуляторные нарушения (в том числе при обильной кровопотере), гипоксия тканей, ацидоз, нарушения микроциркуляции, связанные с утратой организмом способности к физиологической капиллярной гемодилюции (сладж-синдром), реже — с полиглобулией, тромбоцитемией, синдромом повышенной вязкости плазмы (парапротеинемия, криоглобулинемия), первичная или вторичная депрессия противосвертывающих механизмов (дефицит антитромбина III) и компонентов фибринолитической системы — дефицит плазминогена и его активаторов, резкое повышение антиплазминовой активности, неполноценность или системное поражение сосудистого эндотелия, снижение его антитромботического потенциала. Возможно комбинированное участие нескольких перечисленных механизмов.

В патогенезе ДВС-синдрома центральное место занимают образование в сосудистом русле тромбина (тромбинемия) и истощение механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов. Появление тромбина в циркуляции — необходимое условие как трансформации фибриногена в фибрин, так и агрегации тромбоцитов и эритроцитов.

При большинстве форм ДВС-синдрома инициатором процесса свертывания является тканевой тромбопластин (фактор III) — фосфолипидсвязанный гликопротеин (апопротеин С). В комплексе с фактором VII он активирует фактор X как по внешнему, так и по внутреннему механизму, т. е. непосредственно и через фактор IX [Doterud et al., 1980; Nemerson, 1983; Prydz, 1983, и др.]. Тканевой тромбопластин поступает в кровоток из поврежденных и подвергающихся распаду (травмы, операции, некрозы, деструкции тканей бактериального происхождения и др.) тканей вместе с околоплодной жидкостью и т. д. При участии активированных тромбоцитов он может продуцироваться также поврежденным эндотелием сосудов (иммунные и иммунокомплексные поражения, повреждения эндотелия токсинами, продуктами гемолиза и др.). Из клеток крови, как известно, только макрофаги (моноциты) способны вырабатывать тканевой тромбопластин, и этот процесс играет важную роль в патогенезе ДВС-синдрома при бактериемиях, эндотоксинемии, иммунных и иммунокомплексных заболеваниях и некоторых других формах патологии. Предварительное удаление из кровотока мононуклеаров в подобных случаях предупреждает развитие ДВС-синдрома или резко ослабляет его.

ДВС-синдром при злокачественных опухолях связан с активацией свертывания протеазами, ассоциированными с клетками опухоли, с контактной активацией ими тромбоцитов, с продукцией многими опухолями тканевого тромбопластина. Однако показано, что при многих видах рака продукция основной массы тканевого тромбопластина также осуществляется моноцитами

[Edwards et al., 1981, и др.]. Этот процесс активации ослабляется варфарином и усиливается в присутствии гепарина [Edwards et al., 1981; Nemerson, 1983], хотя он в комплексе с антитромбином III блокирует свертывание на нижележащих этапах — активации факторов X и II.

Реже ДВС-синдром связан с альтернативными путями свертывания крови, включающимися под влиянием внутриклеточных и тканевых протеаз, коагулаз из бактерий и змеиных ядов. Этим обусловлена неоднородность образующихся в циркуляции активированных узловых факторов свертывания — Ха и тромбина [Баркаган З. С. и др., 1979, 1980, 1981; Sakaragawa, 1979, и др.]. Практически важно, что образующиеся в процессе такого альтернативного механизма свертывания тромбины весьма неоднородны по активности и чувствительности к действию антитромбина III и гепарина. Так, тромбины, образующиеся под влиянием разных протеаз, существенно отличаются друг от друга по чувствительности к антитромбину III и гепарину (рис. 181): α -тромбин быстро и полностью инактивируется этими ингибиторами, лебетокс-тромбин — значительно более медленно, а тромбин Ет вообще не инактивируется.

При некоторых видах ДВС-синдрома важнее пусковая роль не тканевого тромбопластина, а контактной активации процесса свертывания (при экстракорпоральном кровообращении, гемодиализе, искусственных клапанах сердца) и активации тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитемии, тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура др.).

Важнейшая патогенетическая особенность ДВС-синдрома — активация не только системы свертывания крови, но и других плазменных протеолитических систем — фибринолитической, калликреин-кининовой, комплемента. Из-за этого сложилось представление об остром ДВС-синдроме как о «гуморальном протеазном взрыве», в результате которого кровяное русло больного наполняется большим количеством продуктов белкового распада. Многие из них высокотоксичны, дезорганизуют сосудистую стенку, усугубляют нарушения микроциркуляции, способствуют кровотоковости и вторично усиливают свертывание крови (например продукты расщепления высокомолекулярного кининогена калликреином) и агрегацию тромбоцитов либо, наоборот, ингибируют эти процессы (например, конечные продукты фибринолиза). Все это приводит к весьма глубоким и разнонаправленным сдвигам в системе гемостаза. Их коррекция представляет большие трудности и не возможна с помощью одного какого-либо препарата (например, гепарина).

Представления об остром ДВС-синдроме как о «протеолитическом взрыве» послужили основанием для разработки методов комплексной терапии этого синдрома с помощью ингибиторов протеолиза и удаления из кровотока активированных белковых комплексов и токсических продуктов белкового распада (плазмаферез).

В процессе развития ДВС-синдрома неуклонно углубляется снижение уровня основного физиологического антикоагулянта — антитромбина III в плазме, который расходуется на инактивацию ферментных факторов свертывания [Баркаган З. С. и др., 1978, 1979, 1980; Макацария А. Д., 1981; Sakura-

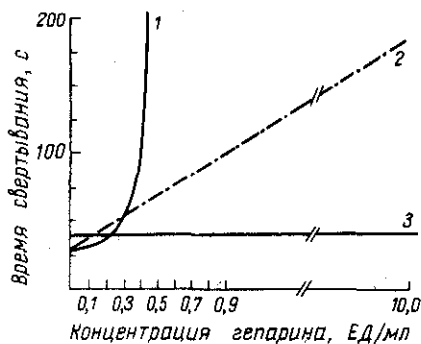


Рис. 181. Влияние гепарина на коагуляционную активность.

1 — скорость инактивации α -тромбина; 2 — лебетокс-тромбина; 3 — тромбина Ет.

gawa, 1977; Bick et al., 1977, 1980, 1981, и др.]. Аналогичным образом расщепляются компоненты фибринолитической системы (плазминоген) и ее активаторы — прекалликреин, высокомолекулярный кининоген на расщепление растворенного и свернувшегося фибрина [Spero et al., 1980]. Büller и соавт. (1980) подчеркивают, что при септицемии снижение в плазме уровня антитромбина III и плазминогена предшествует появлению клинических признаков болезни, в связи с чем эти сдвиги рассматриваются как ранние маркеры эндотоксина в крови.

При трактовке патогенеза и диагностике ДВС-синдрома важно учитывать, что тромбинемия не сразу ведет к внутрисосудистому свертыванию крови. Вначале часть возникающих под влиянием тромбина фибрин-мономеров образует вместе с фибриногеном и фибронектином так называемые растворимые фибрин-мономерные комплексы, или растворимый фибрин (см. главу «Система гемостаза»). Это лимитирует внутрисосудистое свертывание, обеспечивая фибринолиз фибриновых комплексов, находящихся еще в растворимой форме. Кроме того, эти комплексы частично элиминируются из кровотока лейкоцитами и эндотелиальными клетками путем фагоцитоза и внутриклеточного протеолиза [Кузник Б. И., Скипетров В. П., 1974; Plow, Edginton, 1975, и др.]. Свертывание наступает в основном лишь после того, как в растворимые комплексы уходит до 20—24% фибриногена [Зубаиров Д. М., 1983]. По данным нашей клиники (В. Г. Лычев, Л. П. Цывкина), при остром ДВС-синдроме количество заблокированного в комплексах фибрина/фибриногена колеблется от 0,25 до 2,5 г/л (от 25 до 250 мг%). Таким образом, при ДВС-синдроме фибриноген трансформируется в 2 вида фибрина — растворимый и и коагулирующий. От их соотношения зависят выраженность блокады микроциркуляции и тяжесть дистрофических изменений в почках, легких и других органах. Выявление растворимого фибрина (тесты с этанолом, протамин-сульфатом, β -нафтолом, ядом эфы и др.) используется как важный диагностический критерий тромбинемии.

Кровоточивость при ДВС-синдроме обусловлена нарушением как свертываемости крови (антикоагулянтное действие продуктов дегградации фибриногена и других продуктов протеолиза, потребление факторов VIII, V и др.), так и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза — токсическим влиянием продуктов протеолиза на сосудистую стенку, агрегацией и интенсивной убылью из кровотока наиболее полноценных тромбоцитов, блокадой оставшихся тромбоцитов продуктами фибринолиза. Наблюдающаяся при ДВС-синдроме «тромбоцитопения — тромбоцитопатия» — важный фактор кровоточивости, хотя количество тромбоцитов в крови больных редко падает ниже $70 \cdot 10^9/\text{л}$ [Баркаган З. С., 1980; Макацария А. Д., 1981; Lewis et al., 1977; Lasch, 1977 и др.]. Подтверждением служит то, что профузные кровотечения при ДВС-синдроме часто приостанавливаются или купируются трансфузиями концентратов тромбоцитов [Lasch, 1972; Hamilton et al., 1978; Wolf, 1980, и др.].

Патогенез и тяжесть ДВС-синдрома зависят от нарушения микроциркуляции в органах и степени их дисфункции. Постоянными спутниками ДВС-синдрома являются шоковое легкое, острая почечная недостаточность и другие органные нарушения (см. ниже). Их развитие связано с массивной блокадой микроциркуляции сгустками фибрина и агрегатами клеток крови, стазом («сладж-синдром») вследствие сдвигов реологических свойств крови и гемодинамики, набуханием эритроцитов и нарушением их деформируемости и т. д. Эти сдвиги как проявление «феномена расслоения крови» (по М. С. Мачабели) стали более понятными в свете учения о физиологической капиллярной гемодиллюции.

В норме гематокрит капиллярной крови намного ниже, чем в артериальной и венозной — 30—35% [Fahraeus, 1928; Barbeff, Cokelet, 1971; Kanrow et al., 1981; Gaehtgens et al., 1981, и др.]. Не останавливаясь на механизмах этого

важного физиологического феномена, укажем, что при многих экстремальных состояниях, в том числе при шоке, большой кровопотере и, как показывают исследования последних лет, при ДВС-синдроме, происходит срыв капиллярной гемодилюции и гематокрит капиллярной крови повышается до 45—55% и более. Указанное нарушение вместе с тромбообразованием микрососудов играет первостепенную роль в развитии стаза, гипоксии и глубокой дистрофии органов. При повышении капиллярного гематокритного показателя на 10% реологическая окклюзия микрососудов возрастает в 10 раз, т. е. на 1000% [Schmidt-Schönbein, 1981].

Следовательно, терапия ДВС-синдрома предполагает нормализацию процесса капиллярной гемодилюции.

В совокупности приведенные выше данные обусловили существенный пересмотр традиционных представлений о патогенезе ДВС-синдрома и позволили наметить новые подходы к терапии этого грозного нарушения гемостаза. Они объяснили, почему базисная гепаринотерапия при всей своей обоснованности не снизила летальность при многих формах ДВС-синдрома.

К л и н и к а, с т а д и и. ДВС-синдром может быть острым, рецидивирующим, затяжным и латентным. При всех этих вариантах, особенно при остром, возможны повторные переходы от тромботических осложнений к геморрагическим и наоборот [Мачабели М. С., 1966, 1970; Скипетров В. П., 1976, и др.], что делает весьма условным выделение стадий процесса по общим коагуляционным параметрам.

В отечественной литературе обычно используется следующая классификация стадий ДВС-синдрома в разных вариантах [Мачабели М. С., 1966, 1970, 1981; Балуда В. П., 1970; Кузник Б. И., 1971, 1979, и др.]: I стадия — гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов; II стадия — переходная, с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах; III стадия — глубокой гипокоагуляции (вплоть до полной несвертываемости крови); IV стадия — восстановительная (при неблагоприятном течении — фаза осложнений, чаще всего заканчивающаяся летально).

Опыт показывает, что эта классификация слишком схематична и ограничена, приложима лишь к острому ДВС-синдрому, не учитывает многих характеристик, важных для правильного ведения больных. Практически удобно пользоваться следующими важнейшими показателями.

1. Состояние системы гемостаза: а) по общим коагуляционным тестам (см. выше); б) по содержанию растворимого фибрина (этаноловый и протаминсульфатный тесты) и продуктов деградации фибриногена в плазме; в) по содержанию в крови тромбоцитов и их агрегатов с ориентировочной оценкой функции клеток (агрегация при добавлении тромбина); г) по уровню антитромбина III и феномену гепаринорезистентности плазмы; д) по резерву плазминогена и его активаторов (эуглобулиновый лизис, стимулированный каолином); е) по выявлению неполноценности свертывания при записи тромбоэластограммы (аномалии структуры, фиксации и механических свойств сгустка); ж) по «феномену переноса» [Раби К., 1974], т. е. способности плазмы больного ускорять или тормозить свертывание и формирование сгустка в тромбоэластограмме нормальной крови или плазмы.

2. Наличие, выраженность и локализация: а) тромбозов; б) геморрагий.

3. Выраженность и продолжительность гемодинамических нарушений (снижение артериального и центрального венозного давления, объема циркулирующей крови и др.) с учетом ведущих механизмов их патогенеза: а) причинного фактора, вызвавшего ДВС-синдром (травма, итоксикация, анафилаксия и т. д.); б) гемокоагуляционного; в) геморрагического.

4. Наличие и выраженность дыхательной недостаточности и гипоксии с указанием их формы и стадии.

5. Наличие и тяжесть поражения других органов-мишеней, страдающих в наибольшей степени при ДВС-синдроме: а) почек (острая почечная недостаточность); б) печени; в) мозга; г) сердца; д) надпочечников и гипофиза; е) желудка и кишечника (острые язвы, диапедезные кровотечения).

6. Выраженность анемии.

7. По нарушению электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Приведенный перечень, хотя и кажется на первый взгляд громоздким, намного облегчает работу врача, помогает быстро ориентироваться в складывающейся обстановке, оценивать ДВС-синдром по всем важнейшим параметрам, а не только по степени нарушения свертываемости крови.

Клиника ДВС-синдрома складывается из симптомов основного заболевания, послужившего его причиной, признаков гемокоагуляционного или смешанного шока (при острых формах), глубоких нарушений всех звеньев системы гемостаза, тромбозов и геморрагий, гиповолемии и анемии, дисфункции и дистрофических изменений в органах, метаболических нарушений.

Чем острее ДВС-синдром, тем более кратковременна и эфемерна фаза гиперкоагуляции и тем тяжелее фаза выраженной гипокоагуляции и кровоточивости. Такие острые формы характерны в основном для инфекционно-септического, акушерского, посттравматического (краш-синдром и анафилактический шок), хирургического (при травматических операциях), токсического (укусы змей) и всех видов шокогенного (включая кардиогенный шок) ДВС-синдрома. Тяжесть ДВС-синдрома в подобных случаях зависит не только от выраженности основной патологии и общего исходного состояния организма больного, но и от своевременности и достаточности первой помощи, полноты обезболивания и дальнейшего анестезиологического обеспечения, своевременности и максимальной атравматичности оперативных вмешательств, контроля за системой гемостаза и полноты предупреждения и устранения его нарушений, поддержания реологических свойств крови, борьбы с расстройствами микроциркуляции и общей гемодинамики (см. Лечение, профилактика).

Следует учитывать, что возникновению и прогрессированию ДВС-синдрома способствуют недостаточно быстрое и полное выведение больного из шока и гипотонии, повышенная травматичность хирургических вмешательств (выделение органов из спаек тупым путем с их разминанием и надрывами, интенсивный массаж матки после родов и т. д.), недостаточная коррекция гиповолемии и непоказанные трансфузии консервированной крови, содержащей огромное количество микросгустков и усугубляющей ДВС-синдром, вместо плазмы, альбумина, реополиглобина и других растворов (см. Лечение).

Острый ДВС-синдром наблюдается также при деструктивных процессах в органах — деструкциях легких стафилококкового и иного генеза, острой дистрофии печени вирусного или токсического происхождения (гепаторенальный синдром), остром некротическом или геморрагическом панкреатите и т. д. Эти формы патологии очень часто сочетаются с септициемией и различными формами трудно поддающейся лечению суперинфекции. При всех этих видах патологии возможно и волнообразное течение ДВС-синдрома — периоды тяжелого нарушения гемостаза временно сменяются вполне удовлетворительным состоянием больных, после чего вновь наступают катастрофические ухудшения.

Кроме симптомов основного заболевания, клиническая картина острого ДВС-синдрома складывается из следующих основных компонентов.

Гемокоагуляционный шок обусловлен нарушением микроциркуляции в органах и их гипоксией, образованием в крови и поступлением в нее извне токсичных продуктов протеолиза, в том числе образующихся в процессе гемокоагуляции и фибринолиза. Часто трудно проследить за

трансформацией шока, явившегося причиной ДВС-синдрома (септического, травматического, кардиогенного, геморрагического и др.), в гемокоагуляционный, поскольку они сливаются в общий острый срыв гемодинамики с катастрофическим падением артериального и центрального венозного давления, нарушениями микроциркуляции в органах с развитием их острой недостаточности (острая почечная или гепаторенальная недостаточность, шок легкое и т. д.).

Опыт показывает, что ДВС-синдром, дебютирующий с шока, всегда протекает катастрофичнее, чем бесшоковые формы, и чем тяжелее и продолжительнее шок, тем хуже прогноз.

При возникновении профузных кровотечений гемокоагуляционный шок трансформируется в геморрагический — сразу или после временного улучшения.

Нарушения гемостаза, как уже указывалось, проходят разные фазы — от гиперкоагуляции до более или менее глубокой гипокоагуляции (вплоть до полной несвертываемости крови). Выявление гиперкоагуляции не требует особых усилий — она обнаруживается уже при извлечении крови из вены: кровь немедленно свертывается в игле или в пробирке (часто еще до того, как смешается с цитратом). В таких случаях из лаборатории поступает ответ, что исследовать свертывающую систему крови невозможно, поскольку присланная кровь свернулась. Если при взятии крови не было технической ошибки, то такой ответ сам по себе имеет диагностическое значение, т. е. свидетельствует о выраженной гиперкоагуляции. При этом положительные паракоагуляционные тесты (этаноловый, протаминсульфатный и др.), положительный тест склеивания стафилококков, выявляющий ранние продукты фибринолиза, и повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов и фрагментация эритроцитов в мазках подтверждают заключение о ДВС-синдроме.

Во второй фазе одни коагуляционные тесты выявляют гиперкоагуляцию, а другие — гипокоагуляцию. Разнонаправленность этих сдвигов, смущающая врачей при оценке коагулограммы, также типичный лабораторный признак ДВС-синдрома. На тромбоэластограмме в этом периоде часто выявляются снижение максимальной амплитуды, увеличение параметра «к». Паракоагуляционные тесты и тест склеивания стафилококков остаются положительными, повышен уровень продуктов деградации фибриногена в плазме (более 0,1 г/л — 10 мг%). Имеется умеренная тромбоцитопения, агрегационная функция тромбоцитов существенно снижена.

В гипокоагуляционной фазе резко увеличено тромбиновое время и в той или иной степени нарушены другие параметры коагулограммы — сгустки малые, рыхлые или вообще не образуются. На тромбоэластограмме в конце второй фазы и в третьей фазе ДВС-синдрома параметры «R» и «к» увеличены, амплитуда мала, часты срывы (ступенеобразные деформации), вслед за свертыванием наблюдается лизис или отрыв сгустков, тромбоэластограмма становится грушевидной. Наблюдается эффект «переноса» — плазма больного либо ускоряет свертывание нормальной плазмы, что говорит о тромбинемии, либо замедляет его (действие продуктов деградации фибриногена). В третьей фазе углубляется тромбоцитопения, функция тромбоцитов резко нарушена. Этаноловый и протаминсульфатный тесты часто становятся отрицательными, при свертывании ядом эфы обнаруживается большое количество заблокированного (растворимого) фибрина. Часть растворимого фибрина свертывается и сильным тромбином (вызывающим свертывание нормальной плазмы за 3—4 с).

Истинной афибриногемии при ДВС-синдроме почти никогда не бывает, а имеются более или менее выраженная гипофибриногемия и связывание значительной части фибриногена с фибрин-мономерами (растворимым фибри-

ном). Проба с ядом эфы выявляет как этот заблокированный фибриноген/фибрин, так и способность крови к коагуляции на фоне гепаринотерапии, поскольку образуемый этим ядом тромбин-Еп, как видно из рис. 181, нечувствителен к гепарину [Баркаган З. С. и др., 1980]. Лишь в терминальной фазе ДВС-синдрома резко удлиняется свертывание и в эфовом тесте, что служит плохим прогностическим признаком [Цыпкина Л. П., 1984].

Снижение уровня фибриногена в плазме по сравнению с исходным наблюдается при остром ДВС-синдроме всегда, а при затяжных и хронических формах бывает редко. Однако при острых формах, развившихся на фоне исходной гиперфибриногемии, это снижение приводит лишь к тому, что концентрация фибриногена в плазме достигает нормального уровня. Такие формы бывают часто, поскольку гиперфибриногемия наблюдается при всех септических и острых воспалительных заболеваниях, инфаркте миокарда и других органов, беременности, особенно с токсикозом, иммунных заболеваниях. В совокупности на все эти формы приходится около 50% случаев острого ДВС-синдрома. Гипофибриногемии большинство авторов не считают одним из основных диагностических критериев ДВС-синдрома, хотя она дает весомое подтверждение диагноза [Баркаган З. С., 1979, 1980; Minna et al., 1974; Al-Mondhiry, 1975; Lewis et al., 1977; Siegal et al., 1978; Hamilton et al., 1978, и др.]. Этот признак не может служить ведущим критерием для разграничения фаз ДВС-синдрома.

Рано и неуклонно при ДВС-синдроме снижается уровень антитромбина III в плазме. Он расходуется в эквимоллярных связях на инактивацию всех ферментных факторов свертывания, а это означает, что для блокирования по одной молекуле каждого из активированных факторов в сумме должно израсходоваться несколько молекул антитромбина III. В связи с этим снижение антитромбина III обгоняет депрессию всех остальных компонентов свертывающей системы и является одним из наиболее выраженных сдвигов в гемокоагуляции. Оценка этого нарушения имеет большое клиническое значение, поскольку депрессия антитромбина III до 75% и ниже является показателем тромбогенности, формирует резистентность к гепаринотерапии, отражает тяжесть ДВС-синдрома [Баркаган З. С. и др., 1979, 1980; Sakuragawa, 1979, и др.]. Наблюдение за кинетикой антитромбина III, как показано далее, имеет важное значение для действенной патогенетической терапии больных.

Сравнительно рано в плазме снижается содержание плазминогена и некоторых его активаторов (прекалликреин, высокомолекулярный кининоген), что выявляется экспресс-тестами оценки XIIa-зависимого и стрептокиназозависимого фибринолиза [Еремин Г. Ф. и др., 1980, 1982; Баркаган З. С., Еремин Г. Ф., 1981; Дорохов А. Е., 1982; Spero et al., 1980, и др.]. Уровень эндотелиальных активаторов фибринолиза и антиплазминов в крови в большинстве случаев значительно повышен.

Закономерно нарастает также содержание в плазме больных фактора Виллебранда, что говорит о глубоком повреждении эндотелия [Цыгулева О. А., 1982, и др.].

Современные исследования не подтвердили существенного потребления и снижения в плазме больных фактора VIII, но у многих больных уменьшена концентрация факторов XIII, XII, V и VII.

Геморрагический синдром — частое и опасное, но далеко не обязательное проявление диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В большинстве случаев он возникает при остром ДВС-синдроме, чаще в гипokoагуляционной фазе, хотя нередко множественные и обильные геморрагии регистрируются и во второй фазе, на фоне нормального или слегка сниженного содержания фибриногена в плазме. Наиболее тяжелые кровотечения наблюдаются, естественно, при полной или почти полной несвертываемости крови.

С клинической точки зрения важно четко разграничивать кровотечения локального типа, связанные с повреждением или деструктивными изменениями в органах, которые из-за нарушения гемостаза становятся катастрофическими, не контролируемые терапией, и распространенный геморрагический синдром, обусловленный общими сдвигами в системе гемостаза.

К первой группе относятся геморрагии из ран в связи с травмами и хирургическими вмешательствами, послеродовые и послеабортные маточные кровотечения, профузные геморрагии из остро возникших (шоковых, гипоксических) язв желудка или двенадцатиперстной кишки, гематурия вследствие инфаркта почки и т. д. Важно, что эти кровотечения связаны не только с общими нарушениями гемостаза, но и с местной (органной) патологией, которая должна быть вовремя выявлена, правильно оценена врачом и учтена при проведении комплексной терапии. Так, например, частое сочетание ДВС-синдрома с атонией матки требует, помимо гемостатической терапии, комплекса воздействий, восстанавливающих нормальную сократительность этого органа, при кровотечениях из острых язв желудка — локального гемостаза (через фиброгастроскоп) и изменения общей тактики лечения — отказа от гормонотерапии и т. д.

Общая кровоточивость характеризуется появлением синяков, кровоподтеков и гематом в коже, подкожной и забрюшинной клетчатке, носовыми, желудочно-кишечными, легочными и почечными кровотечениями, кровоизлияниями в различные органы (мозг и его оболочки, сердце, надпочечники, легкие, матку и др.), диффузным пропотеванием крови в плевральную и брюшную полости, иногда — в перикард. У каждого больного преобладают то одни, то другие формы геморрагий.

Кровоточивость ведет к острой постгеморрагической анемии, снижению гематокрита, в тяжелых случаях — к геморрагическому шоку. Снижение гематокрита ниже 15—17% и невозможность его повысить путем заместительной терапии эритроцитарной массой, затяжной или рецидивирующий шок прогностически неблагоприятны и говорят о продолжающейся кровопотере, хотя она не всегда легко выявляется.

Патогенез кровоточивости при ДВС-синдроме сложен и расшифрован не полностью. Как уже указывалось, несомненно ведущая роль в его развитии структурных нарушений в микрососудистом русле в связи с расстройствами циркуляции, тромбообразованием, агрегацией клеток крови, повреждающим действием гипоксии, продуктов протеолиза и лейкоцитарных киназ, нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов. Второй важнейший фактор — тромбоцитопения потребления и глубокие нарушения агрегационной функции тромбоцитов вследствие их блокады продуктами фибринолиза. Дополнительное значение имеют нарушения свертываемости крови, связанные с утилизацией, протеолизом и блокированием ряда факторов свертывания (XIII, VII, V и I).

Нарушение микроциркуляции в органах с их дисфункцией и дистрофией — другая группа важнейших нарушений, определяющая клиническую картину, тяжесть, исход и осложнения ДВС-синдрома. У разных больных и при разных патогенетических формах этого синдрома страдают то одни, то другие органы, обозначаемые в литературе как «шок-органы» или «органы-мишени».

Чрезвычайно часто таким органом являются легкие, в сосуды которых из венозной системы заносится огромное количество микросгустков фибрина, агрегатов клеток крови и продуктов протеолиза (брадикинин, гистамин, фибринопептиды, продукты деградации фибриногена и др.). В результате развивается острая легочно-циркуляторная недостаточность — одышка, цианоз, снижение pO_2 , а затем повышение pCO_2 в артериальной

крови; появляются интерстициальный отек, инфаркты легкого и другие признаки «шокового легкого» часто с развитием респираторного дистресс-синдрома [Зильбер А. П., 1977, 1981; Wichert, 1979, и др.]. Интенсивная трансфузионная терапия, применяемая при ДВС-синдроме, нередко углубляет эти нарушения, увеличивая накопление воды, натрия и альбумина в интерстиции легкого [Rob in, 1980; Gump, 1980, и др.].

У больных часто обнаруживается особая чувствительность к внутривенному введению жидкости и массивным переделываниям крови — иногда лишние 200—300 мл жидкости резко усиливают гипоксию и провоцируют отек легких. При легочном варианте поражения с особой тщательностью следует сопоставлять количество введенной жидкости с диурезом и кровопотерей, своевременно добавлять в комплексную терапию осмотические диуретики, лазикс, переводить больного на искусственную вентиляцию легких с положительным давлением на выдохе.

Острая почечная недостаточность — второе по частоте органное поражение при ДВС-синдроме. Она проявляется снижением диуреза вплоть до полной анурии, появлением в моче белка, цилиндров, эритроцитов, нарушением водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, нарастанием в сыворотке уровня креатинина, а затем мочевины и остаточного азота. В целом данный синдром не отличается от других видов острой почечной недостаточности.

Тяжелее протекают комбинированные формы — шоковое легкое с острой почечной недостаточностью или почечная и печеночная недостаточность (гепаторенальный синдром). В этих случаях метаболические нарушения более тяжелы и разнообразны по патогенезу, что создает дополнительные трудности при лечении больных.

Типичными почечными формами ДВС-синдрома могут считаться гемолитико-уремический синдром Гассера, все виды острого внутрисосудистого гемолиза, но гемолиз нередок и при многих других формах ДВС-синдрома.

Реже возникает поражение печени с развитием паренхиматозной желтухи, а иногда и острыми болями в правом подреберье. Чаще наблюдается обратное явление — развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне острого или тяжелого хронического поражения печени (острый токсический и вирусный гепатиты, терминальная фаза цирроза печени).

К органам-мишеням относятся желудок и кишечник, о чем, к сожалению, нередко забывают. Это поражение сопровождается глубокой очаговой дистрофией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, микротромбированием и стазом в их сосудах, появлением множественных геморрагий, превращающихся в тяжелых случаях в сплошное геморрагическое пропитывание органов, образованием острых эрозий и язв. Они служат источником профузных повторяющихся кровотечений, дающих высокую летальность — по разным данным, от 35 до 65% и более. Большие дозы глюкокортикостероидов (с целью выведения больного из шока), препараты, вызывающие эрозии слизистой оболочки желудка (ацетилсалициловая кислота и др.), а также адреностимуляторы (адреналин, норадреналин и др.) учащают и усугубляют это грозное проявление ДВС-синдрома.

При ДВС-синдроме тяжело поражается и остальная часть кишечника, которая может стать источником не только тяжелых кровотечений, но и дополнительной интоксикации вследствие пареза, отторжения ворсинок и массивного аутолиза. В ряде работ показано, что поражение кишечника играет важную роль в необратимости интоксикации и шокового состояния [Gurd, 1965; Lillenei, McLean, 1968; From, 1973; Rhodes et al., 1973].

Нарушения церебральной циркуляции, тромбозы и геморрагии в этой области дают самую разнообразную симптоматику —

от головной боли, головокружения, спутанности сознания и обморочных состояний до типичных тромботических или геморрагических инсультов, явлений менингизма и т. д.

Поражение надпочечников и гипопиза, приводящие к типичной картине острой надпочечниковой недостаточности (затяжной коллапс, понос, электролитные нарушения, обезвоживание) и несахарному мочеизнурению, наблюдаются в основном при ДВС-синдроме септического и шокогенного генеза. Они связаны либо с тромбозом сосудов, питающих эти железы, либо с кровоизлияниями в них.

Диагностика острого ДВС-синдрома существенно облегчается тем, что при некоторых видах патологии он является единственной формой нарушения гемостаза. Например, при шоковых и терминальных состояниях, тяжелых формах сепсиса, массивных травмах и ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе и укусах гадюк диссеминированное внутрисосудистое свертывание является постоянным компонентом заболевания, его неотъемлемой частью. При всех этих видах патологии ДВС-синдром диагностируют одновременно с распознаванием основного заболевания и немедленно начинают его терапию.

С более серьезными трудностями связано распознавание нескольких нарушений гемостаза, в особенности в тех случаях, если они последовательно накладываются друг на друга. Такая полисиндромность наблюдается при болезнях печени, лейкозах, системной красной волчанке, геморрагиях у новорожденных и в ряде других ситуаций. Необходима дифференциальная диагностика по комплексу тестов, отражающих состояние разных звеньев системы гемостаза. Различные патологические отклонения в общих коагуляционных тестах в сочетании с тромбоцитопенией, повышением в плазме уровня продуктов деградации фибриногена, положительным тестом склеивания стафилококков и положительными этаноловым и протамин-сульфатным тестами дают в совокупности основание для диагностики ДВС-синдрома.

Начальная лабораторная диагностика ДВС-синдрома осуществляется с помощью простейших лабораторных и инструментальных методик у постели больного — общего времени свертывания крови, протромбинового и тромбинового времени (с оценкой качества образующегося сгустка), изменения формы и параметров тромбоэластограммы, показаний паракоагуляционных тестов (этаноловый и протаминсульфатный), динамики количества тромбоцитов в крови. Эта первичная информация может дополняться более точными стандартизированными тестами — активированным парциальным тромбопластиновым временем, аутокоагуляционным тестом, полуколичественным определением продуктов деградации фибриногена по иммунупреципитации и тесту склеивания стафилококков, быстро выполняемыми пробами со змеиными ядами, особенно пробой с ядом песчаной эфы. Для ранней диагностики и правильного лечения больных важное значение имеет определение антитромбина III, чувствительности плазмы больного к гепарину (по гепарин-тромбиновому тесту) и активированного каолином или стрептокиназой зуглобулинового лизиса. Диагностическая ценность отдельных лабораторных тестов в распознавании ДВС-синдромов, по обобщенным данным 7 клинических центров (более 1000 больных), в том числе и клиники пропедевтики внутренних болезней Алтайского медицинского института, представлена в табл. 4. Из таблицы видно, что диагностическая ценность разных тестов при ДВС-синдромах неодинакова и каждый из них в большем или меньшем проценте случаев может не выявлять нарушений (что зависит от формы и стадии ДВС-синдрома). Кроме того, показания каждого теста в отдельности могут нарушаться не вследствие ДВС-синдрома, а по другим причинам, поскольку все они неспецифичны. Так, напри-

мер, частота тромбоцитопении при ДВС-синдроме очень высока (в среднем она выявляется у 95% больных), однако она может быть обусловлена и другими причинами (иммунные тромбоцитопении при системной красной волчанке или у новорожденных, а также связанные с проводимой гепаринотерапией). Даже такие характерные тесты, как этаноловый или склеивания стафилококков, в первых двух фазах острого ДВС-синдрома высокоинформативны, а в третьей (на фоне глубокой гипофибриногенемии) часто отрицательны и поэтому диагностически неинформативны.

По всем этим причинам диагностика должна основываться не на показаниях отдельных лабораторных исследований, а на совокупной оценке результатов группы наиболее информативных тестов. Разные авторы включают в нее не всегда одни и те же анализы. Опыт нашей клиники и большинства других исследователей показывает, что наиболее информативна при распознавании ДВС-синдрома следующая совокупность: тромбоцитопения потребления (менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$), разнонаправленные нарушения тромбоинового, протромбинового и активированного парциального тромбопластинового времени; положительные этаноловый и (или) протаминсульфатный тесты; повышение продуктов фибринолиза, в том числе обнаруживаемых с помощью теста склеивания стафилококков; снижение антитромбина III в плазме; снижение уровня плазминогена в плазме.

Гипофибриногенемия, фрагментация эритроцитов в мазке и депрессия других факторов свертывания, если они имеются, служат дополнительным подтверждением диагноза, но их отсутствие отнюдь не исключает ДВС-синдрома.

В целом опыт показывает, что в соответствующей клинической ситуации и при свойственной ДВС-синдрому симптоматике выявление хотя бы

Таблица 4. Частота нарушений, выявляемых различными лабораторными тестами, у больных с ДВС-синдромом (по сводным данным разных авторов)

Методы исследования	Частота выявляемых нарушений, %	
	крайние величины у разных авторов	средние
Содержание тромбоцитов в крови	88—100	95
Тромбиновое время	59—85	75
Протромбиновое время	60—98	79
Парциальное тромбопластиновое время	62—93	77
Фибриноген	23—71	50
Этаноловый тест	64—85	79
Протаминсульфатный тест	30—89	52
Растворимый фибрин (остаточный фибриноген сы- воротки)	67—92	84
Антитромбин III (снижение)	76—97	87
Стафилококковое склеивание и продукты дегра- дации фибриногена	70—82	79
Плазминоген (снижение)	58—95	74
Фактор Виллебранда (повышение)	67—89	73
Фактор VIII (снижение)	13—22	17
Фактор V (снижение)	25—61	40
Фактор VII (снижение)	50—71	58
Фактор XIII (снижение)	62—83	71
Фактор II (снижение)	45—65	55
Фрагментация эритроцитов в мазке	27—100	67

4—5 из перечисленных выше основных и дополнительных лабораторных признаков подтверждает диагноз и требует соответствующей патогенетической терапии.

Динамическое исследование антитромбина III и плазминогена имеет не только диагностическое значение (особенно для ранней диагностики ДВС-синдрома), но и для обоснованной патогенетической терапии больных.

Следует подчеркнуть, что лабораторное обследование больных ни в коем случае не должно ограничиваться системой гемостаза. Чрезвычайно важны и другие определения: изменения гематокрита, уровня гемоглобина и эритроцитов в крови, артериального и венозного давления, эффективности дыхания и степени гипоксемии, кислотно-основного состояния, электролитного баланса, диуреза и мочевых симптомов, динамики креатинина и мочевины в крови и др.

При подостром и затяжном (хроническом) ДВС-синдроме процесс часто начинается с длительного периода гиперкоагуляции, флелотромбозов (синдром Труссо) с тромбозами и ишемическими явлениями в органах. Без контроля за системой гемостаза эти начальные нарушения, характеризующиеся гиперкоагуляцией, высокой спонтанной агрегацией тромбоцитов, положительными паракоагуляционными тестами (этаноловым и протаминсульфатным), повышением уровня продуктов фибринолиза, часто просматриваются либо связываются с локальными тромбозами. В таких случаях борьба с ДВС-синдромом нередко начинается поздно — в терминальном периоде, при массивных и множественных тромбозах органов и магистральных вен (илеофemorальных, полых, почечных, печеночных и др.), нередко с множественной эмболизацией в бассейне легочной артерии (инфаркты легких), или при трансформации тромботического процесса в терминальную фазу острой гипокоагуляции и кровотечений (преимущественно желудочно-кишечных).

Затяжной ДВС-синдром наблюдается при большинстве онкологических (кроме острого промиелоцитарного лейкоза), иммунокомплексных и миелопролиферативных заболеваний, при сердечной недостаточности, особенно связанной с конгестивной миокардиопатией, при деструктивно-склеротических процессах в органах (цирроз печени и др.), а также при хроническом гемодиализе, использовании АИК, протезировании сосудов и клапанов сердца и т. д.

Многие из этих затяжных форм ДВС-синдрома имеют весьма существенные качественные особенности, связанные с исходной (фоновой) патологией и способами лечения. Так, ДВС-синдром при эритремии и других миелопролиферативных заболеваниях и симптоматических полиглобулиях характеризуется высоким гематокритом, повышенной вязкостью крови, нарушениями микроциркуляции в органах, наклонностью к тромбозам и инфарктам, расстройствами мозгового кровообращения. При этих формах часто развиваются хронические, нередко бессимптомные, гастродуоденальные язвы, дающие профузные кровотечения при гепаринотерапии или переходе ДВС-синдрома в терминальную фазу. Свойственный миелопролиферативным заболеваниям гипертромбоцитоз поддерживает наклонность к тромбозам и ДВС-синдрому. К этим формам патологии примыкают нарушения гемостаза, связанные с тромбоцитемиями (при содержании в крови тромбоцитов более $1000 \cdot 10^9/\text{л}$), при которых тромбгеморрагические явления обусловлены в основном гиперагрегацией кровяных пластинок и ослаблением антитромботических свойств эндотелия.

В отличие от этого при хронической почечной недостаточности преобладает активация коагуляционного звена гемостаза, развивающаяся на фоне тромбоцитопатии (см. главу «Тромбоцитопатии») и нередко тромбоцитопении, анемизации. Хронический гемодиализ неуклонно углубляет все

эти нарушения, стимулирует депонирование фибрина в малом круге кровообращения, повышает содержание растворимого фибрина и продуктов фибринолиза в циркуляции. Использование в комплексной терапии таких больных плазмафереза существенно ослабляет интоксикацию и нарушения микроциркуляции, освобождает организм от большого количества продуктов протеолиза [Воробьев П. А., 1984].

Волнообразное течение ДВС-синдрома нередко наблюдается при деструктивных процессах в органах, особенно связанных с вирулентной микрофлорой (стафилококки, протей, синегнойная палочка и др.) или с токсическими влияниями. При этих формах временные ремиссии сменяются повторными острыми нарушениями гемостаза, приводящими больных к смерти.

Лечение ДВС-синдрома представляет большие трудности и далеко не всегда бывает успешным. Летальность при острых формах составляет даже в наши дни 30—60%. Противоречивость и недостаточная надежность данных о летальности связаны, с одной стороны, с тем, что в статистические сводки включаются больные с разными по тяжести фоновыми заболеваниями и с разной выраженностью ДВС-синдрома. Лечение ДВС-синдрома — всегда сложная клиническая задача.

В первую очередь ведется интенсивная борьба с патологическими процессами, вызывающими и усугубляющими ДВС-синдром. Такая терапия должна быть направлена на ликвидацию гнойно-септических процессов, часто лежащих в основе ДВС-синдрома. В этих случаях необходима возможно более ранняя, основанная на клинических показаниях, а не на запаздывающих бактериологических исследованиях, антимикробная терапия. Основанием для начала такой терапии служат данные о связи ДВС-синдрома с инфекцией, абортom, ранним отхождением околоплодных вод (особенно мутных и с неприятным запахом), повышение температуры тела, признаки деструктивно-воспалительного процесса в легких, брюшной полости, мочевыводящих путях, гениталиях, признаки кишечной токсикоинфекции, менингеальные знаки и др. Повышение температуры тела, лейкоцитоз или сдвиг лейкоцитарной формулы влево с токсигенной зернистостью нейтрофилов служат дополнительным доводом в пользу немедленного начала антибактериальной терапии. Ее проводят антибиотиками широкого спектра действия с подключением при необходимости направленных γ -глобулинов. Предпочтительнее применять полусинтетические антибиотики, не разрушаемые пенициллиназой.

При стафилококковых и иных бактериальных деструкциях в органах терапия часто бывает эффективной лишь при добавлении к антибиотикам больших доз антипротеаз (например, контрикала по 100 000—300 000 ЕД/сут и более), чем обрываются распад тканей, интоксикация и поступление в кровотоки тканевого тромбопластина.

Точно так же следует вести энергичную борьбу с шоком, быстрая ликвидация которого может оборвать начавшийся ДВС-синдром или намного смягчить его. С этой целью используются внутривенные введения солевых растворов, струйно-капельные трансфузии нативной или, лучше, свежезамороженной плазмы, реополиглюкин (до 500 мл/сут), глюкокортикостероиды (преднизолон внутривенно по 80 мг, при необходимости повторно). К каждой дозе вводимой внутривенно плазмы следует добавлять 5000 ЕД гепарина.

На ранних этапах ДВС-синдрома ощутимую пользу приносят α_1 -адреноблокаторы. Они улучшают микроциркуляцию в органах, препятствуют тромбообразованию сосудов, ослабляют агрегацию и убыль из кровотока тромбоцитов. Такими свойствами обладают трипролеразин, дибенамин, мажептил, фентоламин, которые вводят в 1% растворе по 5 мг внутривенно.

Экспериментально доказана способность этих средств предотвращать развитие шокового легкого и острой почечной недостаточности, ослаблять микротромбирование сосудов без угрозы усиления кровотечений [Morjan et al., 1974; Markwardt et al., 1975; Nowak, Markwardt, 1981, и др.]. Клинические наблюдения подтверждают высокую эффективность α_1 -адреноблокаторов при ДВС-синдроме в случае раннего их применения. Следует отметить, что адреналин и норадреналин весьма ощутимо усугубляют ДВС-синдром, усиливая как свертывание крови, так и агрегацию тромбоцитов, а также повышая отложение фибрина в капиллярах почек, легких и других органов.

На микроциркуляцию и сохранение в кровотоке функционально активных тромбоцитов несомненно благоприятно влияет комплексное применение трентала и курантила по 100—200 мг внутривенно повторно. Эти препараты должны применяться как в ранней стадии процесса, так и при развитии острой почечной и дыхательной недостаточности, а также при проведении гемодиализа, плазмафереза и в других ситуациях, когда кровь контактирует с чужеродной поверхностью. В последние годы появились данные о более эффективном профилактическом и лечебном действии при тромбозах и ДВС-синдроме препарата «тиклопидин», назначаемого внутрь по 250 мг 3—4 раза в день [Lakaze et al., 1979; Joshikawa et al., 1981, 1983; Gensini et al., 1983; Rapak et al., 1983]. Это высокоактивный антиагрегант, ингибитор тромбообразования, предотвращающий и купирующий ряд видов ДВС-синдрома и тромбозов (эндотоксиновый, связанный с гиперагрегацией тромбоцитов, инфузией тканевого тромбопластина и т. д.).

Несмотря на продолжающуюся дискуссию о целесообразности применения гепарина при ДВС-синдроме, мы считаем, что этот препарат несомненно показан в гиперкоагуляционной и в переходной фазе процесса, кроме тех случаев, где ДВС-синдром вызван профузными кровотечениями (маточные, желудочно-кишечные и пр.). В фазе гиперкоагуляции начальная доза препарата должна составлять 10 000 ЕД внутривенно, а затем его вводят по 5000 ЕД каждые 4 ч или длительной капельной инфузией в дозе 2000—3000 ЕД/ч (показатель эффективности — удлинение времени свертывания в активированном парциальном тромбопластиновом тесте или в аутокоагуляционном тесте на 10-й минуте инкубации в 2 раза, переход положительных паракоагуляционных тестов в отрицательные). Наши наблюдения позволяют полностью согласиться с теми авторами, которые считают более высокие дозы гепарина нерациональными и существенно увеличивающими риск геморрагических осложнений [Hamilton et al., 1978; Bick et al., 1979, и др.]. Во второй стадии процесса гепарин применяют в меньших дозах — не более 20 000—25 000 ЕД/сут.

Вместе с тем нельзя игнорировать негативные стороны гепаринотерапии. Они сводятся в основном к тому, что гепарин усиливает метаболизацию и снижает уровень в плазме антитромбина III, который при ДВС-синдроме и без того усиленно потребляется. Это создает высокую угрозу вторичного («рикошетного») тромбообразования, достаточно хорошо изученного как в эксперименте, так и в клинике [Рзаев Н. М., Закрджаяев Д. Д., 1979; Баркаган З. С., 1982; Roberts et al., 1964; Baird, Convery, 1977, и др.].

При ДВС-синдроме эти «рикошетные» тромбозы легко относят на счет основного процесса, поскольку динамический контроль за уровнем антитромбина III в плазме с помощью специальных дилуционных тестов [Бишевский К. М., 1983; Bick et al., 1976] или другими методами (иммунологическими, на хромогенных субстратах) в повседневной практике применяется пока редко. Гепарин может усилить убыль функционально активных тромбоцитов из кровяного русла и углубить тромбоцитопению, создавая этим путем, а не только антикоагулянтным действием угрозу кровотечений. Этой «гепариновой тромбоцитопении» в настоящее время посвящено много

исследований [Bell et al., 1976; Marder, 1978; Saba et al., 1979; Ansell, Deykin, 1980, и др.]. Основываясь на них, ряд авторитетных клиницистов указывают, что прогрессирующая тромбоцитопения лимитирует гепаринотерапию [Marder, 1978; Hamilton et al., 1978; Graeff et al., 1980, и др.]. Динамический контроль за содержанием тромбоцитов в крови приобретает при ДВС-синдроме, в том числе и в процессе его лечения гепарином, исключительно важное значение.

Гепарин часто неэффективен из-за позднего его назначения — в период, когда образование фибрина и агрегация тромбоцитов с их отложением в микроциркуляторном русле в основном уже завершились, а также вследствие значительного дефицита антитромбина III и высокого содержания в крови белков острой фазы, блокирующих гепарин, либо из-за образования аномальных форм тромбина.

Число неблагоприятных результатов гепаринотерапии, очевидно, увеличивается в связи с шаблонным его применением без всестороннего учета сложившейся клинической ситуации, его назначением в больших дозах тогда, когда он становится противопоказанным. Наконец, частая ошибка — использование в терапии ДВС-синдрома одного гепарина либо гепарина с трансфузиями больших количеств консервированной крови (см. раздел «Трансфузионная терапия»).

Видимо, со всеми этими негативными сторонами связано то, что лечение гепарином далеко не всегда оказывает при ДВС-синдроме ожидаемое положительное действие. Многие авторы, основываясь на большом числе наблюдений, считают эффект такой терапии скромным. Так, Lasch, Heene (1975) не получили статистически достоверного снижения летальности при лечении острого ДВС-синдрома гепарином, а при хронических формах отметили лишь небольшое ее снижение; Spago с соавт. (1980) получили снижение летальности с 42 до 32%, у Minna с соавт. (1974) летальность составила 67%, хотя все больные получали гепарин; Siegal с соавт. (1978); Hammlton и соавт. (1978), Marder (1978), Graeff с соавт. (1980) и другие авторы подчеркивают, что терапия гепарином сама по себе не определяет успешного лечения ДВС-синдрома и вместе с тем богата сюрпризами. Разделяя эту точку зрения, мы на основании многолетних клинических наблюдений все же считаем гепарин важным компонентом комплексного лечения больных с ДВС-синдромом, особенно если в качестве базисной терапии используют гемопрепараты, содержащие плазменный кофактор гепарина — антитромбин III.

При гепаринотерапии следует придерживаться следующих основных правил. Нужно применять гепарин возможно раньше — в фазе гиперкоагуляции в дозах 20 000—40 000 ЕД/сут, а во второй (переходной) фазе — в дозах, не превышающих 20 000 ЕД/сут. В эти периоды гепарин используется для «прикрытия» базисной терапии свежезамороженной плазмой (см. ниже).

В стадии гипокоагуляции и кровотечений гепарин используют лишь в малых дозах для прикрытия трансфузионной терапии (по 2500 ЕД перед трансфузиями крови и плазмы). В несколько больших дозах его можно применять в сочетании с контрикалом и другими антипротеазами.

Если ДВС-синдром вызван профузными кровотечениями, то гепарин либо вообще не назначают и заменяют большими дозами антиферментов (контрикал, гордокс и др.), либо вводят лишь для прикрытия трансфузионной терапии (см. выше). После восстановления объема циркулирующей крови и поддержания гематокрита выше 20—25%, т. е. после надежного купирования кровотечения и восстановления гемодинамики, дозу гепарина можно несколько увеличить при показаниях (гиперкоагуляция, положительные этаноловый и протаминсульфатный тесты). При кровотечении не сле-

дует с целью кровезамещения применять реополиглюкин, поскольку он дополнительно нарушает гемостаз.

В третьей стадии ДВС-синдрома при профузных кровотечениях и выраженной гипокоагуляции или несвертываемости крови, особенно при кровотечениях из острых язв желудка и кишечника (кровяная рвота, мелена) и профузных маточных кровотечениях, гепарин противопоказан. Следует учитывать, что кровопотеря не всегда обнаруживается вовремя, в связи с чем показанием к отмене гепарина служат признаки быстро прогрессирующих геморрагического коллапса и анемизации (падение артериального давления и тахикардия при одновременном снижении гематокрита, отсутствие их коррекции при трансфузиях эритроцитной массы, альбумина, плазмы). Вторым противопоказанием служит быстро прогрессирующая тромбоцитопения, поскольку гепарин может резко усилить это нарушение.

В фазе глубокой гипокоагуляции, кровотечений и тромбоцитопении нужно делать ставку не на гепарин, а на большие дозы ингибиторов протеаз (контрикал по 50 000—100 000 ЕД внутривенно капельно). При возобновлении кровотечения эту дозу можно повторять несколько раз в день.

При ДВС-синдроме, возникшем на фоне кровотечений или связанном с деструктивными процессами в органах (например, при стафилококковой деструкции легких), большие дозы контрикала должны включаться в терапию с самого начала, что не только купирует ДВС-синдром, но и подавляет распад тканей, устраняет интоксикацию и поступление тромбопластина из тканей в кровь. Антипротеазы ингибируют также продукцию тканевого тромбопластина моноцитами и активацию свертывания протеазами, ассоциированными с раковыми клетками и бластами. Этим, очевидно, объясняется возможность купирования контрикалом и другими антипротеазами ДВС-синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1976]. В ряде случаев диссеминированного внутрисосудистого свертывания хороший терапевтический эффект дает комплексное применение контрикала и гепарина.

Трансфузионная терапия составляет основу лечения ДВС-синдрома и обеспечивает коррекцию нарушений гемостаза, в первую очередь возмещение компонентов, поддерживающих антитромботический потенциал крови (антитромбин III, плазминоген и его активаторы, протеин С, фибриноктин, физиологические антиагреганты) и нормализующих процесс свертывания; восстановление антипротеазной активности плазмы; возмещение объема жидкости в циркуляции и восстановление центрального венозного давления, нарушенных вследствие шока и(или) кровопотери; замещение клеток крови — эритроцитов и тромбоцитов.

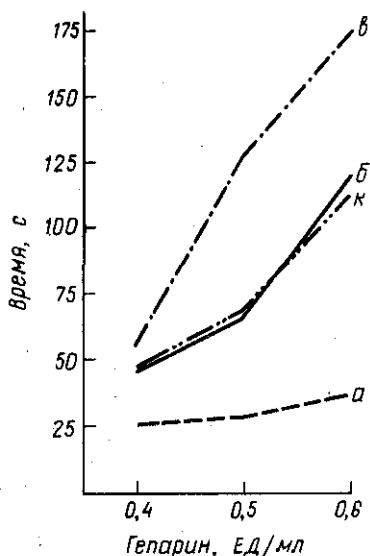


Рис. 182. Динамика гепарин-тромбинового времени свертывания у больной с акушерским синдромом ДВС (II стадия).

К — контрольная нормальная кривая; а — исходные показатели (резко снижена антитромбиновая активность, стимуляция гепарином недостаточна); б — временное улучшение после введения большой дозы контрикала; в — восстановление эффекта гепарина после внутривенного введения антитромбина III.

Первые 2 цели достигаются массивными трансфузиями свежемороженой плазмы, содержащей все компоненты системы свертывания крови и других плазменных ферментных систем и обладающей антипротеазной активностью, в том числе и большим количеством антитромбина III (рис. 182).

Первые сообщения о высокой эффективности криоплазменной терапии ДВС-синдрома, особенно связанного с деструктивными изменениями в органах, появились давно. Так, Rake с соавт. (1971) с помощью повторных трансфузий свежемороженой плазмы через каждые 6—8 ч по 400 мл вместе с малыми дозами гепарина добились быстрой нормализации гемостаза и выздоровления больных со злокачественной печеночной недостаточностью. Авторы рекомендуют начинать такое лечение возможно раньше и проводить его достаточно энергично. Еще раньше Mann и соавт. (1969) показали в эксперименте, что инъекции антитромбина III защищают от развития ДВС-синдрома, вызываемого внутривенным введением тромбoplastина и тромбина.

Однако полное обоснование и широкое клиническое испытание терапии свежемороженой плазмой было начато лишь после 1977 г. [Баркаган З. С. и др., 1978, 1979, 1980, 1983; Watts, 1977; Hamilton et al., 1978; Wolff, 1980; Bick et al., 1980; Henny et al., 1981; Huens et al., 1981, и др.]. Метод быстро получил признание как высокоэффективный способ борьбы с ДВС-синдромом, восстанавливающий как антитромботический, так и гемостатический потенциал крови, применимый на всех стадиях процесса.

После согревания плазмы до 37°C ее вводят внутривенно струйно в первоначальной дозе 600—800 мл; затем повторяют инфузии по 300—400 мл через каждые 3—6 ч. В начале каждой трансфузии внутривенно вводят по 2500—5000 ЕД гепарина (в фазе гиперкоагуляции — по 5000—7500 ЕД) с целью активации вводимого с плазмой антитромбина III и предупреждения ее свертывания циркулирующим тромбином. В последующие дни суточная доза плазмы зависит от особенностей ДВС-синдрома и составляет 400—800 мл (2—3 трансфузии). Инфузии плазмы проводят быстро, струйно (особенно первых 400 мл), поскольку медленные капельные введения малоэффективны [Баркаган З. С. и др., 1979, 1980; Wolff, 1980].

Лечение свежемороженой плазмой следует начинать возможно раньше на стадии гиперкоагуляции и продолжать до ликвидации всех проявлений ДВС-синдрома. Накопленный опыт показывает, что она способствует купированию не только ДВС-синдрома, но и деструктивных процессов в органах, интоксикации, нарушений иммунитета. Такие трансфузии существенно облегчают управляемую гемодилюцию и эффективное возмещение объема циркулирующей крови.

При отсутствии свежемороженой плазмы лечение можно проводить с помощью антигемофильной или нативной плазмы, хотя эти препараты менее эффективны.

Кроме плазмы, возможно возмещение объема циркулирующей крови солевыми растворами, раствором альбумина, полиглолином и отчасти реополиглолином. Его применяют в основном в фазе гиперкоагуляции в объеме не более 400 мл/сут. В этой фазе реополиглолин функционирует не только как кровезаменитель, но и как агент, ингибирующий агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшающий микроциркуляцию в органах, реализующий управляемую гемодилюцию. В период гипокоагуляции и кровотечений, а также выраженной тромбоцитопении его назначать не следует, так как, по опыту многих авторов, в такой ситуации реополиглолин может усиливать кровотечения и ослаблять терапевтический эффект других препаратов.

Анемизация, снижение гематокрита, профузные кровотечения служат показанием к замещению эритроцитов. Это достигается назначением эритро-

троцитной массы, эритроцитной взвеси или заготовленной непосредственно перед трансфузией «теплой» цитратной крови. Консервированная кровь и препараты эритроцитов должны быть свежими (односуточные). Следует избегать трансфузий консервированной крови 3 дней хранения и более, так как такая кровь малоэффективна и содержит огромное количество микросгустков, потенцирующих ДВС-синдром [Климанский В. А., 1978, и др.]. Можно согласиться с мнением Harke, Rohman (1980), что в условиях массивной трансфузионной терапии целесообразно использовать только свежую кровь и напомнить указание Collins (1980) о том, что консервированная кровь холодна, ацидотична и гиперкалиемична.

Массивные гемотрансфузии сами по себе вызывают тяжелый ДВС-синдром с легочной и почечной недостаточностью (так называемый синдром массивных трансфузий). Клинические наблюдения неизменно показывают, что чрезмерно интенсивная трансфузионная терапия с введением за сутки 6 л крови (особенно консервированной) и более чревата большими осложнениями, делает ДВС-синдром необратимым и трудно поддающимся дальнейшей терапии [Баркаган З. С. и др., 1976, 1979, 1980]. Нежелательны также прямые трансфузии от донора больному.

Таким образом, правилами трансфузионной терапии ДВС-синдрома должны быть быстрое восстановление объема циркулирующей крови и гемодинамики (криоплазмой, альбумином, солевыми растворами, полиглюкином и реополиглюкином) и поддержание массы эритроцитов в крови выше критического уровня (по гематокриту выше 22%, по эритроцитам выше $2,5 \times 10^{12}/л$). Если указанного уровня достичь не удается, то виновата не недостаточность трансфузионной терапии, а продолжающаяся видимая или невидимая кровопотеря. На выявление источника кровотечения и быстрое его купирование должны быть направлены основные усилия врача. Совместным применением свежесзамороженной плазмы и концентратов тромбоцитов (по 4—8 доз) удается остановить многие такие кровотечения. На поздних стадиях ДВС-синдрома эффективная остановка кровотечений, особенно маточных, достигается также одновременным внутривенным введением больших доз контрикала (по 50 000—100 000 ЕД и более; суточная доза — до 500 000 ЕД и более). Используются и локальные воздействия — орошения кровоточащих участков, эрозий, ран адроксоном 6% раствором ϵ -аминокапроновой кислоты, нанесение на эти участки биологического клея и т. д.

Использование плазма- и цитафереза в терапии ДВС-синдрома. В последние годы появились данные об успешном использовании плазмафереза в терапии ДВС-синдрома, особенно при его затяжных и рецидивирующих формах. Удаляют по 600—800 мл плазмы, замещая ее свежесзамороженной плазмой. При такой процедуре, которую по мере необходимости можно повторять, из крови больного удаляются иммунные и белковые комплексы, активированные факторы свертывания, а при частичном цитаферезе (удаление лейкоцитарного слоя) — активированные моноциты и агрегаты тромбоцитов. Особенно показан лечебный плазмаферез при затяжных формах ДВС-синдрома, связанных с почечной и печеночной недостаточностью, с гнойно-деструктивными процессами, а также с хроническим гемодиализом.

При хронических ДВС-синдромах, обусловленных эритремией и симптоматическими полиглобулиями, а также тромбоцитемией, быстрый терапевтический эффект дает эритротромбоцитаферез в сочетании с препаратами, ингибирующими агрегацию тромбоцитов и улучшающими реологические свойства крови (трентал, дипиридамол, тиклопидин, α_1 -адреноблокаторы). Ацетилсалициловую кислоту в малых дозах можно назначать лишь при некоторых формах тромбоцитемии и эритремии. При большинстве форм

ДВС-синдрома применять ее не следует, так как этот препарат провоцирует тяжелые желудочно-кишечные кровотечения и снижает тромборезистентность эндотелия, ослабляя выработку в нем простациклина. Особенно опасна ацетилсалициловая кислота при остром ДВС-синдроме: усугубляя тромбоцитопатию и формируя острые эрозии в желудке, она создает предпосылки для тяжелых геморрагических осложнений.

Таким образом, основными компонентами комплексной терапии ДВС-синдрома являются: этиотропное лечение; противошоковая терапия и поддержание необходимого объема циркулирующей крови: инфузии свежезамороженной плазмы с гепарином; введение ингибиторов протеаз и антибрадикининовых препаратов (особенно при деструктивных процессах и в период кровотечений); возможно более раннее применение α_1 -адреноблокаторов и препаратов, улучшающих микроциркуляцию и уменьшающих убыль из кровотока тромбоцитов (трентал, курантил, тиклодинин); замещение убыли эритроцитов и поддержание гематокрита выше 22%; при тяжелой гипокоагуляции и кровотечениях — трансфузии концентратов тромбоцитов, введение контрикала в больших дозах и протектина (ангинина); использование по показаниям плазмацитафереза.

Ряд дополнительных терапевтических воздействий направлен на устранение шокового легкого и острой почечной недостаточности (лазикс, осмотические диуретики, гепарин, управляемая искусственная вентиляция легких с положительным давлением на выдохе, воздействия на кислотно-основное состояние и электролитный баланс).

При ДВС-синдроме следует избегать применения фибриногена, который легко свертывается в кровотоке больного, усиливая блокаду микроциркуляции (нужные количества этого белка и других факторов содержатся в криоплазме и других гемопрепаратах, где они уравновешены с антикоагулянтами и плазминогеном). Не следует применять и других несбалансированных компонентов плазмы (кроме альбумина или протеина). В частности, нецелесообразно назначать PPSB (который, как уже указывалось, сам легко вызывает ДВС-синдром).

В большинстве случаев ДВС-синдрома противопоказаны как ингибиторы фибринолиза типа ϵ -аминокапроновой кислоты, так и активаторы этой системы (стрептокиназа, урокиназа). Их применение чревато опасными осложнениями.

При гастродуоденальных кровотечениях используют при возможности локальные воздействия через гастродуоденоскоп — покрытие кровоточащих эрозий и участков биологическим клеем, компрессия, орошение гемостатическими препаратами локального действия.

Больные с ДВС-синдромом нуждаются в интенсивном круглосуточном наблюдении и лечении с мониторным слежением за эффективностью дыхания и кровообращения, частым повторением лабораторных исследований, в связи с чем они должны находиться в отделениях реанимации или в палатах интенсивной терапии.

Профилактика. Своевременное устранение причин, вызывающих ДВС-синдром, правильное лечение основного заболевания, возможно менее травматичное проведение хирургических вмешательств, борьба с начавшимся шоком и расстройствами микроциркуляции — важнейшие условия предупреждения ДВС-синдрома. Особо следует подчеркнуть необходимость борьбы с септическими осложнениями после аборт, нередко приводящими к острому ДВС-синдрому.

При тромбогенной опасности (пожилой возраст, патология беременности, опухолевые заболевания и др.) не следует назначать препараты, повышающие коагуляционный потенциал крови (синтетические гормональные противозачаточные средства, ингибиторы фибринолиза, в том числе ϵ -амино-

капроновую кислоту и др.). В хирургической и акушерско-гинекологической практике чрезвычайно важно не мять органы при выделении их из спаек, избегать интенсивного массажа матки, не прибегать к необоснованным трансфузиям консервированной крови, особенно массивным. В связи с этим следует еще раз подчеркнуть бесполезность широко назначаемых переливаний 250—500 мл крови после операций с небольшой кровопотерей [Климанский В. А., 1978]. Следует помнить, что кровопотеря у взрослых людей, не превышающая 1 л, подлежит замещению не кровью, а альбумином, плазмой или кровезаместителями.

В терапии гнойно-деструктивных процессов, являющихся частой причиной ДВС-синдрома; наряду с антибиотиками и другими антибактериальными препаратами следует применять ингибиторы протеаз, препараты, улучшающие реологические свойства крови, и антитромботические средства.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что некоторые формы ДВС-синдрома можно предупредить, вводя небольшие дозы гепарина, что в настоящее время широко используется для профилактики послеоперационных и стазовых тромбозов [Kakkar, 1970, 1975; Yin, Wessler, 1971—1975]. При высоком тромбогенном риске больным за 12 ч до операции, тотчас после нее, а затем каждые 12 ч до выздоровления под кожу передней брюшной стенки вводят (не меняя положения иглы!) по 5000 ЕД гепарина. Еще более эффективна такая профилактика в сочетании с эрготамином.

В последние годы получены данные о том, что тромбозы и ДВС-синдром эффективно предупреждаются тиклопидином (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь), а при шоке — ранним внутривенным введением глюкокортикоидов с гепарином.

ГЕМАТОГЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Согласно классической концепции Р. Вирхова [Virchow, 1910], в генезе тромбозов ведущая роль принадлежит повреждению сосудистой стенки, снижению ее тромборезистентности, замедлению кровотока и другим нарушениям гемодинамики, изменению свойств крови — ее вязкости и свертываемости.

Работы последующих лет позволили конкретизировать эти представления, определить сущность и значение каждого из перечисленных механизмов в формировании артериальных и венозных тромбозов, вскрыть многие стороны их взаимодействия, выделить важнейшие триггерные факторы тромбогенности. Выяснилось, что причинно-следственные отношения между разными тромбогенными сдвигами сложны и неоднозначны в разных ситуациях. Например, данные о важнейшей роли атеросклеротического процесса в формировании тромбогенности подверглись определенному переосмыслению в свете новых сведений о зависимости развития атеросклероза от пристеночного тромбообразования — адгезии тромбоцитов, секреции их ростового фактора и последующей активации и пролиферации гладкомышечных клеток [Климов А. Н., 1980; Баркаган З. С., Еремин Г. Ф., 1981; Чазов Е. И., 1982; Roth, Glomset, 1976; Harker et al., 1978; Ross, 1979, и др.].

При исследовании системы гемостаза у лиц с множественными рецидивирующими тромбозами также зачастую трудно определить, какие из выявленных нарушений являются предтечей тромбозомболической болезни и какие — ее следствием. Во многих случаях такие тромбофилические состояния обусловлены сосудистыми заболеваниями — васкулитами инфекционного, иммунного или токсигенного происхождения, повреждением интимы сосудов физическими воздействиями (холод, ожоги, длительная

катеризация и т. д.), атеросклерозом и т. д. Однако в течение последних 15 лет неопровержимо доказано, что изменения свойств самой крови (генетически обусловленные или приобретенные) могут быть первопричиной множественных рецидивирующих тромбозов.

На этой основе сформировалось учение о гематогенных тромбозах — заболеваниях и синдромах, при которых склонность к тромбозам обусловлена нарушениями гемостатического потенциала крови — аномалиями в системах свертывания, фибринолиза или тромбоцитарного гемостаза. При ряде гематогенных тромбофилий резко возрастает опасность диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Изучение тромбофилий позволило выявить большую группу ранее не распознававшихся тромбозомболических заболеваний и наметить принципиально новые пути их профилактики и лечения, а также привело к коренному пересмотру критериев тромбогенного риска, внесло существенные коррективы в содержание и тактику антитромботической терапии.

По происхождению все гематогенные тромбофилии подразделяются на врожденные (наследственные) и приобретенные (вторичные, симптоматические). По основному патогенетическому механизму можно выделить [Баркаган З. С. и др., 1979, 1981]: обусловленные дефицитом основных физиологических антикоагулянтов вследствие нарушения их синтеза, ингибиции, интенсивного потребления и повышенной метаболизации (формы истощения); обусловленные дефицитом, аномалиями или ингибицией факторов свертывания крови; обусловленные нарушениями фибринолиза и его активации; обусловленные дисфункцией тромбоцитов и нарушением взаимодействия их с сосудистой стенкой, включая формы, при которых это нарушение связано с дефицитом плазменных ингибиторов агрегации кровяных пластинок (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др.); сложные формы, обусловленные сопряженными тромбогенными сдвигами в разных звеньях системы гемостаза.

Помимо этого, целесообразно выделять ятрогенные тромбофилии, развивающиеся вследствие лекарственных воздействий (в том числе из-за неправильного применения антитромботических средств), некоторых видов заместительной трансфузионной терапии и ряда других врачебных вмешательств. В наши дни такие формы бывают очень часто.

ТРОМБОФИЛИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ АНТИТРОМБИНА III

Генетически обусловленные (первичные) формы

В эту группу включаются все виды наследственной недостаточности основного физиологического антикоагулянта — антитромбина III (АТ III) с выраженной склонностью к множественным рецидивирующим тромбозам и инфарктам органов.

АТ III — плазменный α_2 -глобулин, блокирующий тромбин и другие активированные ферментные факторы свертывания — Ха, IXa, XIa, XIIa, VIIa; он же является основным плазменным кофактором гепарина (см. с. 150, т. I). Без АТ III антикоагулянтное действие гепарина почти не проявляется, что доказано на системе гепарин — тромбин — фибриноген, при искусственном удалении из нормальной плазмы АТ III а также на плазме больных с глубоким дефицитом АТ III [Баркаган З. С. и др., 1978, 1979, 1982; Бишевский К. М., 1982, и др.].

Комплекс гепарин — АТ III фиксируется в значительном количестве на эндотелии, что играет важную роль в поддержании тромборезистентности интимы кровеносных сосудов [Hiebert, Jaques, 1976; Glimelius et al., 1978;

Engelberg, 1980]. Вместе с тем гепарин ускоряет катаболизм АТ III, усиливает его протеолиз тромбином [Collen et al., 1977; Marciniac, 1981, и др.].

Период полувыведения АТ III из циркуляции составляет, по данным Collen и соавт. (1977), $2,83 \pm 0,26$ дня, а по данным Tenborg и соавт. (1981), — от 3,4 до 4,8 дня. При внутрисосудистом свертывании крови, массивных тромбозах, лечении гепарином эти сроки значительно сокращаются, в связи с чем содержание АТ III в плазме вторично снижается.

Этиология и патогенез. Тромбофилия — аутосомно-доминантно наследуемое заболевание с разной пенетрантностью патологического гена. Впервые как самостоятельное заболевание она описана в 1965 г. Egeberg, после чего в литературе появилось очень большое число сообщений как о семейных, так и о спорадических (мутантных) формах первичного дефицита АТ III. В СССР первый случай диагностирован З. С. Баркаганом и соавт. в 1978 г., затем авторы наблюдали ряд аналогичных больных. Семейную форму болезни описали также В. К. Альпидовский и соавт. (1982).

В большинстве случаев тромбофилия связана с нарушением синтеза АТ III, при котором у одинаковой степени снижены функциональная активность этого антикоагулянта и содержание в плазме его антигена. Однако изредка встречаются антиген-позитивные формы, при которых низкая функциональная активность АТ III сочетается с нормальным или почти нормальным содержанием в плазме его антигена, что свидетельствует о сохраненной продукции в организме «аномальной», не функционирующей как антикоагулянт, молекулы АТ III [Sas et al., 1974, 1975; Wolf et al., 1979; Penner et al., 1979; Matsuo et al., 1979; Tran et al., 1979; Barbui, 1981]. В связи с этим Sas и соавт. (1980) предлагают выделять два основных типа дефицита АТ III: классический, с одинаковым снижением уровня по функциональным и иммунологическим показателям, и наследственные аномалии молекулы АТ III. В обеих группах дополнительно определяется гетерогенность по родству АТ III к гепарину, что обнаруживается при электрофорезе на гепаринизированном агарозном геле.

Распространенность генетически обусловленной тромбофилии пока точно не установлена, поскольку выявляются в основном лишь наиболее тяжелые (клинически выраженные) ее формы. По ориентировочным выборочным данным, их частота колеблется от 1:5000 до 1:2000 семей, но среди больных с венозным тромбозом и эмболией легочной артерии дефицит АТ III выявляется в 2—3% случаев [Лагутина Н. Я., Федуллова Г. А., 1982; Marx, 1981; Thaler, Lechner, 1981]. Среди всех наследственных коагулопатий, включая гемофилию, дефицит АТ III — наиболее частая патология. Наши наблюдения показывают, что наряду с клинически четко выраженной тяжелой тромбофилией широко распространены стертые и инаппарантные формы болезни. При них спонтанные тромбозы редки или отсутствуют, но легко возникают под влиянием дополнительных провоцирующих факторов — хирургических вмешательств, травм, беременности и родов, иммобилизации конечностей и др.

Клиническая картина тромбофилии складывается из рецидивирующих венозных и артериальных тромбозов разной локализации, эмболий в бассейне легочной артерии и других сосудов, инфарктов органов (легких, миокарда, мозга, почек и др.), развивающихся в сравнительно молодом возрасте и отличающихся более или менее выраженной резистентностью к гепаринотерапии. Чем значительнее дефицит АТ III, тем раньше проявляется болезнь и тем тяжелее она протекает.

Наиболее тяжелы гомозиготные формы болезни, обусловленные двойным наследованием болезни от обоих родителей (чаще при кровнородственных браках). В подобной ситуации уровень АТ III в плазме ребенка не

превышает 2—3%, что ведет к раннему развитию смертельных тромбоэмболий. Mendelsohn и соавт. (1976) описали ребенка с двойной тромбофилической наследственностью (уровень АТ III в плазме ниже 2%), умершего в 8 мес вследствие множественных рецидивирующих тромбозов и эмболий.

При клинически выраженной гетерозиготной форме болезни уровень АТ III в плазме колеблется в пределах от 20 до 35% и тромбоэмболический синдром обычно дебютирует в возрасте между 16 и 30—35 годами. Лишь в одном известном нам случае мутантная форма тромбофилии с уровнем АТ III около 25% проявилась тяжелыми тромбозами магистральных вен и эмболией легочной артерии в 3-летнем возрасте [Баркаган Л. З., 1983].

Первые тромбозы при дефиците АТ III возникают либо спонтанно, либо под влиянием провоцирующих факторов — значительного физического напряжения, резкого охлаждения или перегрева, травм и хирургических вмешательств, во время беременности, особенно осложненной токсикозом, после родов. Дебют болезни может быть связан и с медицинскими вмешательствами, повышающими тромбогенный потенциал крови, — приемом синтетических прогестинов (противозачаточных препаратов инфекундина, местранола и др.), внутривенными введениями ε-аминокапроновой кислоты и концентратов плазменных факторов свертывания (особенно PPSB), катетеризацией сосудов, наложением артериовенозных шунтов и т. д.

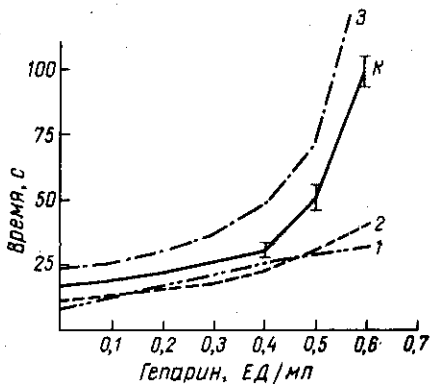
Первыми чаще всего тромбируются подкожные и глубокие вены нижних конечностей и тазовой области, но болезнь может начаться тромбозом любой локализации. Тромботические эпизоды повторяются с большей или меньшей частотой (светлые промежутки продолжаются от нескольких дней до недель и месяцев), причем в процесс вовлекаются все новые и новые сосуды. Нередко одновременно или почти одновременно тромбируются сосуды разной локализации и калибра, чем подтверждается системность заболевания.

Серьезность прогноза определяется частыми тромбоэмболиями легочной артерии и ее ветвей, являющимися основной причиной скоростигмных летальных исходов, а также развитием тяжелых ишемий, некрозов и инфарктов органов.

Следующее наблюдение иллюстрирует типичную клиническую картину болезни.

Больной Ш. М., художник, обратился в нашу клинику в связи с рецидивирующими тромбозами сосудов разной локализации, трактовавшимися как проявления «системного тромбангиита (болезни Бюргера)». В 19-летнем возрасте после физической нагрузки и переохлаждения впервые тромбировалась подкожная вена в нижней трети левого бедра, появился отек лодыжки. Через 3 мес тромбированную вену иссекли, но отек конечности нарастал, в связи с чем был заподозрен, а затем подтвержден тромбоз глубокой вены. Осенью следующего года без видимой причины возник флеботромбоз глубоких вен правой голени и правого бедра. С 1971 г. часто обращался к врачам по поводу повторяющихся множественных тромбозов вен нижних, а затем и верхних конечностей. В 1973 г. на фоне продолжающихся рецидивирующих тромбозов развилась трофическая язва нижней трети левой голени. Лечение гепарином и антикоагулянтами непрямого действия было неэффективным. Осенью 1973 г. в возрасте 26 лет перенес переднеперегородочный инфаркт миокарда, в 1974 г. — тромбоэмболию в бассейне легочной артерии с крупным инфарктом легкого, а в конце этого же года — повторный трансмуральный инфаркт миокарда. В последующие годы систематически (с перерывами от нескольких дней до нескольких недель) появлялись свежие тромбы в венах верхних и нижних конечностей. Лечение стрептазой давало выраженный, но временный эффект. Гепарин, короткие курсы лечения непрямыми антикоагулянтами (до 1½ мес), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол), делагил, азатиоприн, продектин, венорутон

Рис. 183. Влияние нарастающих концентраций гепарина на тромбиновое время свертывания у больных с наследственным дефицитом антитромбина III. К — контрольные параметры, полученные на нормальной донорской плазме; 1 — показатели у больного Ш. М.; 2 — у больного К. Т.; 3 — нормализация действия гепарина после возмещения антитромбина III.



и другие препараты существенного влияния на течение заболевания не оказывали. В 1977 г. в связи с учащением тромбозов и нарастанием отека нижних конечностей поступил в нашу клинику.

Отек нижних конечностей, больше левой, большая трофическая язва левой голени, окруженная истонченной пигментированной кожей. На тыле обеих кистей, ладонной поверхности правого предплечья и внутренней поверхности правого бедра свежие венозные тромбы. Тоны сердца приглушены, на ЭКГ остаточные изменения после инфаркта миокарда. Патологии других органов не выявлено.

При исследовании системы гемостаза на фоне умеренной общей гиперкоагуляции (укорочение силиконового времени плазмы и др.), повышенной спонтанной агрегации тромбоцитов и некоторого снижения фибринолитической активности в эуглобулиновом тесте выявлено резко выраженное, сохраняющееся при повторных исследованиях снижение содержания АТ III в плазме. Очень значительным оказалось снижение антикоагулянтного действия гепарина как в опытах *in vitro* (гепарин-тромбиновый тест по К. М. Бишевскому, 1979), так и при внутривенном введении этого антикоагулянта. Добавление к плазме больного гемопрепаратов, содержащих АТ III, как и внутривенное введение их больному, временно устраняли все эти нарушения (рис. 183). На фоне такой заместительной терапии немедленно обрывался тромботический процесс и восстанавливалось антикоагулянтное действие гепарина.

В последующие 5 лет комплексная терапия с обязательным ранним введением при первом же появлении свежих тромбов плазмы, содержащей АТ III, неизменно обрывала тромботический процесс. На фоне такой превентивной терапии состояние больного остается удовлетворительным и он сохраняет трудоспособность.

Иная клиническая картина заболевания была в следующем наблюдении.

Больной К. Т., 22 лет, матрос. В марте 1977 г. перенес острый тромбоз глубоких вен правой голени, лечился в хирургическом отделении портовой больницы. В июне 1978 г. в рейсе во время шторма (физическая нагрузка, охлаждение) потерял сознание. Затем периодически возникали парестезии по левому и правому гемитипу. Был госпитализирован в Роттердаме, где наблюдались приступы эпилепсии и возник спастический парализ нижних конечностей. Ангиографически диагностированы тромбоз сагиттального синуса, участки ишемии в обоих полушариях мозга. Через месяц выписан из госпиталя и с легким спастическим парализом доставлен на родину; продолжал лечение у невропатологов. Через 2 нед остро возникли боли в правом паху, был госпитализирован в связи с тромбозом правой бедренной вены. В больнице, несмотря на лечение антикоагулянтами, тромбоз распространился на подвздошную вену. Через 2 нед после выписки из больницы развился тромбоз левой бедренной вены, а затем подкожной вены в области левой голени. Гепаринотерапия не препятствовала появлению новых тромбов и их прогрессированию.

Семейный анамнез: отец больного умер в возрасте 31 года от тромбоэмболии легочной артерии.

С явлениями рецидивирующего тромботического процесса, спастического парализа нижних конечностей и симптоматической эпилепсии больной направлен в нашу клинику.

При исследовании системы гемостаза выявлены признаки гиперкоагуляции в общих коагуляционных тестах (аутокоагулограмма, силиконовое время плазмы, парциальный тромбопластиновый тест и др.), выраженное снижение уровня АТ III в плазме (около 30—35%), ослабление антикоагулянтного действия гепарина. Все эти нарушения устранялись добавлением к плазме больного или трансфузиями замороженной донорской плазмы. После комплексной трансфузионно-заместительной и антикоагулянтной терапии состояние больного значительно улучшилось, тромботический процесс купировался, приступы эпилепсии прекратились, парализ почти полностью исчез. В настоящее время по месту жительства продолжается комплексная превентивная терапия, состояние больного остается вполне удовлетворительным, хотя дефицит АТ III сохраняется.

Еще у одного наблюдавшегося нами больного 36 лет с пограничной формой тромбофилии (уровень АТ III в плазме 45—55%) процесс начался с острого тромбоза мезентериальной артерии и некроза 1,5 м тонкой кишки после едва заметного ушиба. В послеоперационном периоде наблюдались повторные тромбозы, развился перитонит с затяжным и крайне тяжелым синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Из агонального состояния больной был выведен интенсивной антибиотической терапией с замещением АТ III большими дозами лиофилизированной плазмы и одновременным введением гепарина. В настоящее время продолжается превентивная терапия малыми дозами не прямых антикоагулянтов, анаболическими стероидами и тренталом.

Столь же драматичны и разнообразны по клинике случаи тромбофилии, описываемые другими авторами. Так, Nagy и соавт. (1975) сообщили о венгерской семье с наследственным дефицитом АТ III, в которой у 2 сестер и брата с детского возраста наблюдались рецидивирующие тромбозы глубоких вен нижних конечностей. Одна из сестер умерла в 17-летнем возрасте от массивного тромбоза бедренной и нижней полой вены, осложнившегося некрозом сигмовидной кишки и перитонитом, а брат умер от тромбоза мозговых сосудов. У матери найден сниженный уровень АТ III без клинических проявлений.

В семье, описанной Garvalho, Ellman (1976), отец умер от тромбоэмболии легочной артерии в 38 лет, дочь страдала тромбозами вен с 18 лет и также умерла от эмболии легочной артерии; сын пробанда жив, но с 21 года страдает флеботромбозами, осложнявшимися тромбозами ветвей легочной артерии.

В целом тромбозы разной локализации создают при тромбофилии пеструю палитру органических проявлений, имеющих общий фундамент — первичный дефицит АТ III.

Наряду с тяжелыми формами болезни (гомо- и гетерозиготной), о которых шла речь выше, целесообразно, на наш взгляд, выделить пограничную с уровнем АТ III в пределах от 45 до 65% и потенциальную с уровнем АТ III между 65 и 85% в межтромботическом («холодном») периоде, не требующем лечения.

При пограничной форме спонтанные тромбозы редки и немногочисленны, появляются в более позднем возрасте, чем при тяжелой тромбофилии. Иногда они вовсе отсутствуют, но закономерно возникают под влиянием дополнительных тромбогенных воздействий и заболеваний (см. выше). После устранения этих влияний тромботический процесс не продолжается, как при тяжелой форме, а угасает либо дает очень редкие рецидивы. У таких больных спровоцировать тромбоз очень легко — вены часто тромбируются, после обычных внутривенных инъекций, и каждое введение иглы в вену

таит в себе опасность тромбоза. В результате лечения различных предшествующих заболеваний «все вены оказываются закупоренными» и становится невозможным дальнейшее внутривенное введение лекарств. Сохранение вен у больных, страдающих как дефицитом АТ III, так и другими видами тромбофилии, приобретает в наши дни все большую и большую актуальность, что следует учитывать при планировании терапевтических воздействий. В частности, важно отказаться от множества внутривенных инъекций, тщательно учитывать «тромботический анамнез», в том числе закупорку вен после инъекций, трудность получения крови из вены вследствие быстрого свертывания в игле и т. д. Врачи часто оставляют без внимания сообщения больных о «непереносимости» внутривенных вмешательств.

При потенциальной форме болезни тромбозы возникают лишь тогда, когда уровень АТ III вблизи нижней границы нормы (75—85%) под влиянием каких-либо дополнительных воздействий снижается. Такое дополнительное снижение уровня АТ III закономерно наступает на 3—5-й день после больших операций, при токсикозах беременности и после родов, при септицемии и шоковых состояниях, кровотечениях, введениях больших доз несбалансированных, т. е. не содержащих АТ III, гемопрепаратов (PPSB, криопреципитат, фибриноген), вследствие введения синтетических прогестинов и ряда других причин, в том числе и интенсивного или длительного применения гепарина, под влиянием которого усиливается катаболизм АТ III.

Таким образом, потенциальная тромбофилия должна рассматриваться как предтромботическое состояние, при котором реальная угроза тромбозов возникает под влиянием факторов, дополнительно снижающих уровень АТ III в плазме.

Следует особо подчеркнуть, что пограничные и потенциальные формы тромбофилии нельзя считать «легкими» или «скрытыми», поскольку любой эпизод тромбозов и при этих формах может оказаться фатальным или стать причиной инвалидности (вследствие паралича, инфарктов органов и т. д.).

В связи с серьезностью прогноза больных со всеми разновидностями тромбофилии надо активно выявлять и обеспечивать им диспансерное наблюдение. Важно проводить лабораторное обследование всех родственников выявленных больных.

Диагностика базируется на тщательном изучении индивидуально-го и семейного «тромботического» анамнеза, учете не только явных тромбозов, но и таких малых проявлений, как тромбирование вен после инъекций, появление асимметричного отека конечностей к вечеру или после нескольких часов пребывания в сидячем положении, ощущение «отсживания» всегда в одной и той же ноге, тромбозы при беременности, после хирургических вмешательств и травм, а также вследствие приема гормональных противозачаточных препаратов. Диагноз становится более вероятным при выявлении резкого ослабления антикоагулянтного действия гепарина, хотя гепаринорезистентность может быть обусловлена и другими причинами [Баркаган З. С. и др., 1982].

Диагноз подтверждается только количественным определением в плазме АТ III, для чего используют функциональные коагуляционные, амидолитические (в том числе и на хромогенных субстратах) и иммунологические методы [Балуда В. П. и др., 1980; Lolton et al., 1978; Odegard, Abildgaard, 1979; King et al., 1980, и др.]. Тромбофилии, обусловленные молекулярными аномалиями АТ III, иммунологическими методами не диагностируются, так как уровень антигена АТ III остается нормальным. Результаты функциональных определений могут искажать гепаринотерапия, а также присутствие в плазме большого количества продуктов расщепления фибриногена/

фибрина плазмином (продуктов деградации фибриногена). Кроме того, глубокая депрессия АТ III в плазме может возникать вторично вследствие развития массивных тромбозов, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, тяжелых поражениях печени, нефротическом синдроме, системных васкулитах. Диагноз первичной (наследственной) тромбофилии может считаться доказанным лишь при стабильном сохранении низкого уровня АТ III в межтромботическом периоде, при отсутствии «фоновых» заболеваний и вне антикоагулянтной и трансфузионной терапии.

Вторая важная лабораторная характеристика тромбофилии — резкое ослабление антикоагулянтного действия гепарина как в опытах *in vitro*, так и при внутривенном введении. Наиболее четко этот феномен выявляется с помощью серийного гепарин-тромбинового теста, один из вариантов которого разработан К. М. Бишевским (1979). Менее точные результаты дает тест толерантности плазмы к гепарину, хотя при выраженном дефиците АТ III он резко нарушается.

Определение гепаринорезистентности имеет самостоятельное диагностическое значение, поскольку при тромбофилии отмечается значительная гетерогенность АТ III по сродству к гепарину [Wolf et al., 1979; Sas et al., 1980, и др.]. Последнее может снижаться значительно больше, чем уровень АТ III в плазме, что важно учитывать при лечении больных и оценке реальной тромбогенной опасности. При диагностике и в процессе лечения тромбофилии важно параллельно исследовать как содержание в плазме АТ III, так и показания гепарин-тромбинового теста, на основе которого высчитаются индекс активации антитромбина и антитромбиновый резерв плазмы. Повышенная гепаринорезистентность может усугубляться поступлением из тканей в кровь белков «острой фазы» (α_2 -кислого гликопротеина и др.), что характерно для тяжелых деструктивных и воспалительных процессов в органах. Действие гепарина может ослабляться также парапротеинемией, криоглобулинемией и другими белковыми аномалиями [Баркаган З. С. и др., 1981, 1982]. Эти белки либо связывают гепарин, блокируя его взаимодействие с АТ III, либо ингибируют комплекс АТ III — гепарин.

Возможность длительного латентного течения болезни и неожиданного дебюта тромбоэмболического синдрома под влиянием факторов, вызывающих дополнительную депрессию АТ III, требует включения определения АТ III и гепаринорезистентности в общую коагулограмму, выполняемую перед хирургическими вмешательствами, при обследовании беременных, особенно перед родами, при назначении синтетических прогестинов, а также во всех других потенциально тромбогенных ситуациях (строгий постельный режим, иммобилизация конечностей и т. д.). Особое внимание уделяют больным с тромботическими эпизодами в анамнезе, в том числе после внутривенных вмешательств, а также кровным родственникам выявленных больных тромбофилией. Такому же обследованию подлежат больные перед установкой сосудистого катетера, артериовенозным шунтированием, протезированием сосудов и клапанов сердца и многими другими вмешательствами на сосудах и сердце.

Лечение и профилактика. Основным методом патогенетической терапии и профилактики тромбоэмболий при тромбофилии является замещение АТ III. Исследования, проведенные в нашей клинике [Баркаган З. С., 1976; Баркаган З. С. и др., 1978], показали особую целесообразность при всех видах тромбофилии трансфузий предварительно глубоко замороженной (лиофилизированной) донорской плазмы, поскольку в процессе замораживания значительно повышается активность АТ III и стимулируются другие антитромботические свойства препарата (см. раздел лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания). После размораживания и

подогрева такую плазму немедленно вводят внутривенно *струйно*. Если до этого больному не вводили гепарин, то вместе с первой порцией свежемороженой плазмы вводят небольшую активирующую дозу этого препарата (5000 ЕД).

Если больной уже получал интенсивную гепаринотерапию, не эффективную из-за дефицита АТ III, то его введение с плазмой может сразу же вызвать глубокую гипокоагуляцию и даже геморрагические осложнения. Чтобы избежать такой «передозировки» гемопрепараты, содержащие АТ III, вводят не ранее чем через 2—3 ч после последнего введения гепарина. В дальнейшем комбинированная терапия лиофилизированной плазмой и гепарином остается под контролем общих коагуляционных тестов — активированного парциального тромбопластинного времени или редуцированной аутокоагулограммы (см. главу Методология диагностики нарушений гемостаза). Терапевтический эффект обычно достигается тогда, когда время коагуляции удлиняется в этих тестах в 2—3 раза и поддерживается на этом уровне на всем протяжении лечения.

Дозы плазмы зависят от клинической ситуации и дефицита АТ III. При массивных тромбозах магистральных сосудов и опасных для жизни эмболических осложнениях в первые сутки вводят в 2—3 приема 800—1200 мл плазмы, а затем ежедневно по 400 мл. При менее выраженных тромбозах в первые дни ежедневно вводят по 400 мл свежемороженой плазмы, а затем делают поддерживающие трансфузии один раз в 2—4 дня.

При более легкой тромбофилии выраженный терапевтический эффект достигается даже небольшими дозами лиофилизированной плазмы (по 200 мл через 1—2 дня) в сочетании с подкожным введением в переднюю брюшную стенку малых доз гепарина (по 5000 ЕД 3—4 раза в сутки). Такую терапию важно начинать как можно раньше — при первых, даже самых незначительных, обострениях тромботического процесса, что обрывает его дальнейшее прогрессирование.

При отсутствии лиофилизированной плазмы возможна заместительная терапия нативной или сухой донорской плазмой, хотя она менее надежна и требует больших доз препаратов.

В последние годы за рубежом (ФРГ, Швеция, Голландия, Япония) начался выпуск сухих концентрированных препаратов АТ III или комплекса АТ III — гепарин, проведена определенная работа по стандартизации этих препаратов [Kirkwood et al., 1980; Tenberg et al., 1981; Sakuragawa, 1981, и др.]. Они дозируются в единицах активности или концентрационных единицах — К/ед — количество АТ III, которое содержится в 1 л стандартной донорской плазмы). Перед употреблением сухой АТ III растворяют в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят внутривенно. Для лучшей стабилизации препарата некоторые авторы рекомендуют смешивать его с 10—20% альбумином в равных объемах. Создание концентрированных препаратов АТ III открывает новые перспективы терапии первичных и симптоматических тромбофилий.

При тяжелой тромбоземболии, в частности легочной артерии, к базисной заместительной и антикоагулянтной терапии добавляют препараты фибринолитического действия — стрептокиназу или урокиназу внутривенно в средних или больших дозах (в зависимости от тяжести процесса). Особенно эффективны проведение этих препаратов с помощью сосудистого катетера к месту закупорки сосуда и одновременное механическое разрушение катетером эмбола в легочном стволе, что способствует быстрой реканализации сосуда [Малиновский Н. Н. и др., 1980, и др.].

С профилактической целью при тромбофилии производят трансфузии замороженной плазмы (по 200—300 мл через день) в сочетании с подкожным введением маленьких доз гепарина (по 5000 ЕД дважды в сутки) до

и после хирургических вмешательств, в послеродовом периоде, после травм и в других тромбогенных ситуациях. Применение гепарина без плазмы малоэффективно и может усугубить дефицит АТ III.

В комплексной терапии и профилактике применяют также некоторые дезагреганты и препараты сосудистого действия, чаще дипиридамол, папаверин и трентал, хотя их эффективность при дефиците АТ III не доказана. Они показаны при выявлении у больного повышенной спонтанной агрегации тромбоцитов. Ацетилсалициловую кислоту и другие ингибиторы циклооксигеназы при первичном дефиците АТ III не следует применять, поскольку даже в малых дозах и при прерывистом введении они ингибируют синтез не только тромбоксана, но и простаглилина, снижая тем самым тромборезистентность эндотелия сосудов [Preston et al., 1981].

В долгосрочной терапии и профилактике тромбозов у больных с дефицитом АТ III широко используется также длительный (в течение месяцев и лет) прием малых доз антикоагулянтов непрямого действия — пелентана, синкумара, варфарина и др. У некоторых больных с наследственной тромбофилией длительный прием антикоагулянтов непрямого действия приводит к заметному нарастанию концентрации АТ III в плазме и уменьшению частоты тромбозов [Marciniac et al., 1974; Tullis, Watanabe, 1978], хотя у других больных такого эффекта не было [Laharnague et al., 1980]. Мы наблюдали значительное повышение уровня АТ III в плазме после длительного приема синкумара (по 4 мг — 1 таблетка в день) лишь у одного больного с первичной тромбофилией. Не исключено, что непрямые антикоагулянты могут облегчать тромбофилию, воздействуя на другие звенья системы гемостаза.

Имеются также сообщения о благоприятном влиянии длительной терапии анаболическими стероидами продленного действия — станазололом и др. [Waker et al., 1975; Jarrett et al., 1977; Aiach, 1980]. Препараты вводят внутримышечно 2—3 раза в месяц в течение года и более либо прерывистыми 2—3-месячными курсами.

Вторичный (симптоматический) дефицит антитромбина III

Глубокая депрессия уровня АТ III в плазме, создающая или усугубляющая тромбогенную опасность, чаще связана с интенсивным расходом (потреблением) этого антикоагулянта для инактивации факторов свертывания крови. Наши исследования [Баркаган З. С. и др., 1976, 1978] и наблюдения других авторов [Sakuragawa et al., 1977; Bick et al., 1977; Schipper et al., 1978] показали, что такое снижение АТ III закономерно развивается у больных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (см. с. 293), причем во многих случаях оно достигает критических цифр (20—40%). Это нарушение способствует прогрессированию внутрисосудистого свертывания крови и развитию выраженной гепаринорезистентности, что имеет самые неблагоприятные последствия и должно учитываться при комплексной терапии ДВС-синдрома.

Столь же закономерно снижается уровень АТ III в плазме при массивных тромбозах и тромбоэмболиях, что в остром периоде затрудняет дифференцировку первичной (генетически обусловленной) тромбофилии и вторичной депрессии АТ III.

Более противоречивы данные о сдвигах АТ III при атеросклерозе и ишемической болезни сердца, в том числе у больных острым инфарктом миокарда. Сообщения о частом или закономерном снижении уровня АТ III в плазме указанных больных [Пайченко В. М. и др., 1977; Innerfield, 1976; Stormorken, Eriksen, 1977] не получили подтверждения в других многочисленных исследованиях [Yue et al., 1976; Cella, Russo, 1977; Patrassi et al., 1979; Knudsen et al., 1980]. Более того, по данным Hedner, Nilsson I. (1973),

Уче и соавт. (1976), Patrassi и соавт. (1979), при остром инфаркте миокарда есть достоверная тенденция к повышению уровня АТ III. Наши исследования подтвердили, что у большинства больных острым инфарктом миокарда содержание в плазме АТ III остается нормальным или слегка возрастает [Баркаган и др., 1981]. Вместе с тем, как и другие авторы [Cella, Russo, 1977; Raper, Love, 1978; Patrassi et al., 1979], мы отметили, что гепарин-нейтрализующая активность плазмы при остром инфаркте, несмотря на нормальный уровень АТ III, закономерно возрастает. Эта повышенная гепаринорезистентность, очевидно, обусловлена нарастанием содержания в крови больных белков «острой фазы» (α_1 -гликопротеин и др.), блокирующих гепарин.

Значительное снижение содержания в плазме АТ III, сопровождающееся предрасположением к тромбозам, наблюдается при нефротическом синдроме, тяжелых заболеваниях печени и некоторых злокачественных новообразованиях [Полянцева Л. Р. и др., 1979; Андреев Г. В., 1980; Manucci et al., 1973; Odegard et al., 1976; Boneu et al., 1981, 1982; Honegger et al., 1981]. При этих заболеваниях снижение АТ III может быть и вторичным, связанным с имеющимися уже тромбозами и (или) диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Параллельное исследование других параметров коагулограммы (уровня продуктов деградации фибриногена, феномена паракоагуляции, динамики тромбоцитов и фибриногена в крови и др.) позволяет различить эти нарушения.

Физиологическое снижение уровня АТ III в крови наблюдается у новорожденных, но оно уравнивается низким содержанием в плазме прокагулянтов [Баркаган Л. З., 1982].

Небольшое, но закономерное уменьшение активности АТ III наступает в конце беременности и после родов, в послеоперационном периоде. Эти сдвиги более выражены у больных с А (II) группой крови, при токсикозах и различных осложнениях, а также у пожилых людей.

Из медикаментозных депрессий АТ III наиболее важны формы, связанные с приемом синтетических прогестинов с лечебной целью, в качестве противозачаточных средств или для срыва менструального цикла, чем иногда пользуются спортсменки. Эти препараты формируют предтромботическое состояние, поскольку активируют и тромбоцитарный гемостаз. Особенно опасно одновременное применение синтетических гормональных прогестинов (инфекундина, местранола и др.) и ϵ -аминокапроновой кислоты. Эта комбинация, используемая иногда для купирования маточных кровотечений при тромбоцитопатиях, болезни Виллебранда и других формах патологии гемостаза, может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию или тромбозам. Тромбогеморрагический синдром в подобных случаях часто своевременно не распознается, а усиление кровоточивости трактуется как проявление основного заболевания и недостаточной эффективности его лечения. Это приводит к грубой ошибке — настойчивому применению прогестинов и ϵ -аминокапроновой кислоты, зачасую в нарастающих дозах. В подобных случаях необходимы отмена проводившегося лечения и включение в терапию лиофилизированной плазмы и гепарина. Контроль за системой гемостаза в процессе лечения (см. диагностику диссеминированного внутрисосудистого свертывания) позволяет своевременно распознать это осложнение.

Внутривенное и подкожное введение гепарина обуславливает ускоренную метаболизацию комплекса гепарин — АТ III и снижение уровня АТ III в плазме [Баркаган Л. З. и др., 1976—1982; Marciniak, Cockerman, 1977; Conard et al., 1981; Holmgren et al., 1981, и др.]. Выраженность этого снижения и сроки его развития после начала терапии очень различны. Оно существенно ускоряется и усиливается при предшествующем тромбозе

или диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, смягчается трансфузиями плазмы. С гепариновой депрессией АТ III, по-видимому, связаны давно отмеченные клиницистами «рикошетные» тромбозы при длительном применении этого антикоагулянта или сразу же вслед за его отменой. Снижение уровня АТ III можно заподозрить по ослаблению антикоагулянтного действия гепарина, т. е. тогда, когда на одной и той же суточной дозе препарата время свертывания крови и плазмы постепенно уменьшается, однако вновь увеличивается после трансфузии лиофилизированной плазмы. Такая коррекция необходима при длительной и интенсивной гепаринотерапии; она намного повышает общую эффективность лечения тромбозов и ишемий органов.

Лечение и профилактика вторичных (симптоматически) депрессий АТ III состоит из лечения основного заболевания и применения тех же способов заместительной и коррекционной терапии, какие используются при наследственной тромбофилии.

ДЕФИЦИТ α_2 -МАКРОГЛОБУЛИНА

Макроглобулин — крупномолекулярный (молекулярная масса 725 000) гликопротеин плазмы, обладающий слабым ингибирующим действием на тромбин и плазмин [Steinbuch et al., 1976; Starkey, 1979].

В литературе описаны 3 семьи с наследственной формой дефицита α_2 -макроглобулина [Mahour et al., 1978; Bergquist, Nilsson, 1979; Stenbjerg, 1981]. Во всех случаях наследование было аутосомно-доминантным.

Каких-либо клинических проявлений у лиц с глубоким дефицитом α_2 -макроглобулина не было. Во всех случаях аномалия была обнаружена случайно, при иммунологическом определении в плазме α_2 -макроглобулина.

При исследовании свертывающей системы крови и плазменных компонентов фибринолитической системы нарушения у больных не выявлялись, но в 2 случаях выявлена сопутствующая патология: в одном — синдром Элерса — Данло [Mahour et al., 1978], в другом — слабый выброс сосудистых активаторов плазминогена при манжеточной пробе [Stenbjerg, 1981]. С дефицитом макроглобулина эти нарушения не связаны.

Диагностика базируется на определении содержания α_2 -макроглобулина в плазме иммунологическими методами с анти-макроглобулиновыми сыворотками (перекрестный иммуноэлектрофорез и другие тесты). Сложнее функциональное определение α_2 -макроглобулина по его антипротеазной активности (метод Ganot, 1966).

Лечение не требуется. Прогноз благоприятен.

ТРОМБОФИЛИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ, АНОМАЛИЯМИ ИЛИ ИНГИБИЦИЕЙ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ

Входящие в эту группу гематогенные тромбофилии интересны тем, что тромбозы возникают у большинства больных на фоне выраженной гипокоагуляции, а не повышения свертываемости крови.

Тромбофилии при наследственных аномалиях фибриногена

При ряде наследственных дисфибриногенемий обнаруживается склонность не к кровоточивости, а к рецидивирующим тромбозам. В частности, тромбозы отмечены в семьях с аномальными фибриногенами Осло [Egeberg, 1967], Париж II [Samama et al., 1969], Балтимора [Beck et al., 1971], Париж III [Soria, Soria, 1974], Валенсия [Aznar et al., 1974].

В семье с аномальным фибриногеном Висбаден обнаружена склонность как к тромбозам, так и к геморрагиям [Winkelmann, 1973].

Патогенез. Механизм тромбогенности при дисфибриногенемиях остается невыясненным. Однако она обнаружена при группе качественных аномалий фибриногена, что говорит об определенной закономерности этого явления. Раннее возникновение и рецидивирование тромбоэмболий, повторяемость синдрома у разных членов семей — носителей аномального фибриногена в разных поколениях, четкая сцепленность его с дисфибриногенемией подтверждают такую связь. Тромбофилия обнаруживается при качественно разных дефектах фибриногена — нарушениях отделения от основной молекулы пептидов А при воздействии тромбином и протеазами змеиных ядов (фибриногены Балтимора, Нью-Йорка и др.) и при формах с нормальным отделением фибринопептидов, но нарушенной полимеризацией фибрин-мономеров (фибриногены Париж II, III и др.).

Клиника характеризуется склонностью к спонтанным, послеоперационным и послеродовым рецидивирующим флеботромбозам и тромбоэмболиям легочной артерии. Реже наблюдаются артериальные тромбозы. Возможны тромбозы сосудов сетчатки с нарушениями зрения, сосудов почек и других органов. У большинства больных первые тромбоэмболии зарегистрированы в возрасте до 30 лет, иногда они бывают в детском и юношеском возрасте. Дебют может быть спонтанным или связанным с провоцирующими факторами — физической нагрузкой, травмой, беременностью и т. д.

Диагностика базируется на выявлении рецидивирующих тромбоэмболий, зачастую множественной локализации, в сочетании с типичными для дисфибриногенемии нарушениями гемостаза: удлинением времени свертывания и тромбинового времени при сниженном содержании в плазме свертывающегося фибриногена (часто до 50—100 мг%, или 0,5—1 г/л). Вместе с тем при осаждении высаливанием или нагреванием, а также при иммунном определении с помощью антифибриногеновых сывороток содержание в плазме фибриногена остается нормальным или почти нормальным, что говорит о присутствии в крови аномального (несвертывающегося) фибриногена.

При гель-электрофорезе может выявляться пул аномального фибриногена. При некоторых дисфибриногенемиях (Париж II и др.) фибриноген больного или его плазма, адсорбированная сульфатом бария, замедляет свертывание и увеличивает тромбиновое время нормальной плазмы.

Лишь при отдельных дисфибриногенемиях тромбиновое время не удлиняется, а укорачивается (фибриноген Осло).

Все указанные выше нарушения в системе гемостаза у больных стабильны и обнаруживаются у их кровных родственников (родителей, сестер и братьев, детей и др.), что говорит о семейно-наследственном характере заболевания.

Нарушения гемокоагуляции при дисфибриногенемиях имеют определенное сходство с соответствующими нарушениями при диссеминированном внутрисосудистом свертывании. Пул несвертывающегося фибриногена в плазме, дающий ложноположительный результат при иммунологическом определении продуктов деградации фибриногена, в сочетании с гипокоагуляцией и удлинением тромбинового времени может служить причиной ошибочной диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Правильной диагностике способствуют установление стабильности и семейного характера нарушений гемостаза, отсутствие тромбоцитопении, отрицательные результаты паракоагуляционных тестов, отсутствие признаков коагулопатии потребления (снижения уровня факторов XIII и V, активаторов плазминогена и др.). Содержание в плазме АТ III при дисфибриногенемиях может быть умеренно сниженным.

Прогноз серьезен из-за опасности тяжелых тромбозов.

Лечение не разработано. Не получено убедительных данных о пользе гепаринотерапии, эффективнее применение малых доз антикоагулянтов непрямого действия — кумаринов, варфарина и др. Как гепарин, так и непрямые антикоагулянты нужно применять с большой осторожностью и только в малых дозах, поскольку высокие дозы могут вызвать при дисфибриногенемии тяжелые геморрагические осложнения. В терапии чаще используют ингибиторы агрегации тромбоцитов — индометацин, дипиридамол и др. При острых тромбозах показаны внутривенные введения реополиглюкина, декстрана-70 и других плазмозаменителей с антитромботическим действием.

Приобретенные аномалии фибриногена

Возможная связь тромбозов с патологией фибриногена подтверждается и наблюдениями над больными с вторичными (симптоматическими) дисфибриногенемиями. Так, D'Souza с соавт. (1979) описали больную с дисфибриногенемией, развившейся на фоне псевдоопухли мозга, ожирения и подагры, у которой наблюдались упорные рецидивирующие флеботромбозы с тромбозами в бассейне легочной артерии, и она 12 раз госпитализировалась. При исследовании системы гемостаза у больной на фоне общей гипокоагуляции и удлинения свертываемости в парциальном тромбопластиновом, протромбиновом, тромбиновом и рептилазовом тестах обнаружилась аномалия фибриногена с нарушением отделения от основной молекулы пептидов А, замедленной полимеризацией фибрин-мономеров и димеризацией α -цепей фибриногена, аномальным аминокислотным составом этого белка. Этот аномальный фибриноген выявлялся у больной непостоянно, но тромбозы всегда возникали при его высоком содержании в плазме. У 3 детей больной патологический фибриноген не выявлен. Уровень продуктов деградации фибриногена в плазме больной при наибольших нарушениях гемостаза оставался нормальным.

Mattien с соавт. (1967) описали 19-летнего студента с эозинофильной плевропневмонией и появлением в крови в высоком титре антифибриногеновых антител. Это иммунное нарушение с образованием циркулирующих иммунных комплексов фибриноген — антифибриногеновые антитела сопровождалось тяжелым флеботромбозом и тромбозом в бассейне легочной артерии. Эти же авторы наблюдали еще одного больного с антифибриногеновыми антителами и склонностью к тромбозам.

Таким образом, приобретенные формы патологии фибриногена, в том числе иммунного генеза, также могут сопровождаться тромбофилическим состоянием.

Лечение больных с приобретенными тромбофилиями на почве дисфибриногенемии или появления иммунных комплексов с антифибриногеновыми антителами должно состоять из лечения основного заболевания, применения антитромботических средств (гепарин, непрямые антикоагулянты, дезагреганты, активаторы фибринолиза), плазмафереза для удаления аномального фибриногена и иммунных комплексов.

Тромбозы при нарушениях контактной фазы свертывания крови

Давно подмечено, что при дефиците фактора XII (дефект Хагемана), как и при наследственной недостаточности прекалликреина (дефект Флетчера) и высокомолекулярного кининогена (дефект Фитцджеральда), несмотря на выраженное замедление свертываемости крови, у больных могут развиваться тяжелые тромбозы и инфаркты органов [Biggs, 1976, и др.].

В частности, первый выявленный пациент с дефицитом фактора XII (Хагеман) умер от тяжелых тромбозов после травмы.

В этой связи большой интерес представляют наблюдения над больными с иммунным угнетением фактора контакта. Nilsson с соавт. (1972) описали 2 больных с таким иммунным ингибитором и резко выраженной общей гипокоагуляцией крови. У одного из них наблюдались тромботические осложнения. Аналогичный случай описали Л. П. Папаян, К. Ю. Литманович (1976). В их наблюдении у больного 45 лет с перемежающейся хромотой и повторными тромбозами артерий нижних конечностей, верифицированных ангиографически, обнаружен в плазме в высоком титре ингибитор фактора контакта, резко замедлявший свертывание крови и плазмы.

Патогенез этих форм тромбофилии стал более понятным после установления важной роли фактора XIIa и комплекса прекалликреин-высокомолекулярный кининоген во внутреннем механизме активации фибринолиза. Указанные варианты тромбофилии нужно причислить к рассматриваемым ниже формам с нарушениями в фибринолитической системе. Вместе с тем их важной особенностью является значительное нарушение внутреннего механизма свертывания крови.

Тромбофилические состояния и нарушения фибринолиза

В литературе прошлых лет неоднократно отмечалось, что при заболеваниях с склонностью к тромбозам нередко обнаруживаются выраженные нарушения фибринолиза [Грицюк А. И., 1964; Ойвин И. А., 1958; Astrup, 1956; Stamm, 1962, и др.]. Однако эти авторы обследовали больных с уже имеющимися явными или латентными тромбозами, в связи с чем было трудно установить причинно-следственную зависимость нарушений фибринолиза и тромбообразования. Лишь в последние годы появился ряд данных о том, что нарушения в различных звеньях фибринолитической системы служат важной предпосылкой тромбообразования. К ним относятся следующие сдвиги.

Нарушения внутреннего механизма активации плазминогена. Clayton с соавт. (1976) показали, что тромбоз глубоких вен в послеоперационном периоде наиболее коррелирует с депрессией эуглобулинового лизиса до операции. По данным авторов, из всех лабораторных тестов, характеризующих гемостаз, этот показатель наиболее информативен для выделения лиц с высоким тромбогенным риском. Его информативность еще более возрастает при учете возраста больного, избыточной массы тела, варикозного расширения вен и др. Результаты этого исследования полностью подтвердились в ряде последующих работ [Еремин Г. Ф. и др., 1979, 1980; Rakoszi et al., 1978]. Выявление депрессии XIIa-зависимого фибринолиза также, очевидно, имеет значение для диагностики тромбофилического состояния [Баркаган З. С., Еремин Г. Ф., 1981, и др.].

Снижение резерва эндотелиального активатора плазминогена, обеспечивающего внешний механизм фибринолиза, — второе существенное нарушение, часто выявляемое у лиц с склонностью к рецидивирующим венозным тромбозам [Pandolfi et al., 1968; Isaacson, Nilsson, 1972; Clayton et al., 1976, и др.].

Это нарушение четко документируется с помощью компрессионной (манжеточной) пробы [Ойвин И. А., Чекалина С. И., 1964; Robertson et al., 1972, и др.]: эуглобулиновый лизис исследуется до наложения манжеты и после сдавления плечевой вены в течение 15—20 мин с силой, превышающей диастолическое давление на 10 мм рт. ст. или равной уменьшенной вдвое разнице между систолическим и диастолическим давлением (на второе исследование кровь берется из локтевой вены до снятия манжеты). У здо-

ровых людей в ответ на компрессию из эндотелия в кровь поступает большое количество эндотелиальных активаторов фибринолиза, что ведет к значительному укорочению зуглобулинового лизиса. У многих больных с выраженной склонностью к тромбозам эта реакция резко ослаблена или отсутствует. В работах Isaacson, Nilsson (1972, 1975, 1979) показано, что дефицит эндотелиального активатора плазминогена может быть связан с нарушением его освобождения в ответ на компрессию при нормальном содержании в эндотелиальных клетках или с нарушением синтеза этого активатора в эндотелии.

Нарушения эндотелиальной активации фибринолиза свойственны в основном сосудистым заболеваниям. Они выявляются у ряда больных с первичной (семейной) тромбофилией, при мигрирующем тромбангите Бюргера, идиопатической форме синдрома Рейно, склеродермии, варикозе и липосклерозе вен, при рецидивирующих тромбозах вен неясного генеза, у больных атеросклерозом (особенно облитерирующим атеросклерозом артерий конечностей и синдромом Лериша), при злокачественных новообразованиях с склонностью к тромбозам и ряде других идиопатических и вторичных тромбофилических состояний [Ойвин И. А., Чекалина С. И., 1964, 1968; Баркаган З. С. и др., 1974, 1981; Черненко В. Ф., 1975; Елагин О. С. и др., 1982; Browse et al., 1977, и др.].

Наши наблюдения показывают, что дефицит эндотелиальных активаторов фибринолиза нередко сочетается с другими признаками снижения тромборезистентности эндотелия и с активацией тромбоцитарного гемостаза — повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов, нарастанием содержания в плазме фактора Виллебранда и фактора 4 тромбоцитов и т. д.

Угнетение фибринолиза, обусловленное появлением в крови мощных ингибиторов эндотелиального активатора плазминогена и (или) плазмина, может играть ведущую роль в развитии тяжелого тромбофилического состояния. В литературе описаны как первичные, не связанные с какой-либо другой видимой патологией, так и вторичные (симптоматические) формы таких тромбофилий [Nilsson et al., 1961; Pandolfi, 1970, и др.]. В частности, сильнодействующие ингибиторы плазмина и активации плазминогена, ведущие к выраженному снижению фибринолитической активности крови, обнаруживаются у многих лиц с болезнью Бехчета [Chapek et al., 1973; Sobel et al., 1974]. Это заболевание наряду с язвами во рту и генитально-анальной зоне иридоциклитом и поражением суставов сопровождается большой склонностью к тромбозам магистральных вен. Asbeck с соавт. (1977) подчеркивают, что этот ингибитор, происхождение которого пока точно не установлено, не идентичен ни одному из известных физиологических антагонистов фибринолиза.

Сходная депрессия фибринолиза наблюдается и у больных системным васкулитом [Cunliffe, 1968; Isaacson et al., 1970]. Вместе с тем при васкулитах (болезнь Шенлейна — Геноха и др.) может существенно снижаться и резерв эндотелиальных активаторов фибринолиза [Баркаган З. С. и др., 1981, 1982].

Дальнейшее изучение патологических форм ингибиции фибринолиза представляется несомненно важным для расшифровки патогенеза ряда пока плохо диагностируемых тромбофилий.

Нарастание концентрации в плазме физиологических ингибиторов фибринолиза (α_2 -антиплазмин, С1 ингибитор, α_1 -антитрипсин) наблюдается при многих видах патологии — после больших хирургических вмешательств, при ряде злокачественных новообразований, токсикозах беременности и др. [Carlin et al., 1977; Scharrer, Maas, 1977, и др.]. Патогенное значение этих сдвигов нуждается в дальнейшем изучении.

Дефицит основного компонента фибринолитической системы — плазминогена может создавать или усиливать склонность к тромбозам. Генетически обусловленные первичные формы такого дефицита пока неизвестны, но симптоматические формы нередки и весьма опасны. Чаще всего они связаны с истощением резерва плазминогена вследствие интенсивной его активации и метаболизации. Так, если полупериод существования в крови неактивированного плазминогена равен в среднем $2,64 \pm 0,32$ дня, то период полувыведения плазмина и комплекса плазмин — антиплазмин составляет всего около 0,5 дня [Андреев Г. В., 1979; Collen, Wiman, 1979].

Основные причины истощения плазминогена и его активаторов — интенсивное их потребление при синдромах диссеминированного внутрисосудистого свертывания, массивных тромбозах и системных васкулитах или интенсивная активация и метаболизация плазминогена вследствие внутривенной инфузии больших доз стрептокиназы, урокиназы или других активаторов фибринолиза [Баркаган З. С. и др., 1979—1982; Amery et al., 1970; Hekimheimo et al., 1971; Cunliffe, Menon, 1971; Verstraete et al., 1978; Sakuragawa, 1979, и др.]. Аналогичные нарушения фибринолиза наступают и в процессе лечения препаратами дефибринирующего действия — арвином, анкродом, дефибразой и др. Вторичные и «рикошетные» тромбы, образующиеся на фоне такого истощения фибринолитической системы, особенно опасны, так как они из-за отсутствия плазминогена резистентны к терапии активаторами фибринолиза.

Видимо, с этим же механизмом связана давно подмеченная тромбогенная опасность фибринолизина. В официальных рекомендациях по его применению подчеркивается необходимость одновременного введения большим гепарина [Андреев Г. В., 1968; Панченко В. М., 1969].

Лечение, профилактика. Во всех случаях дефицита плазминогена и его плазменных активаторов (прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, плазменный проактиватор) показана заместительная терапия гемопрепаратами, содержащими указанные компоненты. Наиболее доступна и эффективна свежая предварительно замороженная (-20 — -40°C) плазма. Она имеет совокупность ряда антитромботических свойств, в том числе способность восстанавливать фибринолитический потенциал крови [Баркаган З. С. и др., 1979, 1980, 1981; Wolff, Henny et al., 1981, и др.]. Трансфузии 200—400 мл и более такой лиофилизированной плазмы производят в зависимости от тяжести состояния больного и выраженности тромбофилического сдвига от одного раза в 2—3 дня до 2—3 раз в сутки. Соответствующее заместительное лечение показано также при интенсивной терапии активаторами фибринолиза — стрептокиназой, урокиназой, бриназой и др. В последние годы в ряде стран начался серийный выпуск препаратов плазминогена для применения совместно с активаторами фибринолиза. Разрабатываются и успешно испытываются схемы дробного введения стрептокиназы или урокиназы с интервалами 12 ч и более, имеющие целью избежать чрезмерного снижения содержания в крови больного плазминогена. Заместительная терапия всегда применяется в комплексе с гепарином и активаторами фибринолиза. В частности, струйной трансфузии лиофилизированной плазмы всегда должно предшествовать внутривенное введение 5000—7500—10 000 ЕД гепарина.

Дефицит эндотелиальных активаторов фибринолиза в ряде случаев удается смягчить или ликвидировать длительным (в течение 6 мес — 1 года и более) применением анаболических гормонов пролонгированного действия — станазолола и др. Инъекции этих препаратов в обычных дозах производят по 2—3 раза в месяц, в результате чего значительно облегчается флелотромботический процесс, исчезают язвы и трофические изме-

нения кожи. Рекомендуются также сочетанная терапия анаболическими гормонами и антидиабетическим препаратом фенформин. Терапия анаболическими препаратами сдерживается возможностью холестаза и гирсутизма.

При нарушениях фибринолиза, обусловленных появлением в крови патологических ингибиторов плазминогена, наряду с лечением основного заболевания показано удаление из кровотока ингибиторов с помощью плазмафереза — повторным дробным извлечением плазмы (по 600—1200 мл 2—3 раза в неделю) с возвратом в кровоток большого эритроцитов и компенсации потери электролитов и белка солевыми растворами и альбумином. Для поддержания антитромботического потенциала крови и замещения антитромбина III и плазминогена целесообразно также 2 раза в неделю проводить инфузии 300—400 мл лиофилизированной плазмы, хотя в процессе плазмафереза их уровень в крови существенно не снижается [Еремин Г. Ф. и др., 1982; Jaffe, Mosher, 1981]. Титр ингибитора удается снизить до неопределяемого после удаления 6—8 л плазмы. При необходимости курсы плазмафереза повторяют с интервалами 6—12 мес.

ТРОМБОФИЛИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ТРОМБОЦИТОВ

Повышенная чувствительность тромбоцитов к агрегирующим агентам, их склонность к «спонтанной» агрегации в кровяном русле и повышенной ретенции на субэндотелии, коллагене и чужеродных поверхностях, укорочение средней продолжительности их жизни в кровотоке и более интенсивное поступление в плазму компонентов плотных гранул (фактора 4 тромбоцитов β -тромбоглобулина и др.), более высокое содержание в плазме фактора 3 тромбоцитов — характерные черты многих предтромботических состояний, явных или латентных тромбозов, ангиопатий и заболеваний с ишемизацией органов. В большинстве случаев эти сдвиги тромбоцитарного гемостаза вторичны и обусловлены предсуществующим поражением сосудов. Они выявляются достаточно закономерно в активные периоды прогрессирования атеросклеротического процесса, при ишемической болезни сердца (особенно четко при велоэргометрии и других нагрузочных пробах), церебральной ишемии и инсульте, облитерирующих заболеваниях периферических сосудов, иммунном и других васкулитах, диабетической ангиопатии, гемоцистинурии и других сосудистых поражениях [Люсов В. А. и др. 1976; Чазов Е. И., Лакин К. М., 1979; Балуда В. П. и др., 1980; Rolovic et al., 1976; Packham, Mustard, 1978, и др.]

В патогенезе этих нарушений ведущая роль принадлежит снижению тромборезистентности сосудистой стенки — вирусным, метаболическим, иммунным или механическим повреждениям эндотелия, его дисфункциям, особенно со снижением простаглин-генерирующей способности, контакту тромбоцитов с субэндотелием, интенсивным поступлением в кровоток активаторов агрегации тромбоцитов и свертывания крови, нарушениям гемодинамики, особенно в зоне микроциркуляции (стаз, сладж, нарушение гематокрита).

Вместе с тем при генерализованных формах активации тромбоцитов и их агрегации, особенно постоянных и выявляемых вне периодов явного тромбообразования и ишемизации органов, весьма существенную роль в поддержании тромбофилического состояния могут играть сдвиги и в гуморальном звене регуляции функции тромбоцитов. В настоящее время большое значение придается появлению в плазме неспецифически действующих гуморальных агентов, вызывающих активацию и агрегацию тромбоцитов. К таким агентам относятся циркулирующие иммунные комплексы и активированные компоненты системы комплемента, вызывающие гиперагрегацию

тромбоцитов и множественное микротромбообразование при гломерулонефритах, микротромбоваскулитах (болезнь Шенлейна — Геноха, системные заболевания соединительной ткани — коллагенозы и др.), гемолитико-уремическом синдроме, синдромах отторжения трансплантированных органов.

Другим веществом подобного рода является «пластиночно-склеивающая субстанция» — гликопротеин плазмы, активирующий под влиянием бактериальных эндотоксинов, пирогенов, хондроитинсульфата и гепарина, а также ряда протеаз тканевого и клеточного (лейкоцитарного) происхождения [Yamazaki et al., 1967, 1968, 1970; Murase et al., 1971, и др.]. Активная форма этой субстанции в большом количестве появляется в крови при ряде острых инфекций, сепсисе, злокачественных опухолях, некротическом панкреатите, шоковых состояниях и у ряда больных с артериальными тромбозами [Yamazaki et al., 1968, 1976].

Гемолизат эритроцитов — мощный стимулятор агрегации тромбоцитов, он сенсибилизирует их к действию других агрегирующих агентов. В связи с этим внутрисосудистый гемолиз ведет как к диссеминированной агрегации кровяных пластинок, так и подчас к весьма тяжелым тромботическим осложнениям, особенно при пароксизмальной ночной гемоглобинурии [Файнштейн Ф. Э. и др., 1982, Steinberg et al., 1975, и др.].

Повышенная наклонность тромбоцитов к агрегации наблюдается также при первичных (наследственных) гиперлипидемиях, преимущественно II типа, а также под влиянием пищевых нагрузок холестеринем и жирами, богатыми насыщенными жирными кислотами [Carvalho et al., 1975; Wu et al., 1975; Lowe et al., 1980; Molinas et al., 1981, и др.]. Жиры с большим содержанием ненасыщенных жирных кислот, особенно линоленовой, снижают чувствительность тромбоцитов к агрегирующим агентам и в эксперименте препятствуют тромбообразованию [Hornstra et al., 1973; Fleischman et al., 1975; Sim, McCraw, 1977], что отчасти связывается с влиянием пищевых жирных кислот на синтез эндопероксидов простагландинов [Willis et al., 1977, и др.]. Адреналин и прогестины, особенно синтетические (используемые как противозачаточные средства — инфекундин, местранол и др.), резко повышают агрегационную функцию тромбоцитов и создают реальную угрозу тромбообразования. Эти сдвиги тем более значимы, что они сочетаются с другими нарушениями гемостаза — активацией свертывания крови, депрессией антитромбина III и др. (см. выше).

Высокая спонтанная агрегация тромбоцитов с множественным тромбообразованием может быть связана с нарушением взаимодействия в плазме белковых активаторов и ингибиторов активации кровяных пластинок. Примером такого заболевания может служить тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц), при которой в плазме выявляется мощный активатор агрегации кровяных пластинок и отсутствует белковый ингибитор этого процесса — фактор Бернса — Лайна (Byrnes — Lian). Открытие этого механизма гуморальной патологии тромбоцитарного гемостаза сыграло решающую роль в разработке эффективной методики лечения болезни Мошковиц, которая до этого быстро заканчивалась летальным исходом (см. ниже).

Гуморальные факторы могут существенно модифицировать взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой и вырабатываемыми ею ингибиторами агрегации — простаглицлином и др. В частности, в плазме и сыворотке обнаружен фактор, стимулирующий синтез простаглицлина и его освобождение из эндотелия [Hall et al., 1981]. При одной из форм множественного микротромбообразования в плазме больных этот фактор отсутствует [Machin et al., 1980]. Его замещение приводило к прекращению тромботического процесса, нормализации функции тромбоцитов и уровня в плазме 6-кето-простаглицлина $F_{1\alpha}$.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что формирование тромбофилического состояния может быть связано с нарушениями гуморальной регуляции функции тромбоцитов, а также взаимодействия плазмы крови с эндотелием. В клинике встречаются больные молодого возраста с выраженным предрасположением к тромбозам и инфарктам органов (нередко с семейным тромбоцитическим анамнезом), у которых обнаруживаются гипер-аггезивность и гиперагрегация тромбоцитов, способность плазмы вызывать агрегацию нормальных отмывых тромбоцитов, а также сниженная анти-агрегационная активность плазмы. Нередко эти нарушения устраняются добавлением нормальной плазмы. Эти формы пока нозологически не очерчены, но их выявление имеет важное практическое значение, так как позволяет проводить патогенетическую терапию, направленную на устранение спонтанной активации и агрегации тромбоцитов и восстановление антиагрегационных свойств плазмы больных.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц)

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — заболевание, характеризующееся интенсивной агрегацией тромбоцитов, множественным микротромбообразованием, закупоркой мелких артерий и артериол, вторичным неиммунным гемолизом, тромбоцитопенией потребления, ишемическим поражением мозга, почек, печени, сердца и других органов. Болезнь впервые описана в 1925 г. Мошковиц (E. Moschcowitz).

ТТП долго нечетко отграничивалась от других микротромбоваскулитов — микроангиопатической гемолитической анемии, гемолитико-уремического синдрома, узелкового периартериита, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, в связи с чем данные о ее патогенезе, морфологической характеристике и клинике оказались весьма неоднородными и во многом противоречивыми, а критерии диагностики — размытыми. Лишь после открытия в последнее десятилетие *ведущей роли плазменных белковых дефектов в патогенезе дисфункции тромбоцитов и множественного тромбообразования при ТТП* диагностика и терапия болезни Мошковиц были поставлены на достаточно прочную основу.

Этиология ТТП неизвестна. Гипотезы о вирусной, иммунной и ферментопатической природе болезни пока не получили подтверждения.

Патогенез: остро возникающее интенсивное тромбирование мелких артерий и артериол разных органов агрегатами тромбоцитов и гиалиноподобной белковой массой, состоящей в основном из компонентов цитоплазмы и гранул тромбоцитов, β -1-С-глобулина [Neame et al., 1973; Kwaan, 1979; Berkowitz et al., 1979, и др.]. Эти белковые депозиты обнаруживаются как в просвете сосудов, так и субэндотелиально; в отличие от тромбов другого генеза в их составе обнаруживается лишь небольшое количество фибриногена и его дериватов. От других микротромбоваскулитов (инфекционных, иммунных и др.) процесс отличается отсутствием сколько-нибудь выраженной воспалительной реакции в зоне тромбирования, отсутствием в депозитах иммунных комплексов, компонентов системы комплемента, скопленных лейкоцитов. По всем этим признакам ТТП отличается от микроангиопатической гемолитической анемии, гемолитико-уремического синдрома, узелкового периартериита, болезни Шенлейна — Геноха, сосудистого поражения при системной красной волчанке и геморрагических лихорадках.

Современное обследование не позволяет также связать с иммунным процессом и другие проявления ТТП — гемолитическую анемию (проба Кумбса и гемолизат-агрегационный тест отрицательны), тромбоцитопению (она связана с интенсивным депонированием тромбоцитов в местах тромбо-

образования, а не с действием антитромбоцитарных антител). Описывавшиеся ранее иммунные нарушения при ТТП объясняются ошибочной диагностикой — отнесением к этой болезни иммунных микротромбоваскулитов.

Центральное место в патогенезе ТТП занимает интенсивная спонтанная агрегация тромбоцитов в сосудистом русле, ведущая к множественной закупорке мелких артерий и артериол пластиночными тромбами. Происхождение этого феномена остается во многом не ясным, но в последние годы расшифрованы важные стороны патогенеза болезни, позволившие поставить на прочную основу ее диагностику и разработать принципиально новые способы лечения этого тяжелого недуга.

В частности, в настоящее время установлено, что плазма больных ТТП содержит мощный агрегирующий агент и вызывает интенсивную агрегацию введенных в нее нормальных отмытых тромбоцитов человека; эта агрегация не подавляется ацетилсалициловой кислотой, дипиридамолом, сульфинпиразоном и простагклином, но *полностью блокируется как in vitro, так и в кровяном русле больных донорской плазмой* (нативной разных сроков хранения, свежзамороженной и др.); плазменный фактор, вызывающий у больных интенсивную агрегацию тромбоцитов и тромбообразование, является недифференцирующим белком, лишенным ферментных свойств и не ингибирующимся диизопропил-флюорофосфатом, комплексом гепарин-антитромбин III и гирудином. Он не адсорбируется гидроокисью алюминия и остается в надосадочной части плазмы при криопреципитации. Источник этого белка и механизм появления его в крови больных остаются неизвестными. Свертывания крови этот белок не вызывает. В плазме здоровых людей (доноров) содержатся белки или 2 субфракции одного белка, обозначаемые как ингибитор Бернса — Лайна [Byrnes, Lian, 1979], полностью блокирующие действие указанного выше агреганта на тромбоциты как *in vitro*, так и *in vivo*. Основная субфракция этого ингибитора выделена в очищенном виде; она является белком (молекулярная масса около 180 000), специфически блокирующим патологическую агрегацию кровяных пластинок и тромбообразование у больных ТТП, но не влияющим на взаимодействие тромбоцитов с физиологическими стимуляторами агрегации — АДФ, тромбином, коллагеном и др. [Lian et al., 1981]. В плазме больных ТТП этот ингибитор дефектен и не функционирует, что играет ведущую роль в развитии множественного пластиночного тромбообразования. *Замещение этого фактора обрывает ТТП и спасает больных от смерти.*

Таким образом, центральное место в патогенезе ТТП занимают белковые сдвиги, вызывающие массивное пластиночное тромбообразование. Имеются также данные о том, что плазма больных ТТП ингибирует простагклиновую активность и в ней отсутствует активность, стимулирующая освобождение простагклина из эндотелия в кровь [Mashin et al., 1980, 1982].

Свертывание крови, по единодушному мнению всех современных исследователей, у большинства больных ТТП выражено слабо, не играет существенной роли в патогенезе болезни и является вторичным (связанным в основном с гемолизом) феноменом, блокирование которого гепарином и другими способами не обрывает тромботического процесса, прогрессирование болезни и не предотвращает летальный исход [Neame et al., 1973; Jaffe et al., 1973; Nalbandian et al., 1979; Byrnes, Lian, 1979, и др.]. В отличие от многих других микротромбоваскулитов ТТП не может трактоваться в патогенетическом плане как один из вариантов синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания даже тогда, когда этот синдром в достаточно выраженной форме наслаивается на основной процесс (в виде гипофибриногенемии, коагулопатии потребления и т. д.). Такой подход принципиально важен для правильной ориентировки врача и спасения жизни

больного, поскольку терапия, направленная на ликвидацию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, при ТТП *всегда неэффективна*.

Гемолиз при ТТП обусловлен мацерацией эритроцитов в сосудистом русле в местах тромбообразования; он сопровождается анемизацией, повышением содержания в плазме свободного гемоглобина и неконъюгированного билирубина, желтухой. Тромбоцитопения обусловлена интенсивной убылью кровяных пластинок в тромбы. Продолжительность жизни тромбоцитов в циркуляции укорочена до 10—36 ч, тромбоцитопозз усилен.

Патогенез остальных проявлений ТТП связан с ишемизацией органов вследствие множественного тромбирования сосудов.

К л и н и к а. ТТП — быстро прогрессирующее и в большинстве случаев острое заболевание, поражающее людей разного возраста. Среди больных преобладают лица в возрасте от 10 до 50 лет, у женщин заболевание встречается несколько чаще. Болезнь начинается внезапно среди полного здоровья или вскоре после острых респираторных или кишечных заболеваний. Развернутой клинической картине нередко предшествуют продромальные явления — слабость, быстрая утомляемость, головная боль, потеря аппетита, тошнота, иногда рвота, боли в животе и грудной клетке, неправильного типа лихорадка, нарушения зрения, появления на коже петехий и синяков. Вскоре эти явления сменяются развернутой картиной болезни с лихорадкой, геморрагическим синдромом (петехии, синяки, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в сетчатку, кровоточивость десен, режé кровохарканье и др.), изменчивой и сложной неврологической симптоматикой — дезориентация, атаксия, заторможенная речь, гемипарезы и гемиплегия, тремор, нечеткость и затушеванность зрения, диплопия, судороги, ступор, летаргия, иногда острые психические нарушения, в тяжелых случаях — коматозное состояние. Возникают тромбоцитопения разной выраженности (чаще число тромбоцитов от 20 до $70 \cdot 10^9/\text{л}$), острая неиммунная гемолитическая анемия со снижением уровня гемоглобина до 40—80 г/л, ретикулоцитозом, повышением содержания непрямого билирубина и свободного гемоглобина в плазме (сыворотке), часто бывает поражение почек (белок, эритроциты и цилиндры в моче, начальная олигурия с гемоглобинурией или без нее). Помимо этих основных симптомов, часты различные абдоминальные признаки — боль в животе, подчас с картиной острого живота, мелена, гепатоспленомегалия. Возможна надпочечниковая недостаточность — гипотония, ишемизация других органов.

Лабораторное исследование выявляет анемию с фрагментацией эритроцитов (шизоцитоз), ретикулоцитоз, тромбоцитопению, в миелограмме — раздражение эритроидного и мегакариоцитарного ростков, гипербилирубинемии, при тяжелом поражении почек — повышение уровня остаточного азота и мочевины в сыворотке.

При исследовании системы гемостаза выявляется интенсивная спонтанная агрегация тромбоцитов, которая более отчетливо видна при содержании тромбоцитов в крови более $40 \cdot 10^9/\text{л}$. Однако и при глубокой тромбоцитопении в мазках и при фазово-контрастном исследовании в камере Горяева обнаруживаются большие тромбоцитарные агрегаты. У половины больных нарушений свертывающей системы крови не бывает — уровень фибриногена, факторов VIII и V, показатели парциального тромбопластинового времени, протромбинового и тромбоинового тестов остаются нормальными или почти не нарушаются, в плазме не увеличивается содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (отрицательные этаноловый и протаминсульфатный тесты) и продуктов деградации фибриногена. Еще у $1/3$ больных обнаруживаются слабо выраженные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания, и лишь в отдельных слу-

чаях по всем перечисленным выше параметрам определяется этот типичный синдром, выраженность которого соответствует тяжести гемолиза. Блокирование синдрома не препятствует прогрессированию заболевания и не улучшает прогноз (см. Лечение).

Изучение кинетики тромбоцитов и фибриногена показывает, что у большинства больных ТТП избирательно резко повышено потребление тромбоцитов и укорочена продолжительность их жизни, тогда как потребление фибриногена остается нормальным или возрастает лишь слегка (кроме редких случаев с выраженным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Этим ТТП отличается от многих других микротромбоваскулитов и тромбгеморрагических феноменов.

Иммунологическое обследование больных ТТП не выявляет антиэритроцитарных и антитромбоцитарных антител, LE-клеток, феномена розеткообразования, антинуклеарных антител, что имеет дифференциально-диагностическое значение, облегчает отграничение ТТП от ряда иммунных заболеваний и синдромов.

Диагностика. Совокупность перечисленных выше клинических и лабораторных проявлений болезни дает достаточные основания для предварительного отграничения ТТП от других микротромбоваскулитов, иммунных цитопений с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гемолитических и тромбгемолитических процессов. Однако для верификации диагноза необходимо выявить типичные тромбоцитарно-гигалиновые тромбы в мелких артериях и артериолах при отсутствии воспалительных изменений в стенках затромбировавшихся сосудов и в периваскулярном пространстве. Для этого производят биопсию участков кожи в местах кровоизлияний или десны (характерные тромбы выявляются и в биоптатах костного мозга), нужно установить способность бестромбоцитной плазмы больного вызывать агрегацию отмытых нормальных тромбоцитов человека, возможность блокировать эту агрегацию не ацетилсалициловой кислотой, а нормальной бестромбоцитной плазмой, добавленной к такой же плазме больного. Диагностическое значение имеет купирование болезни массивным заменным переливанием нативной или лиофилизированной донорской плазмы. Перечисленные критерии достаточны для четкого отграничения ТТП от всех других множественных тромбозов, микротромбоваскулитов, нарушений гемостаза при иммунных и иммуно-комплексных заболеваниях.

Течение, прогноз. В большинстве случаев ТТП — острое, неуклонно прогрессирующее (иногда с кратковременными, но более нескольких дней улучшениями состояния) заболевание. До последнего времени прогноз, как правило, был неблагоприятен. Летальность превышала 90%, причем около 80% больных умирало в течение первых 3 мес, даже первых 2 нед после появления симптомов ТТП, изредка бывает волнообразное затяжное течение (1 год и более).

Современные методы адекватной заместительной терапии в корне изменили течение и прогноз ТТП. При раннем начале такого лечения и настойчивом его проведении в большинстве случаев удается добиться полного излечения и свести летальность почти к нулю.

Терапия. Лечение ТТП гормональными препаратами (преднизолоном и др.), ингибиторами агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, сульфинпиразон и др.), гепарином и другими антикоагулянтами, спленэктомией и многими другими способами существенно не влияет на течение заболевания и не улучшает его прогноза. Имеющиеся в литературе отдельные сообщения о благоприятном влиянии указанных методов лечения, видимо, связаны с ошибочной диагностикой, — отнесением к ТТП других микротромбоваскулитов.

Дальнейшие наблюдения, более верифицированные, показали неэффективность такого лечения.

Жизнь больных спасают лишь массивные заменные трансфузии нативной или лиофилизированной донорской плазмы. Чем тяжелее состояние больного, тем большее количество плазмы нужно ввести для купирования болезни. В тяжелых случаях в первые сутки переливают 2500—3000 мл плазмы, удалив методом плазмафереза не менее 1500 мл плазмы. Больных помещают в палату интенсивной терапии, обеспечивают контроль центрального венозного давления. Ежедневно вводят затем по 750 мл донорской плазмы до получения полной клинико-гематологической ремиссии. После наступления ремиссии переходят на поддерживающие трансфузии (500 мл плазмы ежедневно в течение 10—14 дней). После этого прекращают трансфузионную терапию и продолжают наблюдение за больным. В случае возобновления симптомов болезни, снижения содержания тромбоцитов в крови, усиления гемолиза проводят повторные курсы трансфузионной терапии плазмой.

При невозможности производить плазмаферез осуществляют заменные гемотрансфузии, восполняя удаленную кровь частично эритроцитной массой, частично плазмой. Гематокрит поддерживается на уровне 32% и выше.

Больным с выраженным сопутствующим синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания дополнительно можно назначать гепарин по 5000 ЕД подкожно (в область живота) 4 раза в сутки.

Исход ТТП во многом зависит от времени начала трансфузионной терапии. Ее нужно начинать возможно раньше, до развития тяжелых, подчас необратимых, ишемических явлений в головном мозге, почках, мышце сердца и других органах. Не следует тратить время на, как правило, безуспешные попытки лечить больного дезагрегантами, антикоагулянтами и фибринолитическими препаратами. В ряде случаев такое лечение лишь отягощает состояние больного, усиливая коагуляционные нарушения и геморрагический синдром.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА СОСУДИСТОГО И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ (БОЛЕЗНЬ РАНДИО—ОСЛЕРА)

Болезнь Рандио — Ослера — наиболее частая наследственная геморрагическая вазопатия с очаговым истончением стенок и расширением просвета микрососудов, неполноценным локальным гемостазом из-за недоразвития субэндотелия и крайне малого содержания в нем коллагена; наследуется по аутосомно-доминантному типу с разной пенетрантностью патологического гена [Эльштейн Н. В., 1962; Бондаренко Б. А. и др., 1965; Левандовский Ю. А., 1970]. Кровоточивость связана как с малой резистентностью и легкой ранимостью сосудистой стенки в локусах ангиэктазии, так и с очень слабой стимуляцией в этих участках агрегации тромбоцитов и свертывания крови [Muckle, 1964, и др.].

К л и н и к а. Хотя неполноценность мезенхимальной основы микрососудов генетически обусловлена, телеангиэктазии в раннем детском возрасте не видны и начинают формироваться лишь к 6—10 годам, чаще всего на крыльях носа, слизистой оболочке губ, десен, языка, щек, коже волосистой части головы и ушных мочек. С возрастом число и распространенность ангиэктазий возрастают, кровоточивость из них встречается чаще и бывает тяжелее.

В классическом описании В. Ослера [Osler W., 1907] выделены 3 типа телеангиэктазий: ранний, телеангиэктазии в виде небольших неправильной формы пятнышек; промежуточный — в виде сосудистых паучков; появляющийся еще позже узловатый тип — в виде ярко-красных круглых или овальных узелков диаметром 5—7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистой оболочки на 1—3 см. У больных старше 25 лет часто обнаруживаются ангиэктазии 2 или всех 3 типов. Все они отличаются от других образований тем, что бледнеют при надавливании и наполняются кровью после прекращения давления.

У большинства больных телеангиэктазии сначала появляются на губах, крыльях носа, на щеках, над бровями, на языке, деснах, слизистой оболочке носа (при риноскопии плохо выявляются даже при кровотечениях). Затем они могут обнаруживаться на любых участках кожи, включая волосяную часть головы и кончики пальцев. Иногда они хорошо видны под ногтями, могут образовываться и на слизистых оболочках зева, гортани, бронхов, на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, в почечных лоханках и в мочевыводящих путях, во влагалище.

В большинстве случаев геморрагические явления начинаются с носовых кровотечений, очень склонных к рецидивированию. Может долго кровоточить лишь один носовой ход, а иногда чередуются кровотечения разных локализаций.

Интенсивность и длительность кровотечений очень различны — от сравнительно небольших и не очень продолжительных до чрезвычайно упорных, длящихся почти непрерывно в течение многих дней и недель, приводящих к крайней анемизации больных. Известны случаи, когда, несмотря на квалифицированную оториноларингологическую помощь, больные умирали от носовых кровотечений [Калыштейн Л. И., Плотников И. П., 1956; Ratnoff, 1960, и др.].

Такие же упорные и опасные кровотечения наблюдаются и из телеангиэктазий другой локализации: легочно-бронхиальной, желудочно-кишечной и др. Диагноз в подобных случаях устанавливается эндоскопически. В отдельных случаях зарегистрированы также кровоизлияния в мозг и во внутренние органы.

Врожденная неполноценность сосудов внутренних органов проявляется артериовенозными аневризмами, которые чаще всего локализуются в легких (одышка, полиглобулия, цианотично-красный цвет лица, инъекция сосудов склер, снижение оксигеметрического показателя), реже — в печени, почках, селезенке [Федотова Е. А., Соркин Э. Е., 1963; Гуревич М. А., Крук С. И., 1965; Демидова А. В. и др., 1974, и др.]. Эти артериовенозные аневризмы с трудом распознаются, часто трактуются как другие заболевания (от эритремии до туберкулеза или опухоли легких, врожденных пороков сердца). Длительно существующий ангиоматоз органов ведет к тяжелым и необратимым изменениям в них — прогрессированию легочно-сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и т. д. Однако среди причин смерти явно преобладают упорные кровотечения с тяжелой постгеморрагической анемией и сердечной недостаточностью [Ливановский Ю. А., Шапиро Ф. М., 1968].

Д и а г н о с т и к а болезни Рандю—Ослера не представляет трудностей при видимых телеангиэктазиях. Диагностике способствуют эндоскопические исследования.

Исследование системы гемостаза не выявляет существенных нарушений, способных объяснить геморрагии. Возможны лишь вторичные реактивные изменения, обусловленные кровопотерей (умеренная гиперкоагуляция, тромбоцитоз), анемией или, наоборот, полиглобулией при артериовенозном шунте. Вместе с тем при множественных телеангиэктазиях

возможно появление признаков внутрисосудистого свертывания крови (коагулопатия потребления) с тромбоцитопенией [Bick, 1981].

Лечение. Появлению и усилению кровоточивости, особенно носовых кровотечений, способствуют риниты и другие воспалительные заболевания слизистых оболочек, на которых расположены телеангиэктазии, их механические травмы (даже весьма легкие), стрессовые ситуации, умственное и физическое перенапряжение, прием алкоголя и острой пищи, особенно с уксусом, который нарушает агрегацию тромбоцитов, прием ацетилсалициловой кислоты и других дезагрегантов, недостаточный сон, работа в ночное время. Все это нужно учитывать при воспитании детей и подростков с телеангиэктазией, выборе спортивных занятий, профессии, при трудоустройстве и др.

Для остановки кровотечений используют локальные воздействия. Тугие тампоны носа малоэффективны, травмируют слизистую оболочку, способствуют более обильным и опасным последующим кровотечениям, возникающим тотчас или вскоре после удаления тампона. Наш опыт говорит о нецелесообразности и опасности тампонады, к которой мы прибегаем лишь изредка и на короткое время — при транспортировке больных, до оказания других видов помощи. Более целесообразно и менее травматично сдавление слизистой оболочки носа пальцем от резиновой перчатки, соединенным через катетер [Rainoff, 1960]. Палец смазывают жиром (вазелином), вводят в кровоточащий носовой ход с помощью катетера, а затем раздувают до прекращения кровотечения.

Местные орошения кровоточащей слизистой оболочки тромбопластином, тромбином, лебетоксом (стипвен, рептилаза), перекисью водорода недостаточно надежны и в лучшем случае лишь на некоторое время останавливают или уменьшают кровотечение. Лучший эффект дает орошение полости носа (с помощью резиновой груши или шприца) охлажденным 5—8% раствором ϵ -аминокапроновой кислоты, который всегда должен быть у больного в холодильнике.

Прижигания слизистой оболочки носа (трихлоруксусной и хромовой кислотами, нитратом серебра, диатермокоагуляцией и т. д.) не предупреждает повторных кровотечений, а в ряде случаев способствуют их учащению. Временный эффект дают отслойка слизистой оболочки носа и перевязка приводящих артерий — верхнечелюстной, решетчатой [Кальштейн Л. И., Плотников И. П., 1956; Иванов Н. Н., 1976]. Тем не менее к таким вмешательствам приходится прибегать по жизненным показаниям при профузных кровотечениях. Из локальных воздействий, по-видимому, более эффективно замораживание [Сельдин М. М. и др., 1973, 1978].

Первичную остановку кровотечения обеспечивает введение в полость носа гемостатического тампона или сжатой пороховой губки, смоченной в жидком азоте. На втором этапе производят деструкцию телеангиэктазий с помощью криоаппликатора с парожидкостной циркуляцией азота (температура наконечника — -196°C); время каждого замораживания — 30—90 с. На третьем этапе проводят 4—8 сеансов (с промежутками в 1—2 дня) однократных распылений жидкого азота в полости носа, что, по данным авторов, устраняет сухость слизистой оболочки и образование на ней корок. Продолжительность эффекта такого лечения колеблется от нескольких месяцев до 1 года и более.

Не приносят радикального купирования носовых кровотечений и интраназальные аппликации радия и иридия-192, которые при повторном применении вызывают перфорацию носовой перегородки.

К хирургическому лечению приходится прибегать при частых и очень обильных желудочно-кишечных, бронхолегочных, почечных и других кровотечениях. Однако в связи с формированием новых ангиэктазий через некоторое время эти кровотечения могут возобновляться.

Общие терапевтические воздействия при болезни Рандю—Ослера мало полезны. Геморрагический синдром иногда смягчается при назначении эстрогенов или тестостерона. Викасол, хлорид кальция, желатин, гемофобин, дицинон, ϵ -аминокапроновая кислота не купируют и не предотвращают кровотечений. У отдельных больных некоторое улучшение мы отмечали после курса внутримышечных инъекций адроксона — по 2 мл 2 раза в день в течение 10—15 дней.

Артериовенозные аневризмы следует удалять хирургическим путем возможно раньше, до развития необратимых циркуляторных и дистрофических изменений в органах.

КОМПЛЕКСНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЯХ

Телеангиэктазия как проявление мезенхимально-сосудистой дисплазии часто сочетается с другими дисмезенхимозами и связанными с ними нарушениями в разных звеньях системы гемостаза. Определение таких форм имеет важное значение для правильной клинической трактовки заболевания и направленного комплексного лечения больных.

Для мезенхимальных дисплазий характерны миксоматозная дегенерация соединительной ткани, недостаточное развитие коллагеновых структур и их дезорганизация, слабость связочного аппарата, аномалии скелета, структурные нарушения в соединительнотканном каркасе как крупных, так и мелких сосудов, неполноценность эндотелия, иммунная недостаточность, дисфункция тромбоцитов.

В разных сочетаниях эти аномалии создают весьма пестрые клинические картины, которые, к сожалению, часто до конца не расшифровываются, а трактуются как какое-то одно входящее в синдром нарушение — то как телеангиэктазия, то как синдром Марфана, то как тромбоцитопатия и т. д.

Недоразвитие коллагеновых структур, образующих жесткий каркас («арматуру») стенок сосудов, связок, клапанов сердца и других мезенхимальных образований, ведет к частому сочетанию телеангиэктазии с гиперэластозом кожи («резиновая кожа»), слабостью связок и разболтанностью суставов (чрезмерное разгибание, частые вывихи и др.), с аневризмами аорты, сосудов мозга и других артерий (иногда с инсультами в молодом возрасте), с пролабированием клапанов сердца, которое часто ошибочно трактуется как митральный ревматический порок, с синдромом Элерса — Данло и с неполноценностью эндотелия — уменьшением синтеза в нем фактора Виллебранда.

Все эти нарушения могут сочетаться, формируя ряд своеобразных синдромов. К таким сложным мезенхимальным дисплазиям относятся телеангиэктазия с болезнью Виллебранда и скелетными аномалиями — синдром Квика [Quick, 1967; Esdam et al., 1974; Ahr et al., 1977, и др.], болезнь Виллебранда с экзостозами, билатеральными крыловидными лопатками и другими скелетными аномалиями [Cohen, 1972], болезнь Виллебранда с гиперэластозом кожи и (или) пролабированием митрального клапана (иногда с телеангиэктазией), телеангиэктазия и синдром Марфана (нередко с пролабированием митрального клапана), телеангиэктазия, пролабирование клапанов сердца и артериовенозная дисплазия желудка с профузными желудочными кровотечениями [Moore et al., 1976], то же с пролабированием клапанов сердца [McNamara, Austen, 1968], «резиновая кожа» с синдромом Марфана и сосудистыми аномалиями на почве врожденного коллагенового дефекта [Mainardi, Kang, 1981], телеангиэктазия с кальцинозом кожи, синдромом Рейно и склеродактилией [Лелис И. И., 1974; Winterbauer, 1964], склеродермия с телеангиэктазией — частое сочетание [Тареев Е. М., 1955]

и др. В связи с этим больные с телеангиэктазией, болезнью Виллебранда, тромбоцитопатиями, артериовенозными шунтами и другими дисплазиями должны обследоваться весьма разносторонне (рентгенологически, эндоскопически, эхокардиографически и т. д.). Обнаружение на коже телеангиэктазий или нарушений гемостаза, свойственных болезни Виллебранда или тромбоцитопатии, не позволяет еще без разностороннего клинического и инструментального обследования больного, а также без развернутого исследования системы гемостаза ставить нозологический диагноз, поскольку при этом опускаются из виду многие важные стороны болезни, в том числе и объясняющие особую тяжесть и упорство геморрагий.

ГЕМАНГИОМЫ

В эту группу входят сосудистые опухоли [Краковский Н. И., Таранович В. А., 1974], среди которых встречаются формы, дающие иногда локальные кровотечения вследствие истончения стенки ангиомы или ее вторичного воспаления с изъязвлением. Такие кровотечения могут давать ангиомы, локализующиеся не только на коже или слизистых оболочках, но и во внутренних органах.

Никаких общих нарушений гемостаза, кроме реактивной активации свертывания крови и умеренного гипертромбоцитоза, у больных выявить не удается.

Лечение. Удаление опухоли или рентгенотерапия.

Солитарные гемангиомы с тромбоцитопенией и коагуляционными нарушениями — синдром Казабаха — Меррита [Kasabach, Merritt, 1940]. Болезнь проявляется общей микроциркуляторной кровоточивостью у детей с одной, реже несколькими большими ангиомами кавернозного типа на коже, а иногда и во внутренних органах. Кровоточивость (геморрагии в кожу, кровотечения из слизистых оболочек, мелена, иногда кровоизлияния в мозг) связана в основном с выраженной тромбоцитопенией, но бывают и серьезные коагуляционные нарушения — гипофибриногенемия, повышенное содержание продуктов деградации фибриногена в плазме, вторичная активация фибринолиза. Тромбоцитопения связана с укорочением продолжительности жизни кровяных пластинок в кровотоке из-за их задержки, агрегации и мацерации в ангиоме, а возможно и иммунного повреждения. В удаленных гемангиомах обнаруживаются белые (тромбоцитарные) и коагуляционные тромбы, что сближает синдром Казабаха — Мерритта с интенсивным локальным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Вместе с тем тромбирование сосудов в ангиоме не ведет к их облитерации (иначе это привело бы к самоликвидации процесса). Это связано с чрезвычайно интенсивным локальным фибринолизом, в силу чего перманентное тромбообразование сопровождается и уравновешивается постоянным лизисом тромбов. Ангиомы склонны к более или менее интенсивному росту, нередко вызывают деструкцию окружающих тканей (особенно в костях), служат источником сильных и упорных болей.

Диагностика нетрудна при видимых ангиомах, но очень сложна при локализации опухоли во внутренних органах (чаще в печени) или костях. В подобных случаях обычно ставится ошибочный диагноз идиопатической тромбоцитопении или неоплазмы с вторичным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Сочетание локального деструктивного процесса (подчас в болевой форме) с выраженной тромбоцитопенией, нарушениями свертываемости крови и системной кровоточивостью подсказывает правильный диагноз. Нередко бывают множественные ангиомы на коже, во внутренних органах и костях.

Лечение. Гемангиомы следует удалять, если это возможно. При невыполнимости такой операции и множественном ангиоматозе прибегают к рентгено- или гамма-терапии. Иногда кровоточивость уменьшается после спленэктомии и лечения глюкокортикоидами, к которым прибегают при ошибочной диагностике болезни Верльгофа. Получаемый при этом эффект связывается, с одной стороны, с гемостатическим действием глюкокортикоидов, а с другой — с тем, что после спленэктомии количество тромбоцитов в циркуляции увеличивается на 20—30%. Лучевое лечение намного уменьшает опухоль и улучшает гемостаз, но не при всех видах ангиом бывает эффективным. Известны случаи, когда из-за тяжелого течения болезни и неэффективности лучевой терапии приходилось ампутировать конечность, на которой располагалась ангиома [Nelson, 1960].

Лучевую терапию часто сочетают с назначением глюкокортикоидов в средних дозах [Левицкая С. В., Кац Э. Б., 1965; Natari et al., 1968]. Откладывать операцию или лучевую терапию в связи с временным эффектом глюкокортикоидов не следует, поскольку заболевание, в том числе и геморрагический синдром, течет волнообразно и в любой момент может дать тяжелые осложнения (профузные кровотечения, кровоизлияния в мозг и др.).

Попытки лечить синдром Казабаха—Мерритта гепарином не увенчались заметным успехом, что объясняется усилением агрегации тромбоцитов, тромбоцитопенией, а также невозможностью длительно применять этот антикоагулянт. В ряде случаев достаточно выраженный и быстрый терапевтический эффект дают средние дозы (до 12—15 мг/сут) ϵ -аминокапроновой кислоты или других ингибиторов фибринолиза, подавляющих в ангиоме лизис сгустков, усиливающих ее тромбирование и вторично уменьшающих агрегацию и потребление тромбоцитов. Это нередко быстро купирует как кровоточивость, так и болевой синдром [наши наблюдения, Neidhart, Roach, 1982].

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТ, БОЛЕЗНЬ ШЕНЛЕЙНА—ГЕНОХА)

Геморрагический васкулит (ГВ) — одно из самых распространенных и хорошо известных геморрагических заболеваний, в основе которого лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов. Болезнь чаще встречается в детском возрасте и среди детей моложе 14 лет регистрируются с частотой 23—25 на 10 000 [Папаян А. В., 1982].

Этиология, патогенез. В настоящее время доказана принадлежность ГВ к иммунокомплексным заболеваниям, при которых микрососуды подвергаются «септическому воспалению» с более или менее глубокой деструкцией стенок, тромбированием и образованием вследствие повреждающего действия циркулирующих низкомолекулярных иммунных комплексов и активированных компонентов системы комплемента [Воробьев А. И. и др., 1979, и др.].

При эквивалентном соотношении антигена и антител в плазме образующиеся комплексы антиген—антитело, как известно, преципитируют и элиминируются из циркуляции фагоцитирующими клетками. Растворимые или циркулирующие комплексы образуются при значительном количественном несоответствии антигена и антител. При преобладании антигена образуются низкомолекулярные комплексы, а при избытке антител — высокомолекулярные.

Высокомолекулярные комплексы малопатогенны, а низкомолекулярные и активируемый ими комплемент вызывают микротромбоваскулиты с фибриноидным некро-

зом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, геморрагиями, глубокими дистрофическими изменениями вплоть до некрозов. Процесс во многих отношениях сходен с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которым он часто осложняется, но отличается мелкоочаговостью поражения, пристеночностью свертывания крови, преобладанием на всех этапах гиперкоагуляционных сдвигов и повышенным (реже нормальным) содержанием фибриногена и других факторов свертывания в плазме, отсутствием тромбоцитопении потребления. Его правильнее называть «микротромбоваскулитом» [Баркаган З. С., 1981]. Если у больного возникают признаки коагуло- и тромбоцитопении потребления, то ГВ осложнился синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Иммунокомплексное поражение сосудов при ГВ неспецифично, его могут спровоцировать различные факторы — вирусные и бактериальные (стрептококковые) инфекции, прививки, лекарственная аллергия, пищевые продукты, паразитарные инвазии, холод. Дебют васкулита и его обострения часто сопровождаются крапивницей и другими аллергическими сыпями.

Клиника. Различают кожный, составной синдромы ГВ, а также абдоминальный с коликой и кишечными кровотечениями, почечный, протекающий как острый гломерулонефрит, иногда с нефротическим синдромом, злокачественный с молниеносным течением (чаще у детей). Кожно-суставную форму часто называют простой.

Все перечисленные синдромы могут сочетаться, а при рецидивирующем течении болезнь каждый раз проявляется либо одним и тем же, либо разными синдромами. Различают острые (с молниеносным вариантом), хронические и рецидивирующие формы с более или менее продолжительными ремиссиями.

Эта традиционная классификация далеко не полностью отражает ряд важных характеристик заболевания, не дает представления о многих его параметрах, важных для понимания клинической картины и правильного лечения. В частности, в современных условиях важно выделять участвующую кожно-некротическую форму, подвиды болезни с холодовыми отеками и крапивницей, иммунной тромбоцитопенией, гемолизом; нужно четко ограничивать формы с поликлональной криоглобулинемией, очень упорные, не поддающиеся терапии гепарином и иммунодепрессантами [Баркаган З. С., 1981; Баркаган З. С. и др., 1982]. При криоглобулинемической форме чаще наблюдаются синдром Рейно, холодовая крапивница, отек Квинке.

При геморрагическом васкулите могут поражаться сосуды любой области, в том числе легких [Насонова В. А., Спасская П. А., 1961], мозга и его оболочек [Трошин В. Д., 1960, и др.].

Кожный синдром наиболее част, он симметрично поражает конечности, ягодицы, реже туловище. Возникает папулезно-геморрагическая сыпь, иногда с уртикарными элементами (рис. 184). Высыпания монотипны, сначала имеют отчетливую воспалительную основу, в тяжелых случаях осложняются центральными некрозами и покрываются корочками, надолго оставляют пигментацию. При надавливании элементы сыпи не исчезают.

Суставной синдром возникает часто вместе с кожным или спустя несколько часов или дней после него в виде более разной интенсивности в крупных суставах (коленных и др.). Через несколько дней боль проходит, но при новой волне высыпаний может возникнуть опять. В ряде случаев суставное поражение бывает стойким и упорным, напоминает ревматоидный полиартрит.

Абдоминальный синдром чаще наблюдается в детском возрасте (у 54—72% больных), приблизительно у $1/3$ он преобладает в клинической картине, в ряде случаев предшествует кожным изменениям, что очень затрудняет диагностику [Данилина З. А. 1961; Нетахата Ж. Н., Зубова В. А., 1966; 1969, Miller, 1973, и др.]. Основной признак — сильные боли в животе, постоян-

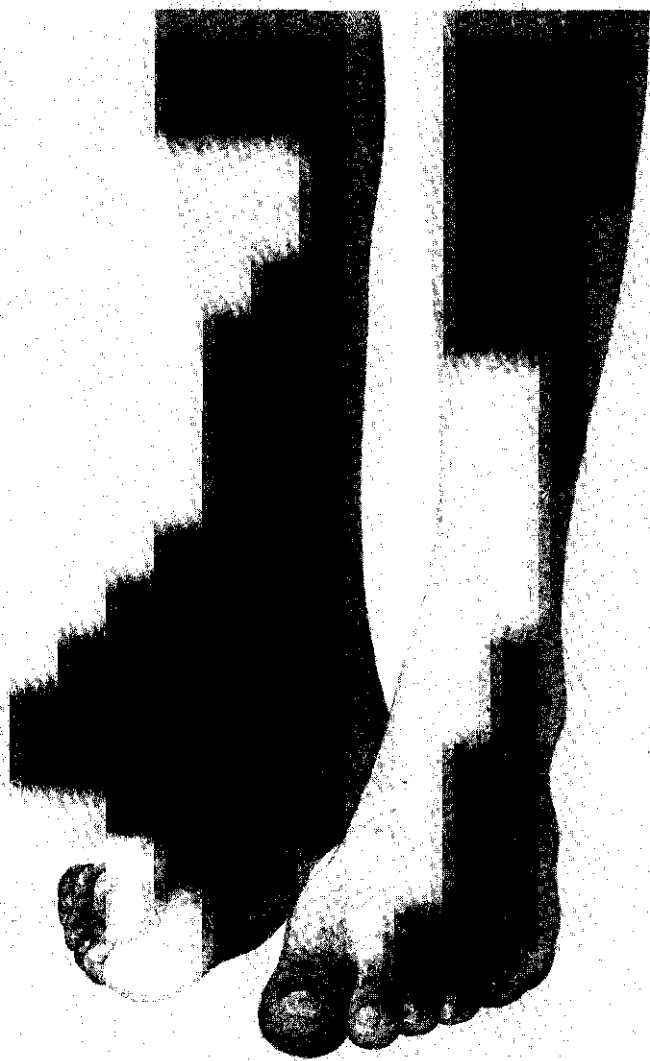


Рис. 184. Кожные высыпания у больного геморрагическим васкулитом.

ные или схваткообразные, иногда настолько интенсивные, что больные корчатся в постели и в течение многих часов кричат. Боль обусловлена кровоизлияниями в стенку кишки, геморрагиями в субсерозный слой и брыжейку. Эти кровоизлияния могут сочетаться с геморрагическим пропитыванием кишечной стенки и слизистой оболочки, кровотечениями из нее и из участков некроза, кровавой рвотой, меленой или свежей кровью в кале, а также ложными позывами с частым стулом или, наоборот, с его задержкой. С самого начала определяются лихорадка, более или менее выраженный лейкоцитоз. При обильных кровотечениях развиваются коллапс и острая

постгеморрагическая анемия. В некоторых случаях частая рвота приводит к большой потере жидкости и хлоридов. В коагулограмме определяются гипертромбоцитоз и гиперкоагуляция.

У значительной части больных абдоминальный синдром непродолжителен и проходит самостоятельно за 2—3 дня. Периоды сильной боли могут чередоваться с совершенно безболевыми промежутками, продолжающимися около 1—3 ч. Это облегчает дифференцировку абдоминального синдрома с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Особенно трудна такая дифференцировка у больных без кожно-суставных проявлений и с симптомами раздражения брюшины. Чаще абдоминальный синдром имитирует острую кишечную непроходимость (инвагинацию), аппендицит, перекрут кисты яичника, прободение язвы кишечника.

Дифференциальная диагностика трудна еще и потому, что сам геморрагический васкулит может стать причиной всех перечисленных хирургических заболеваний органов брюшной полости. Так, например, описано немало случаев инвагинации и непроходимости кишки в связи со сдавливанием или закрытием ее просвета гематомой (особенно у детей моложе 2 лет), некроза кишки и ее перфорации, острого аппендицита и других осложнений, требовавших urgentного хирургического вмешательства [Данилина З. А., 1961; Ксензов Д. Г., 1959; Матвеев М. П., 1971; Frison, Vives, 1969, и др.]. Трудности дифференциальной диагностики в подобной ситуации приводят к тому, что часть больных геморрагическим васкулитом подвергаются необоснованным хирургическим вмешательствам. Однако эта ошибка все же менее трагична, чем отказ от вмешательства с ссылкой на васкулит при инвагинации и (или) некрозе кишки.

У взрослых больных абдоминальным синдромом наблюдается реже и в большинстве случаев не служит основанием для диагностической лапаротомии, редко осложняется кишечной непроходимостью и перитонитом. В пожилом возрасте иногда наблюдается абдоминальный вариант болезни с неопределенными и не всегда выраженными болями в животе и упорным кишечным кровотечением, источник которого не удается определить. В поисках злокачественного новообразования, латентной язвы кишки или кровоточащего полипа в подобных случаях нередко идут на пробную лапаротомию и широкую ревизию органов брюшной полости. В пожилом возрасте при геморрагическом васкулите такая операция, не дающая никаких ощутимых результатов, заканчивается, как правило, атонией кишечника и динамической кишечной непроходимостью, резким усилением общей интоксикации, присоединением сердечно-сосудистой недостаточности и смертью больного. Между тем правильное распознавание в подобных случаях болезни Шенлейна — Геноха или даже проведение пробного курса лечения этой болезни в диагностически неясных случаях позволяет быстро купировать все симптомы и избежать непоказанного и опасного хирургического вмешательства. На лапаротомию мы решаемся лишь тогда, когда пробный курс лечения геморрагического васкулита оказывается безуспешным.

Почечный синдром обнаруживается у $1/8 - 1/2$ больных и чаще развивается по типу острого или хронического гломерулонефрита — с микро- или макрогематурией, протеинурией (от 0,33 до 30% белка в моче), цилиндрурией. Артериальная гипертония при этой форме нефрита редка. Возможен нефротический синдром. Поражение почек часто возникает не сразу, а через 1—4 нед после начала заболевания. Признаки нефрита могут сохраняться лишь несколько недель или месяцев, но бывает и затяжное или хроническое течение заболевания, что резко ухудшает прогноз. У части больных быстро прогрессирует поражение почек с исходом в уремию в первые 2 года заболевания. В целом поражение почек — потенциально опас-

ное проявление геморрагического васкулита, в связи с чем лечащий врач должен очень внимательно следить за составом мочи и функцией почек на всем протяжении заболевания. Страдают преимущественно клубочки, в которых отмечаются гиперцеллюлярность эндотелия, интра- и экстракапиллярная клеточная пролиферация, поражение клеток и фибриллярного вещества мезангиума, отложение в капиллярах фибрина и масс тромбоцитов [Тареева И. Е., Ленчик В. Н., 1972; Панченко М. Д., 1976; Vernier et al., 1961]. Иммунофлюоресцентное исследование выявляет отложение иммуноглобулиновых комплексов в клубочках [Панченко М. Д. и др., 1976; Bardage et al., 1975]. Интенсивность этого иммунного повреждения и последующего микротромбирования капиллярной сети почки определяет тяжесть поражения органа и зачастую общий исход заболевания. Наиболее опасен подострый нефрит (экстракапиллярный вариант) с очень высокой гипертензией. Однако в большинстве случаев гематурия и протеинурия быстро проходят.

Значительно реже выявляются *сосудистое поражение легких*, дающее иногда смертельное легочное кровотечение [Насонова В. А., Спаская П. А. 1961], и *церебральная форма* болезни с головными болями, менингеальными симптомами (геморрагии в оболочке мозга), эпилептиформными припадками [Матвеев М. П., Потанин Н. В., 1966, 1971].

Часто отмечаются повышение температуры (вначале до 38—39°C, затем субфебрильная), небольшой и непостоянный начальный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение содержания α_2 и γ -глобулинов в сыворотке, гиперфибриногенемия.

Вследствие кровопотери возникают анемия и ретикулоцитоз.

Диагностика. Ушла в прошлое «классическая» формулировка, согласно которой болезнь Шенлейна—Геноха отличается от других геморрагических диатезов отсутствием выраженных нарушений свертывающей системы крови. Традиционные параметры коагулограммы (время свертывания крови, время рекальцификации, потребление протромбина и т. д.) действительно не выявляют таких нарушений, но они легко и четко регистрируются с помощью высокочувствительных стандартизированных проб типа аутокоагуляционного теста и всех проб, применяемых для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания — определения продуктов деградации фибрина, продуктов паракоагуляции и фибрин-мономерных комплексов, содержания в плазме свободных пластиночных факторов 4 и 3, спонтанной агрегации тромбоцитов и фрагментации эритроцитов, потребления антитромбина III и т. д. [Баркаган Л. З., 1977, 1980].

Важное значение для оценки тяжести и варианта процесса имеют: 1) количественное определение содержания фактора Виллебранда в плазме. Его уровень, как показали работы О. А. Цигулевой (1982) и Л. З. Баркагана (1982), при ГВ закономерно повышается (в 1,5—3 раза и более), причем повышение соответствует тяжести и распространенности поражения микрососудов (напомним, что эндотелий сосудов — единственное место синтеза фактора Виллебранда);

2) определение содержания в плазме циркулирующих иммунных комплексов, подтверждающее связь заболевания с этим базисным механизмом. При ГВ уровень этих комплексов в плазме, как правило, повышен, хотя не выявляется соответствия между этим повышением и тяжестью болезни;

3) выявление гиперфибриногенемии, повышенного содержания в плазме α_2 - и γ -глобулинов, а также α_1 -кислого гликопротеина. Определения эти важны и потому, что при очень высоком содержании в плазме белков «острой фазы» гепаринотерапия становится менее эффективной, поскольку эти белки связывают много гепарина;

4) определение в сыворотке криоглобулинов, позволяющее распознать «криоглобулинемическую форму болезни». Важно путем охлаждения сыворотки, начиная с 37°C, установить, при какой температуре образуется белковый осадок. Необходимо учитывать, что чем выше содержание криоглобулинов, тем при более высокой температуре образуется преципитат. Дополнительно можно использовать СИА-тест, положительный результат которого говорит о том, что в состав криоглобулинов входит много иммуноглобулина М;

5) определение антитромбина III и гепаринорезистентности плазмы [Бишевский К. М., 1978], позволяющее подобрать необходимую дозу гепарина и установить, имеются ли показания для удаления из крови большого белков «острой фазы», мешающих терапевтическому действию этого препарата.

Указанные исследования доступны, но редко выполняются при ГВ, хотя намного облегчают лечение этих больных.

Лечение. Обязательны госпитализация и соблюдение постельного режима не менее 3 нед. Следует всячески избегать охлаждения и дополнительной сенсибилизации больных пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. Из рациона исключают какао, кофе, шоколад, цитрусовые, свежие ягоды (земляника, клубника и др.) и блюда из них, а также индивидуально переносимые виды пищи.

Следует избегать назначения антибиотиков, сульфаниламидов и других алергизирующих препаратов (в том числе всех витаминов), способных поддерживать ГВ или провоцировать его обострение. Малоаллергизирующие антибиотики (цепорин, рифампицин) назначают лишь при «фоновых» или сопутствующих острых инфекционных заболеваниях (крупозная пневмония и др.). Суставной синдром, повышение температуры тела, лейкоцитоз и увеличение СОЭ не служат показанием для назначения антибиотиков и других антибактериальных препаратов, так как они обусловлены иммунным асептическим воспалением.

Антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, тавегил и др.) в настоящее время почти не применяются. Не оправдано назначение препаратов кальция, аскорбиновой кислоты и рутина.

Пытались лечить геморрагический васкулит преднизолоном и другими глюкокортикоидами в средних и больших дозах (до 1,5 мг/кг). Однако такое лечение не оправдало возлагавшихся на него надежд: оно иногда уменьшает кожно-суставные проявления болезни, но не ускоряет выздоровление, не уменьшает частоту последующих рецидивов и обострений, не предупреждает и не облегчает нефрит [Тареева И. Е., Ленчик В. И., 1972; Харитонов А. В., 1976]. Вместе с тем глюкокортикостероиды повышают свертываемость крови, ингибируют фибринолиз, усугубляют синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Их применение без прикрытия достаточными дозами антикоагулянтов нецелесообразно.

Мы кратковременно (на 3—5 дней) назначаем преднизолон в средних дозах, при особо тяжелом и остром заболевании, очень резких воспалительных сдвигах — большой гиперфибриногенемии, высоком содержании α_2 -глобулинов в сыворотке, СОЭ выше 40 мм/ч. Обязательно прикрытие такого лечения достаточными дозами гепарина, поскольку преднизолон может усиливать свертывание крови в пораженных сосудах и блокаду микроциркуляции.

В последние годы широко применяется гепаринотерапия геморрагического васкулита, которая рассматривается как базисный метод лечения [Папаян А. В. и др., 1976; Баркаган Л. З., 1977; Плахута Т. Г., 1977]. Высокая эффективность такого лечения несомненна, но положительный результат достигается только при правильном индивидуальном подборе доз

препарата, обеспечении равномерности его действия в течение суток, правильном лабораторном контроле за гипокоагуляционным эффектом и при необходимости своевременном дополнительном введении антитромбина III [Баркаган З. С. и др., 1979].

Гепаринотерапия по методике, разработанной Л. З. Баркаганом (1977), проводится под контролем аутокоагуляционного теста, этаноловой и протаминсульфатной проб. Гепарин назначают в начальной дозе 300—400 ЕД/(кг · сут). Для равномерности действия его вводят либо капельно через катетер в вену, либо через каждые 6 ч в равных дозах под кожу живота (оба способа можно комбинировать). Свертываемость проверяют перед очередным введением препарата.

Следует особо подчеркнуть, что внутривенное введение гепарина через каждые 4 ч не обеспечивает при геморрагическом васкулите нужной гипокоагуляции, поскольку действие введенного таким путем препарата часто уже не регистрируется через 2 $\frac{1}{2}$ —3 ч. Предпочтительнее подкожное введение гепарина.

Часто доза гепарина 300—400 ЕД/кг оказывается недостаточной, так как не дает должной гипокоагуляции. В указанной ситуации дозу препарата постепенно увеличивают по 100 ЕД/(кг · сут). В ряде случаев необходимый гипокоагуляционный и терапевтический эффект (снижение показаний аутокоагуляционного теста и активированного парциального тромбопластинового времени в 2 раза) достигается лишь при повышении суточной дозы препарата до 800 ЕД/кг, т. е. 40 000 ЕД/сут для больного массой 50 кг. Неэффективность и такой дозы чаще обусловлена высоким содержанием в плазме белков острой фазы, связывающих гепарин (об их уровне косвенно можно судить по концентрации в плазме фибриногена и наличию криоглобулинов в сыворотке), либо дефицитом антитромбина III, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. В этом случае дополнительно назначают ежедневные струйные переливания свежезамороженной плазмы (см. «Лечение ДВС-синдрома») по 300—400 мл в течение 3—4 дней, применяют гепаринотерапию в сочетании с внутривенными капельными введениями никотиновой кислоты в максимально переносимых дозах. Никотиновая кислота способствует деблокированию микроциркуляции путем активации фибринолиза.

При выраженном воспалительном компоненте, высоком уровне в крови фибриногена, α_2 -глобулинов и резко увеличенной СОЭ можно проводить кратковременные (5-дневные) курсы преднизолонотерапии — по 0,5—0,7 мг/(кг · сут) с перерывами в 5 дней. В ряде случаев, чтобы избежать назначения глюкокортикостероидов, мы предпочитаем раньше испытать нестероидные противовоспалительные средства, лучше всего вольтарен и индометацин в обычных дозах. Они купируют артралгический синдром, снижают агрегацию тромбоцитов, благоприятно действуют на течение васкулита. Однако базисной терапией, эффективной при правильном подборе дозы в 80% случаев (а при абдоминальной форме еще чаще), остается лечение гепарином. Остальные перечисленные выше препараты назначают дополнительно. К вспомогательным средствам, благоприятно влияющим на микроциркуляцию, следует отнести также трентал и фентоламин.

Особенно плохо поддаются терапии формы с высоким содержанием в сыворотке крови криоглобулинов (с синдромом Рейно, холодовой крапивницей, отеком Квинке и др.). При выявлении криоглобулинемии, а также при формах с резко увеличенной СОЭ (более 50 мм/ч) и высоким содержанием в крови белков острой фазы показан курс лечебного плазмафереза (в сочетании с гепаринотерапией, трансфузиями свежезамороженной плазмы, применением никотиновой кислоты). Наши наблюдения [Баркаган З. С. и др., 1982, 1983], как и сообщения многих других исследователей, пока-

зывают, что плазмаферез подчас обрывает наиболее упорные разновидности ГВ, ликвидирует криоглобулинемию и ее клинические проявления. Повторять курсы плазмафереза приходится через каждые 8—12 мес, иногда 4—5 раз. В таких упорных случаях болезни полезна также комбинированная терапия гепарином и иммунодепрессантами (азатиоприн и др.), так же как и при других иммунных заболеваниях.

При правильном лечении быстрее всего обычно устраняется абдоминальный синдром, интенсивность которого часто уменьшается уже через несколько часов после начала внутривенной инфузии гепарина. Наиболее упорны, кроме диспротеемических и криоглобулинемических форм, как ни странно, простые (кожно-суставные) варианты васкулита. В этих случаях в нашей клинике успешно применяются локальные воздействия на места наибольших высыпаний, для чего на отдельные поля производят аппликации 50% димексида с гепарином или вольтареном, электрофорез с этими же препаратами.

Периодическое появление небольшого количества элементов сыпи на голенях и стопах, без другой симптоматики вообще часто не подлежит терапии. Иногда их лечат локальными аппликациями. Эти высыпания безопасны и через некоторое время проходят самопроизвольно.

При ГВ не следует назначать викасол, антигистаминные препараты, ингибиторы фибринолиза (ϵ -аминокапроновая кислота и др.); они либо бесполезны, либо вредны, как и все витаминные препараты, кроме никотиновой кислоты.

Мы неоднократно наблюдали обострения и рецидивы ГВ, связанные с психоэмоциональными реакциями, истерическим фоном, стрессовыми ситуациями. Обеспечение больному психологического покоя, назначение при необходимости седативных средств и транквилизаторов повышают эффективность комплексной терапии.

В профилактике обострений и рецидивов болезни важную роль играют предупреждение обострений очаговой инфекции, отказ от антибиотиков и других препаратов без веских показаний, применение в случае крайней необходимости малоаллергизирующих и не вызывающих дисбактериоза препаратов (особенно нежелателен прием тетрациклинов, левомицетина и др.), исключение контакта и аллергенами, в том числе медикаментозными. Больным противопоказаны прививки и пробы с бактериальными антигенами (туберкулиновые, Бюрне и др.), поскольку они нередко вызывают тяжелые рецидивы болезни. Рецидивы могут провоцировать также охлаждение, физические нагрузки, нарушения питания, алкоголь.

НЕВРОГЕННЫЕ ФОРМЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

Кровоточивость неврогенного генеза разделяется на невропатическую, или истерическую, и имитационную, или синдром Мюнхгаузена.

Невропатическая кровоточивость. История религии сохранила ряд свидетельств о различных геморрагиях у экзальтированных субъектов с истероидными изменениями личности. Они плакали в молитвенном экстазе кровавыми слезами, выделяли кровь из тех мест на руках и ногах, где были вбиты гвозди у Христа и т. д.

Современные клиницисты наблюдали и описали ряд таких невропатических геморрагий: появление кровавого пота, спонтанных кровотечений из-под ногтей, из надбровных дуг, ушной раковины, выделения крови со слезами и т. д. [Степанов П. И., 1938; Лорие Ю. И., 1959; Дубейковская Е. Г., 1959; Лорие Ю. И. и др., 1970; Баркаган З. С., 1980, и др.].

Мы наблюдали учительницу 42 лет, которая с помощью особого «внутреннего напряжения» произвольно вызывала у себя кровотечение из ушей, демонстрируя это «курьезное свойство своего организма» (слова обследуемой) врачам. Впервые такие кровотечения появились у нее в студенческие годы при напряженной подготовке к экзаменам, затем они повторялись при душевных переживаниях и в конфликтных ситуациях; она научилась волевым напряжением вызывать выделения крови. При исследовании участков кожи, откуда появлялась кровь, мы не выявили никаких сосудистых образований; система гемостаза не имела нарушений. Мельчайшие капельки крови, затем сливавшиеся в более крупные, выделялись из пор — устьев потовых или сальных желез.

Такие геморрагии разной локализации, чаще на фоне явной психопатизации личности, описывают и другие авторы.

Имитационная кровоточивость (синдром Мюнхгаузена). При имитационной кровоточивости человек может произвольно воспроизводить у себя подчас весьма тяжелый геморрагический синдром. Такие истерические или психопатические имитации геморрагического синдрома, нередко с воспроизведением других заболеваний и синдромов (гипертермические состояния, упорные болевые синдромы разной локализации, дисфункция дыхания, мочеотделения, кишечника и т. д.), встречаются в практике клиницистов.

Обследуемые, в большинстве женщины, демонстрируют либо моносиндромную картину кровоточивости, проявляющуюся синяками, гематомами, кровохарканьем, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, гематурией, либо яркое полисимптомное заболевание с «нестерпимыми» или «постоянными изнуряющими» болями разной локализации, в том числе при мочеиспускании и дефекации (с выделением крови), повышением температуры тела, приступами удушья и многими другими признаками. Эти симптомы настолько причудливы, так неестественно сочетаются друг с другом, столь велико несоответствие субъективной и объективной симптоматики, что распознавание истинной природы заболевания не представляет больших трудностей, естественно после тщательного обследования. Тем не менее такие лица очень часто получают разные необоснованные диагнозы, подкрепляемые толстыми пачками выписок из историй болезни, консультациями авторитетных специалистов в ведущих институтах страны. Они крайне нетерпимо относятся к отмене диагноза, но соглашаются на его замену другим, не менее серьезным. Поликлинические карточки таких больных — обычно толстые тома с пестрым перечнем самых разнообразных, преимущественно тяжелых заболеваний (это само по себе имеет существенное диагностическое значение!). При «кровоточивости» чаще диагностируют геморрагический васкулит, узелковый периартериит или системную красную волчанку с геморрагическим синдромом, различные другие «коллагенозы» либо коагулопатии или тромбоцитопатии неясного генеза. Д. А. Левина (1971) справедливо подчеркивает, что «первоначальный диагноз не снимается, так как взамен нечего противопоставить. Так проходят годы, если на запутанном диагностическом пути не встанет опытный врач, который догадается, что это истерия».

В действительности это от начала до конца инсценировка, причем ее воспроизведение настолько тонко отрабатывается, что вводит в заблуждение даже опытных клиницистов. Самовнушаемые люди начинают искренне верить в свою ложь. Ашер, впервые четко описавший в 1951 г. эту форму яркого патологического фантазирования, очень удачно назвал ее синдромом Мюнхгаузена. Больные готовы причинять себе серьезные страдания только ради того, чтобы быть в центре внимания, подвергаться обследованию и лечению, операциям, диагностическим пункциям и т. д. Внешне это спокойные и благодарные пациенты; пока им верят, они не вступают в конфликты

с окружающими, завоевывают своим поведением доброе отношение и сострадание, в чем очень нуждаются. Всегда обращает на себя внимание несоответствие многолетней и якобы тяжелой болезни с множеством госпитализаций и отсутствия объективных изменений внутренних органов. Правда, геморрагический синдром воспроизводится больными подчас в крайне тяжелой форме.

Раньше такие больные вызывали у себя кровоточивость физическими воздействиями — нащипывали до больших синяков кожу, травмировали слизистые оболочки носа, рта, горла, мочевого пузыря, влагалища острыми предметами, добавляли кровь, взятую для анализа, в мочу, кал, мокроту и т. д.

В наши дни появился другой, в диагностическом отношении более трудный, тип синдрома Мюнхгаузена — воспроизведение кровоточивости путем приема внутрь антикоагулянтов (кумарины, варфарин и др.), иногда вместе с препаратами, нарушающими агрегационную функцию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, бутадион и др.). В этом случае выявляются очень значительные нарушения коагулограммы и агрегатограммы, следовательно, появляется документальное подтверждение «тяжелого геморрагического диатеза» (коагулопатии, тромбоцитопатии). Наши наблюдения (в том числе и совместные с Л. И. Идельсоном) над несколькими такими больными показывают, что они тщательно прячут лекарства, принесенные из дома, не хотят с ними расставаться, принимают антикоагулянты не постоянно, а с перерывами. Во время этих перерывов уровень факторов свертывания повышается, причем вначале восстанавливается фактор VII, через 2—3 дня — факторы IX и X и последним (через 5—7 дней) — протромбин. При новом приеме кумаринов факторы снижаются в том же порядке. Это создает весьма изменчивую картину коагулограммы при повторных исследованиях: в одни периоды выявляется дефицит всех К-витаминозависимых факторов (VII, IX, X и II), в другие — только одного или двух из них. Отсутствие каких-либо заболеваний, приводящих к К-гиповитаминозу, и изменчивость дефицита разных факторов подсказывают единственно правильное заключение: прием антикоагулянтов непрямого действия.

Следует отметить, что, «удовлетворяя свой патологический голод к чужому вниманию и состраданию» [Левина Д. А., 1971], такие больные ставят свою жизнь под серьезную угрозу, поскольку неконтролируемый прием антикоагулянтов может привести к смертельным геморрагиям, кровоизлияниям в мозг и другие органы.

Лечение синдрома Мюнхгаузена должно проводиться психиатрами в отделениях для больных неврозами. Пребывание в гематологических отделениях крайне нежелательно, поскольку соседство тяжелых соматических больных, в том числе с кровоточивостью, обогащает больных новыми «познаниями» в медицине и новой симптоматикой, оттачивает их имитационное мастерство. У ряда больных с возрастом и изменением жизненной ситуации происходит самоизлечение, но в дальнейшем возможны рецидивы.

При геморрагиях, вызванных антикоагулянтами, и очень низком протромбиновом индексе необходимо исключить дальнейший прием препаратов и немедленно ввести внутривенно большую дозу викасола. В особо тяжелых случаях показано переливание плазмы (600—800 мл). В остальном кровоточивость купируется по общим правилам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

К разделу «Анемии»

- Алексеев Г. А., Берлинер Г. Б. Гемоглобинурии. — М.: Медицина, 1972. — 248 с.
- Анемии у детей/Под ред. В. И. Калиничевой. — Л.: Медицина, 1978. — 287 с.
- Апросина З. Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. — М.: Медицина, 1981. — 248 с.
- Ахундова А. М. Талассемия. — Баку: Азернешр., 1972. — 128 с.
- Бисирин В. П., Казакова Л. М. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. — М.: Медицина, 1979. — 176 с.
- Важнейшие гемоглобинопатии/Под ред. О. К. Гаврилова, Ю. Н. Токарева. — М.: Медицина, 1979. — 96 с.
- Воробьев А. И. Подсчет эритроцитов на фотоколориметре ФЭК — М. — Лаб. дело, 1959, № 3, с. 10—16.
- Воронов А. А. Геногеография талассемии в советских республиках Закавказья. — Пробл. гематол., 1973, № 11, с. 32—37.
- Идельсон Л. И. Нарушения порфиринового обмена в клинике. — Л.: Медицина, 1968. — 183 с.
- Идельсон Л. И. Гипохромные анемии. — М.: Медицина, 1981. — 190 с.
- Истаманова Т. С., Алмазов В. А., Каниев С. В. Функциональная гематология. — Л.: Медицина, 1973. — 311 с.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. — М.: Медицина, 1970. — 800 с.
- Кононяченко В. А., Юшкова Н. М. Серповидно-клеточная анемия. — М., 1968. — 119 с.
- Наследственные анемии и гемоглобинопатии/Под ред. Ю. Н. Токарева и др. — М.: Медицина, 1983. — 335 с.
- Левитан М. Х., Федоров В. Д., Капуллер Л. Л. Неспецифические колиты. — М.: Медицина, 1980. — 280 с.
- Милевская Ю. Л. Витамин В₁₂ и его значение в патогенезе и лечении пернициозной анемии. — М.: Медгиз, 1960. — 136 с.
- Персианинов Л. С., Сидельникова В. М., Елизарова И. П. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. — Л.: Медицина, 1981. — 208 с.
- Петров В. Н. Физиология и патология обмена железа. — Л.: Наука, 1982. — 224 с.
- Рыс Е. С. Анемии и желудочно-кишечный тракт. — Л.: Медицина, 1972. — 192 с.
- Рябов С. И. Некоторые спорные вопросы происхождения и классификации железодефицитных анемий. — В кн.: Железодефицитное малокровие и некоторые вопросы регуляции эритропоэза. — Л.: Медицина, 1970, с. 7—17.
- Федоровская Н. А. Метод дифференцированного комплексного лечения больных гипопластической анемией после спленэктомии. — Пробл. гематол., 1983, № 6, с. 13—14.
- Хоменко А. Г., Александрова А. В., Озерова Л. В. и др. К диагностике гемосидероза легких. — Тер. арх., 1978, № 12, с. 80.
- Цфасман А. З. Применение радиоактивного хрома в клинике. — М.: Медицина, 1964. — 136 с.
- Щерба М. М., Петров В. Н., Рыс Е. С. и др. Железодефицитные состояния. — Л.: Наука, 1976. — 267 с.
- Aplastic anaemia./Ed. C. C. Geary. — London: Bailliere Tindall, 1979. — 249 p.
- Appelbaum F. R., Fefer A. The pathogenesis of aplastic anemia. — Seminars in hematology, 1981, vol. 18, p. 241—257.
- Bucigalupo A., Podesta M., Mingari M. C. et al. Immune suppression of hematopoiesis in aplastic anemia: activity of T-lymphocytes. — J. Immunol., 1980, vol. 125, p. 1449—1453.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

A

А	Абетапопроотеинемия наследственная II, 59	Антители к эритроцитам костного мозга см. Аплазия красноклеточная парциальная II, 111
	Агранулоцитоз аутоиммунный, I, 411	серологическая диагностика II, 102
	— иммунный, I, 410	— с тепловыми гемолизинами II, 100
	Айви тест II, 160	— иммунные II, 93
	Акантоцитоз наследственный см. Абета-липопротеинемия наследственная	— связанная с дефицитом витамина Е II, 133
	Анаполон II, 128	— механическим повреждением эритроцитов II, 129
	Анемия (я) II, 3	— дизэритропоэтические наследственные II, 143
	— Аддисона — Бирмера II, 31	— железodefицитные II, 5
	— апластическая II, 135	— диагностика дифференциальная II, 13
	— конституциональная II, 139	— лечение II, 17
	— лечение II, 140	— признаки лабораторные II, 9
	— беременных II, 17	— при отухолах гломических II, 15
	— витамин В ₁₂ -дефицитная II, 31	— метабластные II, 31
	— дисфункция тромбоцитов II, 219	— наследственная II, 45
	— наследственная II, 40	— при синдроме Леш — Найана II, 46
	— гемолитические II, 46	— обусловленные носительством аномальных гемоглобинов нестабильных II, 90
	— наследственные II, 46	— стабильных II, 89
	— связанные с дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов II, 67	— пернициозная II, 31
	— лецитин-холестерин-ацилтрансферазы II, 60	— постгеморрагическая острая II, 3
	— пируваткиназы эритроцитов II, 73	— связанные с нарушением деления эритрокариотом II, 143
	— нарушением активности ферментов эритроцитов II, 61	— наследственным: активностью ферментов, участвующих в синтезе пуриновых или пиримидиновых оснований II, 45
	— мембраны эритроцита II, 46	— синтеза ДНК и РНК нований II, 45
	— структура липидов, II, 59	— порфиринов II, 22
	— отсутствием Rh-антигена, II, 59	— наследственные II, 22
	— приобретенные II, 93	
	— аутоиммунные II, 94	
	— лечение II, 106	
	— с агглютинами тепловыми неполными II, 97	
	— холодовыми полными II, 100	

- — — — — приобретенные II, 27
- — — — — структуры цепей гемоглобина II, 85
- — — — — повышенным потреблением витамина В₁₂ II, 30
- — — — — свинцовым отравлением II, 27
- — — — — серповидноклеточная II, 86
- — — — — у космонавтов II, 134
- — — — — Фанкони см. *Анемия апластическая конституциональная*
- — — — — фолиеводефицитные II, 43
- Аномалия Мея—Хеттлина II, 206
- — — — — тромбоцитов Пирсона—Стоба II, 207
- Антигены тканевой совместимости I, 94
- Антикоагулянты, образующиеся в процессе свертывания крови и фибринолиза I, 151
- — — — — физиологические I, 149
- Антиплазмин, определение уровня II, 176
- Антитела антитромбоцитарные II, 165
- Антитромбин III, дефицит вторичный II, 320
- — — — — определение II, 172
- — — — — V II, 289
- Антитромбины быстродействующие, определение II, 173
- — — — — прогрессивнодействующие, определение, II, 172
- Антитромбопластиновая активность сыворотки II, 172
- Антитромботическая терапия, контроль II, 179
- Аплазия красноклеточная парциальная II, 111
- Аппарат Гольджи I, 16
- Атромбия эссенциальная II, 205
- Аутокоагуляционный тест II, 169
- Афибриногенемия врожденная II, 207
- — — — — семейная II, 271

Б

- Базофил палочкоядерный I, 47
- — — — — сегментоядерный I, 47
- «Базофильно-эозинофильная ассоциация» I, 237
- Баркагана—Егоровой синдром II, 236
- Биосинтез гема I, 128
- Бластный криз I, 238
- Болезнь(и) Вакеза см. *Эритремия*
- — — — — Виллебранда II, 212
- — — — — Ди Гульельмо см. *Эритромиелоз острый*
- — — — — Мошковиц II, 329, 330
- — — — — накопления I, 388

- — — — — недостаточного пула накопления II, 209
- — — — — Ph_{half} II, 59
- — — — — Сезари I, 329
- — — — — тяжелых цепей (БТЦ) I, 311
- Борхгревика—Ваалер метод II, 160
- БОЕ см. *Бурстобразующие единицы*
- Бурстобразующие единицы I, 28

В

- Вальденстрема болезнь I, 308
- Васкулит геморрагический II, 339
- Верльгофа болезнь II, 189
- Виллебранда болезнь II, 212, 251
- — — — — с гиперэластозом кожи и пролабированием митрального клапана II, 339
- — — — — экзостозами II, 339
- — — — — синдром приобретенный II, 288
- — — — — фактор в плазме II, 164
- Виллебранда—Юргенса синдром II, 212
- Вильямса дефект II, 263
- Вискотта—Олдрича синдром I, 385; II, 217
- Витамин В₁₂, всасывание I, 68
- Волосатоклеточный лейкоз I, 282
- «Волчаночный антикоагулянт» II, 289
- Вольмана болезнь I, 391
- Время кровотечения, методы определения II, 161
- — — — — рекальцификации плазмы II, 168
- — — — — свертывания крови II, 168

Г

- Гемангиомы II, 338
- — — — — солитарные II, 338
- Гематосаркома, недифференцируемая солидная опухоль I, 347
- Гемобласты I, 157
- — — — — диссеминация лейкозных клеток I, 158
- — — — — изменения хромосом I, 163
- — — — — и опухолевая прогрессия I, 159
- — — — — нелейкемические I, 315
- — — — — классификация I, 316
- — — — — лимфатической природы, гистологическая характеристика I, 320
- — — — — нелимфатической природы I, 347
- — — — — общие принципы диагностики I, 321
- — — — — парапротеинемические I, 290

- — трудноклассифицируемые I, 313
- патогенез общий I, 157
- происхождение клоновое I, 158
- роль вирусов I, 175
 - ионизирующей радиации I, 173
 - наследственности I, 176
 - химических мутагенов I, 175
- этиология I, 173
- Гемоглобин, деструкция в норме I, 131
- состав I, 123
- структура I, 130
- Гемоглобинопатия(и) II, 85
 - H II, 81
 - Lepore II, 82
 - S см. Анемия серповидноклеточная
- Гемоглобинурия маршевая II, 131
 - пароксизмальная ночная см. Мар-
киафавы—Микели болезнь
 - — холодовая II, 101
- Гемокоагуляция, механизм I, 143
- Гемолитико-уремический синдром II, 132
- Гемолитическая болезнь плода и новорожденного II, 115
- Геморрагическая болезнь новорожденных II, 280
- Геморрагическая болезнь плода и новорожденного II, 115
- Геморрагический васкулит II, 339
 - синдром, имитация истерическая II, 347
 - — обусловленный антикоагулянтами непрямого действия II, 283
 - — — гепарином II, 284
- Гемосидерин I, 123, 127
- Гемостаз I, 133
 - выбор тестов II, 179
 - исследование инструментальное II, 179
 - клинические ориентиры исследования II, 180
 - коагуляционный, методы исследования II, 166
 - логика диагностического процесса II, 179
 - методология диагностики нарушений II, 160
 - нарушения комплексные при мезенхимальных дисплазиях II, 337
 - — при лечении препаратами фибринолитического и дефибринирующего действия II, 287
 - сосудисто-тромбоцитарный I, 134
- Гемофилия А II, 229
 - В II, 256
 - Вейден II, 259

- С II, 259
- вторичный ревматоидный II, 236
- дифференциальная диагностика II, 170
- женская II, 249
- кофакторная II, 250
- лечение II, 242
- — осложненных форм II, 2
- наследование II, 232
- экспресс-диагностика II, 170
- Гепаринорезистентность плазматическое деление с помощью гепаринового теста II, 173
- Гиперэозинофильный синдром
- Гипопротромбинемия наследственная см. Дефицит фактора VII
- Гистиоцитоз(ы) X I, 381
 - «Гистиоцитоз злокачественный — синусов I, 379
 - — поражающий кожу см. «кулит»
- Гистохимические методы исследования I, 110
- Глюкоцереброзидазы дефицит болезни
- Гоше болезнь I, 388
- Гранулоцитарный ряд клеток I
- Грибовидный микоз I, 332
 - — лечение I, 334
- Гудпасчера синдром II, 16
 - — лечение II, 21

Д

- ДВС-синдром (синдром disseminated intravascular coagulation (синдром внутрисосудистого свертывания крови) II, 290
 - геморрагический синдром I
 - диагностика лабораторная II, 301
 - клиника II, 295, 296
 - лечение II, 304
 - нарушение гемостаза II, 29
 - патогенез II, 292
 - причины II, 290
 - стадии II, 295
 - течение волнообразное II, 29
 - — затяжное II, 303
 - — подострое II, 303
 - шок гемокоагуляционный I
- Дефицит фактора I II, 271
 - — II II, 270
 - — 3 тромбоцитов II, 165
 - — V II, 267
 - — VII II, 264

- — VIII см. *Гемофилия А*
- — VIII, форма аутосомная см. *Гемофилия женская*
- — IX см. *Гемофилия В*
- — X наследственный II, 266
- — XI, см. *Гемофилия С*
- — XII, II, 261
- — XIII II, 272
- Дисплазия миелопоэтическая I, 231
- Дисфибриногемии II, 271
- Дюка проба II, 160

Ж

- Железо, всасывание I, 123
- — радионуклидное исследование I, 68.
- — из пищевых продуктов I, 124
- потери из организма I, 128

И

- Иерсиниоз I, 377
- Имерслунд—Гресбека синдром II, 41
- Иммуноглобулины I, 103
- моноклоновые I, 290
- свойства основные I, 104
- структура I, 104
- Иммуный интерферон I, 99
- Ингибиторы свертывания крови белковые, определение II, 174
- факторов свертывания крови иммунные, определение II, 174
- Индекс созревания нейтрофилов костномозговой I, 50
- Инфекционный мононуклеоз I, 371

К

- Казабаха—Меррита синдром см. *Гемангиомы солитарные*
- Кариолемма I, 9
- Кариоплазма I, 13
- Квика синдром II, 337
- Т-киллеры I, 100
- Клетка(и) I, 7
- морфологически распознаваемые I, 31
- Клетки-предшественницы гемопоэтические, формирующие колонии in vivo I, 62
- гранулоцитарно-макрофагальные I, 60
- лимфопоэза I, 62
- мегакариоцитопоэза I, 62
- миелокариоцитопоэза I, 62
- миелопоэза унипотентные I, 28

- полипотентные I, 26
- — в культуре I, 63
- — регуляция I, 37
- стромальные в культуре I, 64
- эритроцитарные I, 61
- Клеточная мембрана I, 7
- Коагулопатии геморрагические приобретенные II, 275
- связанные с действием антител к факторам свертывания II, 287
- Колониеобразующая единицы селезенки (КОЕ.) I, 24
- Компьютерная томография I, 71
- Кончаловского—Румпеля—Леде проба II, 160
- Костный мозг, гамма-сцинтиграфия I, 68
- — клеточный состав I, 44
- Кошачьей царапины болезнь I, 371
- Криоглобулинемия I, 290
- Криоглобулины I, 105
- Криоиммуноглобулины I, 105
- Кристмаса болезнь см. *Гемофилия В*
- Кристмаса (X) фактор I, 143
- Крисчена—Вебера синдром см. «Панникулит»
- Кроветворение плода I, 115
- регуляция I, 37
- шунтовое I, 32
- Кровотечение скрытое желудочно-кишечное, диагностика I, 67
- Кровоточивость имитационная II, 347
- невропатическая II, 346
- определение типов II, 181
- при гликогенозах II, 218
- тип ангиоматозный II, 183
- — — критерии диагностики II, 186
- — васкулитно-пурпурный II, 182
- — — критерии диагностики II, 186
- — гематомный II, 181
- — — критерии диагностики II, 184
- — петехиально-пятнистый II, 181
- — — критерии диагностики II, 184
- — синячковый см. *Кровоточивость, тип петехиально-пятнистый*
- — смешанный II, 182
- — — критерии диагностики II, 185
- формы неврогенные II, 346
- Кровь, показатели нормы I, 58
- Культуры гемопоэтических клеток в норме I, 60

- Ландинга болезнь I, 391
- Лейкемии кожи I, 201, 239
- Лейкемоидные реакции I, 368
- — лимфоцитарного типа I, 370
 - — миелоидные I, 368
 - — — нейтрофильные I, 369
 - — — промиелоцитарные I, 368
 - — — моноцитарно-макрофагальные I, 378
 - — — на рак I, 369
 - — — при ветряной оспе I, 370
 - — — иерсиниозе I, 377
 - — — остром иммунном гемолизе I, 369
 - — — псевдобластные I, 368
- Лейкоз (ы), классификация I, 181
- острый базофильноклеточный I, 209
 - — внекостно-мозговые поражения I, 196
 - — выделяемые морфологически и по клинической картине I, 183
 - — выздоровление I, 203
 - — гематологическая картина I, 191
 - — — и беременность I, 234
 - — — изменения хромосом I, 165
 - — — инфильтрация лейкемическая десен I, 201
 - — — — миокарда I, 201
 - — — — печени I, 200
 - — — классификация стадий I, 202
 - — — критерии диагностики отдельных форм I, 182
 - — — лейкемии кожи I, 201
 - — — лечение I, 222
 - — — лимфобластный I, 183, 217
 - — — — изменения хромосом I, 168
 - — — — и недифференцируемый взрослых, лечение I, 232
 - — — — — в рецидиве I, 233
 - — — — классификация FAB I, 185
 - — — — у детей, лечение I, 222, 233
 - — — макрофагальный I, 216, 272
 - — — мегакариобластный I, 183, 213
 - — — — лечение I, 230
 - — — миелобластный I, 183, 205
 - — — — лечение I, 230
 - — — миеломонобластный I, 183, 205
 - — — монобластный I, 210
 - — — — лечение I, 230
 - — — недифференцируемый I, 183
 - — — — у детей, лечение I, 222, 233
 - — — неклассифицируемый I, 221
 - — — — нелимфобластные вторичные I, 215
 - — — — классификация морфологическая и диагностические критерии I, 185
 - — — — лечение I, 226
 - — — — в рецидиве I, 231
 - — — — с невысоким процентом blastов в костном мозге, лечение I, 231
 - — — — перечень I, 187
 - — — — плазмобластный I, 183, 221
 - — — — поражение нервной системы I, 196
 - — — — почек I, 201
 - — — — яичек I, 201
 - — — — принципы диагностики общие I, 191
 - — — — промиелоцитарный I, 183, 207
 - — — — лечение I, 203
 - — — — ремиссия неполная I, 203
 - — — — полная I, 203
 - — — — рецидив I, 203
 - — — — стадия начальная I, 202
 - — — — развернутая I, 203
 - — — — терминальная I, 204
 - — — — форма малопроцентная I, 183, 214
 - — — — — лечение I, 231
 - — — — характеристика гистохимическая I, 183
 - — — — семейства I, 188—190
 - — — — тучноклеточный I, 268
 - — — — хронические, классификация I, 186
 - — — — макрофагальный I, 268
 - — — — мегакариоцитарный I, 266
 - — — — миелоидные — неидентифицируемые I, 267
 - — — — моноцитарный I, 263
 - — — — детей I, 265
 - — — — перечень I, 188
- Лейкозный пневмонит I, 201
- Лейкопения (и) I, 369, 417
- — — невинная I, 419
- Лейкоциты, гистохимические особенности I, 116
- Лейкоэритробластическое соотношение I, 50
- Леттерера—Сиве болезнь I, 381
- Леш-Найана синдром II, 46
- Лизосомы I, 17
- Лизис внутрений, исследование II, 175
- — плазмменный, индуцированный стрептокиназой, определение II, 175
 - — эуглобулиновый II, 174
- Лимфаденит ангиоиммунобластный I, 343

- иммунобластный I, 370
- — реактивный, отличие от лимфосарком I, 344
- поствакцинальный I, 371
- при болезни кошачьей царапины I, 371
- — ревматоидном артрите I, 371
- — системной красной волчанке I, 371
- Лимфаденопатия I, 423
- Лимфатические узлы, сцинтиграфия I, 69
- Лимфобласт I, 43
- Лимфогранулематоз I, 351
- дефект иммунный I, 361
- диагностика I, 361
- исследования цитогенетические I, 361
- классификация гистологическая I, 353
- — клиническая I, 359
- клиника I, 357
- лечение I, 363
- — лучевое I, 363
- течение I, 359
- химиотерапия I, 364
- — перечень программ I, 366
- этиология I, 352
- Ни Т- ни В-лимфоидные клетки I, 109
- Лимфокины I, 98
- Лимфолейкоз хронический II, 273
- — изменение хромосом I, 171
- — лечение, общие принципы I, 284
- — — отдельных форм I, 287
- — осложненный цитоллизом I, 280
- — протекающий с парапротеинемией I, 282
- — форма волосатоклеточная I, 282
- — — доброкачественная I, 279
- — — костно-мозговая I, 280
- — — опухольная I, 279
- — — прогрессирующая I, 279
- — — пролимфоцитарная I, 275, 281
- — — спленомагалическая I, 280
- — Т-форма I, 284
- Лимфома(ы) Беркитта, изменение хромосом I, 169
- кожи В-клеточная I, 335
- Леннерта I, 343
- макрофоликулярная Брилля—Симмерса I, 326
- неходжинские, классификация I, 318
- тонкой кишки средиземноморская I, 328
- Лимфопоз I, 42
- Лимфосаркома(ы) I, 317, 336
- атипично развивающиеся I, 341
- вариант гемолитический I, 341
- — гипертермически-токсический I, 341
- — отечный I, 342
- — псевдоиммунобластный I, 342
- гистологическая характеристика роста I, 320
- гранулоцитарная I, 347
- желудка I, 337
- иммунобластная I, 346
- кожи I, 338
- корня языка I, 339
- легкого I, 338
- лимфатических узлов периферических I, 337
- миндалины I, 339
- миокарда I, 339
- почек I, 340
- с высокой эозинофилией I, 346
- селезенки I, 338
- тимуса I, 337
- щитовидной железы I, 340
- яичка I, 341
- Лимфотоксин I, 98
- Лимфоцит(ы) I, 47, 93
- антигены тканевой совместимости I, 94
- Т-дифференцирующие I, 100
- В-лимфоциты I, 101
- антителопродуценты I, 106
- иммунологической памяти I, 109
- супрессоры I, 108
- цитотоксические I, 109
- Т-Лимфоциты I, 95
- антигенреактивные I, 96
- дифференцировка I, 101
- Лимфоцитоз инфекционный I, 370, 378
- Лимфоцитом(ы) I, 317
- гистологическая характеристика роста I, 320
- желудка I, 328
- клиническая картина I, 322
- кожи I, 329
- — В-клеточные I, 335
- конъюнктивы I, 328
- легких I, 328
- лимфатического узла I, 325
- миндалины I, 328, 340
- секретирующая I, 422
- селезенки I, 322
- Липофаги I, 48
- Лучевая болезнь острая I, 401
- — — диагностика I, 408

- — — клиническая картина I, 402
- — — лечение I, 408
- — — степени тяжести I, 404, 406
- — — хромосомные нарушения I, 408, 410

М

- Макроглобулина дефицит II, 322
- Макроглобулинемия Вальденстрема I, 301
- — дисфункция тромбоцитов II, 221
- Макрофаги I, 48, 83
- Маркиафавы—Микели болезнь II, 121
- Мастоцитоз см. *Лейкоз тучноклеточный*
- Мегакариоциты I, 49
- Метамиелоцит I, 47
- нейтрофильный I, 46
- эозинофильный I, 47
- Миелобласты I, 45
- Миелодисплазия остеомиелопэтичская см. *Миелоз сублейкемический*
- Миелодиспластические синдромы, классификация морфологическая и диагностические критерии I, 186
- Миелоидная спленомегалия см. *Миелоз сублейкемический*
- Миелоз сублейкемический I, 244
- Миелолейкоз хронический I, 234
- — — детей I, 239
- — — форма инфантильная II, 239
- — — — ювенильная II, 240
- — — изменения хромосом I, 164
- — — лечение I, 240
- — — форма без Ph'-хромосомы I, 240
- — — с филадельфийской хромосомой I, 235
- — — у лиц старше 60 лет II, 240
- М-миелома I, 308
- Миеломная болезнь I, 292
- — варианты иммунохимические I, 292
- — висцеральные поражения I, 297
- — лечение I, 301
- — нефропатия I, 297
- — параамилоидоз I, 297
- — синдром костно-мозговой I, 295
- Миелофиброз первичный см. *Миелоз сублейкемический*
- Миелоцит(ы) базофильный I, 47
- нейтрофильные I, 45
- эозинофильный I, 46
- Микросфероцитоз наследственный II, 46
- Микротромбоваскулит см. *Геморрагический васкулит*

- Митотический цикл I, 20
- Митохондрии I, 15
- Монобласт I, 48
- Монобластный криз I, 238
- Мононуклеоз инфекционный I, 371
- — — картина крови I, 375
- Моноцит(ы) I, 48, 83
- свойства I, 85
- Моноцитопоз I, 31
- Мюнхгаузена синдром см. *Кровоточивость имитационная*

Н

- Нейролейкемия I, 196
- профилактика при остром лимфобластном и недифференцируемом лейкозах у детей I, 225
- Нейтропения наследственная доброкачественная I, 414
- — постоянная I, 413
- периодическая I, 415
- Нейтрофил(ы) палочкоядерный I, 46
- функциональные особенности I, 78
- «Нейтрофил юный» I, 46
- Ниманна—Пика болезнь I, 391
- Нормоцит, 49

О

- Обмен железа I, 122
- Оксиметалон см. *Анаполон*
- Онкогены клеточные, активация при перестройке хромосом I, 170
- локализация в хромосомах человека I, 172
- Оседание эритроцитов ускоренное I, 426
- Остеобласты I, 44
- Остеодистрофия фиброзная Олбрайта I, 383
- Остеокласт I, 48
- Остеомиелосклероз I, 244, 246
- Опухолевая прогрессия гемобластозов, закономерности I, 160

П

- Панмиелоз I, 234, 244
- «Панникулит» I, 379
- Парапротеинемии доброкачественные I, 313
- неясного генеза I, 313
- Парапротеины см. *Иммуноглобулины моноклональные*

Пельгеровская аномалия лейкоцитов I, 415

Печень, исследование I, 70

Пиропойкилоцитоз наследственный II, 58

Плазменные компоненты калликреин-кининовой системы, дефицит II, 262

Плазминовая система I, 151

Плазминоген, определение индекса резерва II, 176

— экспресс-метод определения по эуглобулиновому лизису II, 175

Плазмобласт I, 48

Плазмолемма I, 7

Плазмоцит I, 48

Плазмоцитомы (ы) генерализованная см. *Миеломная болезнь*

— солитарные I, 307

Пластинчатый комплекс см. *Аппарат Гольджи*

Платидиам I, 354

Полицитемия истинная см. *Эритропения*

Порфирины, биосинтез I, 128

Порфирия (и) II, 148

— вариегатная II, 155

— врожденная см. *Уропорфирия эритропоэтическая* II, 150

— Гюнтера см. *Уропорфирия эритропоэтическая* II, 150

— классификация II, 149

— кожная поздняя см. *Урокопропорфирия*

— перемежающаяся острая II, 152

— печеночная II, 152

— эритропоэтические II, 151

Почки, исследование I, 71

Предлейкоз I, 194

Пролимфоцит I, 47

Промегакариоцит I, 50

Промиелоцит базофильный I, 47

— нейтрофильный I, 45

— эозинофильный I, 46

Промоноцит I, 48

Пронормоцит I, 49

Противосвертывающие механизмы I, 148

Протопорфирия эритропоэтическая II, 151

Протромбиновое время, определение по Квику II, 171

Псевдоэозинофилия I, 388

РТА-недостаточность II, 261

Пункция костного мозга I, 51

— лимфатических узлов I, 52

— печени I, 53

— селезенки I, 52

Пурпура тромбоцитическая тромбоцитопеническая II, 329, 330

Р

Рандю—Ослера болезнь II, 334

Реакции лейкомоидные см. *Лейкемоидные реакции*

Резистентность сосудов, методы определения II, 160

«Ретикулез керазиновый» см. *Гоше болезнь*

Ретикулоциты I, 122

Ретракция кровяного сгустка II, 165

Рибосомы I, 15

Роджерса синдром II, 46

Рустицкого—Калера болезнь см. *Миеломная болезнь*

С

Саркома гистиоцитарная см. *Саркома лимфатического узла монобластная*

— лимфатического узла лимфобластная, детский вариант I, 337

— — — монобластная I, 350

— макрофагальная I, 272, 350

— миелобластная I, 347

— монобластная I, 348, 349

— эритробластная I, 348, 349

Свертываемость крови, нарушения наследственные II, 230

Свертывание крови внутрисосудистое, методы выявления активации II, 179

— — методы исследования II, 168

— — механизм I, 143

— — проба одноступенчатая, стандартизованная по контакту и фосфолипидной активации II, 168

— — схема каскадно-комплексная I, 148

— — тромбозы при нарушении контактной фазы II, 324

Сезари болезнь I, 329

Селезенка, скинтиграфия I, 69

СИА-тест II, 344

Сидероз легочный изолированный II, 16

— — лечение II, 21

Синдром Вискотта—Олдрича II, 217

— гемолитико-уремический II, 132

— Гудпасчера II, 16

— Дайемонда—Блекфана II, 114

— Иммерслунд—Гресбека II, 41

- псевдовиллебрандовский II, 251
- Хержманского—Пудлака II, 211
- Чедиака—Хигаси I, 415; II, 211
- Элерса—Данло II, 218
- Система гемостаза I, 133
- Спленомегалия I, 420
- Спонтанный лизис сгустков крови, определение II, 174
- Станазолол II, 320
- Стволовые клетки I, 24
- Стюарта—Прауэра болезнь см. *Дефицит фактора X наследственный*
- Стюарта—Прауэра (X) фактор I, 143
- Т-супрессоры I, 99
- Сфингомиелиназы дефицит см. *Нимана—Пика болезнь*

Т

- Талассемия (и) II, 75
- лечение II, 83
- α -талассемии II, 75, 80
- β -талассемии II, 75
- гетерозиготная II, 79
- гомозиготная II, 78
- $\beta\delta$ -Талассемия II, 81
- Тандасир болезнь I, 391
- Таратынова болезнь см. *Эозинофильная гранулема*
- ТАР-синдром II, 211
- Телеангиэктазия геморрагическая наследственная II, 334
- с болезнью Виллебранда и скелетными аномалиями см. *Квика синдром*
- Тест аутокоагуляционный II, 169
- генерации тромбопластина по Биггс—Дугласу—Макфарлану II, 171
- Тиклопидин II, 305, 311
- Транскобаламина II дефицит наследственный II, 42
- Трансферрин I, 123
- Трепанобиопсия I, 54
- Тромбастения Гланцманна II, 203
- Тромбиновое время II, 166
- Тромбогеморрагический синдром II, 290
- Тромбодистрофия макроцитарная Бернара—Сулье см. *Тромбоцитодистрофия геморрагическая*
- Тромбофилия (и) гематогенные II, 311
- при наследственных аномалиях фибриногена II, 322
- связанные с дефицитом антитромбина III II, 313
- — — генетически обусловленные II, 313

- с преимущественной дисфункцией тромбоцитов II, 328
- Тромбофилические состояния и нарушения фибринолиза II, 325
- Тромбоциты I, 50
- влияние на свертывание крови и фибринолиз I, 141
- исследование агрегации спонтанной в кровотоке II, 164
- — агрегационной функции II, 163
- — адгезивности II, 163
- — электронно-микроскопическое II, 162
- определение размера II, 161
- подсчет II, 161
- — плотных гранул в плазме II, 164
- продолжительность жизни I, 68; II, 165
- — сложные дисфункции, сочетающиеся с другими наследственными аномалиями II, 217
- тест, выявляющий готовность к формированию тромба II, 166
- функция адгезивно-агрегационная I, 135
- — ангиотрофическая I, 135
- Тромбоцитодистрофия геморрагическая II, 213
- Тромбоцитоз реактивный I, 267
- Тромбоцитопатии II, 201
- дизагрегационные наследственные II, 203
- — — недостаточного пула накопления или хранения II, 209
- — — формы без альбинизма II, 210
- — — — с альбинизмом II, 211
- — — парциальные без нарушения «реакции освобождения» II, 205
- — — с нарушением АДФ- и тромбоин-агрегации II, 206
- — — — коллаген-агрегации II, 225
- классификация по Баркагану II, 201
- лечение II, 225
- при ДВС-синдроме II, 222
- — гипотиреозе II, 223
- — заболеваниях печени II, 222
- — лейкозах II, 219
- — мезенхимальных дисплазиях II, 219
- — миеломной болезни II, 221
- — миелопролиферативных заболеваниях II, 220
- — уремии II, 222
- приобретенные II, 219

- связанные с лекарственным и токсическим воздействием II, 223
- с дефицитом фактора 3 II, 216
- — нарушением адгезивности и ристоцетин-агрегации тромбоцитов II, 212
- симптоматические см. *Тромбоцитопатии приобретенные*
- Тромбоцитопения (и) I, 369; II, 189
- аутоиммунные II, 190
- — у беременных II, 197
- гаптеновые II, 200
- гетероиммунные II, 200
- — вызванные вирусной инфекцией II, 200
- неонатальная изоиммунная антигеноконфликтная II, 199
- — трансиммунная II, 199
- Тромбоцитопеническая пурпура при тиреотоксикозе II, 198
- Тучная клетка I, 28
- — тканевая I, 47

У

- Урокопропорфирия II, 156
- Уропорфирия эритропоэтическая II, 150

Ф

- Фагоцитоз I, 84
- Фактор(ы) Бернса—Лайна II, 329
- Виллебранда II, 343
- К-витаминзависимые, дефицит II, 278
- — — при дисбактериозе кишечном II, 281
- — — — механической желтухе II, 282
- — — — энтеропатиях II, 281
- протромбинового комплекса, дифференциальная диагностика дефицита II, 269
- свертывания крови, дефицит см. *Дефицит факторов*
- — — номенклатура международная I, 143
- — — плазменные, содержание в крови II, 170
- XIII II, 167
- Ферритин I, 123, 126
- Фетальный гемоглобин, персистирование наследственное II, 83
- Фибриноген, аномалии приобретенные II, 324
- — — определение в плазме II, 166

- Фибринолиз, методы выявления активации II, 179
- — — определение по Бидвелл—Андреенку II, 174
- — — продуктов II, 176
- функциональное исследование сосудистой активации II, 175
- Фибринолитическая система I, 151
- — — методы исследования II, 174
- Фибринстабилизирующий фактор, определение II, 167
- Фибробласты I, 44
- Филатова—Пфейфера болезнь см. *Инфекционный мононуклеоз*
- Фитцджеральда дефект II, 263, 324
- фактор I, 143
- Флетчера дефект II, 263, 324
- фактор I, 143
- Фложак дефект II, 263

Х

- Хагемана дефект II, 261, 324
- (XII) фактор I, 143
- Т-хелперы I, 97
- Хенда—Шюллера—Крисчена болезнь I, 381
- Хержманского—Пудлака синдром II, 211
- Хлорома I, 348
- Хроматин ядра клетки I, 7

Ц

- Цис-платина I, 351
- Цитоплазма I, 13
- Цитостатическая болезнь I, 392
- — картина крови I, 392
- — клиника I, 392
- — лечение компонентами крови I, 398
- — — инфекционных осложнений I, 396
- — — энтеропатия некротическая I, 394
- Цитостатические препараты и их комбинации I, 223

Ч

- Чедиака—Хигаси синдром I, 415; II, 211

Ш

- Шенлейна—Геноха болезнь см. *Геморрагический васкулит*
- Шок гемокоагуляционный II, 296
- Шульмана синдром I, 386

- Эллиптоцитоз наследственный II, 55
 Эндокардит фибропластический пристеночный Леффлера I, 387
 Эндоплазматическая сеть I, 16
 Энтеропатия некротическая при агранулоцитозе I, 412
 — — — цитостатической болезни I, 394
 Эозинофил(ы) I, 90
 — палочкоядерный I, 47
 — сегментоядерный I, 47
 Эозинофилия (и) крови большие I, 383
 — «легочная» I, 385
 — органические I, 385
 — плевральная I, 385
 — при бронхиальной астме I, 385
 — — иммунодефицитных синдромах I, 384
 — — опухолях I, 384
 — — паразитозах I, 385
 — — паразитозах I, 383
 — — пневмоцистной инфекции I, 385
 — — поражении кожи I, 386
 — — — миокарда изолированном I, 386
 — — ревматизме I, 385
 — — ревматоидном артрите I, 385
 — — синдроме Вискотта—Олдрича I, 385
 — — узелковом периартериите I, 385

- «Эозинофилия тропическая» I, 384
 Эозинофильная гриппулема I, 381, 382
 Эозинофильный лимфоцитарный лейкоцитоз I, 386
 — фасциит I, 386
 Эритремия I, 252
 Эритробласт I, 49
 Эритрокариоцит(ы) I, 11
 Эритромиелоз I, 183
 — острый I, 211
 — — лечение I, 231
 — хронический I, 262
 Эритропоэз, интенсивность I, 67
 — регуляция I, 38
 Эритроцитоз(ы) вторичные абсолютные I, 257
 — — относительные I, 257
 — первичный I, 258
 Эритроциты, деструкция в норме I, 131
 — оседание ускоренное I, 426
 — продолжительность жизни I, 66
 — размеры I, 119
 — секвестрация I, 67
 — циркулирующие, определение массы I, 66
 «Эрленмейеровской колбы» симптом I, 239
 Эуглобулиновый литис II, 174
 — — способ Коваржика Пулука II, 174

Я

Ядро I, 7

СОДЕРЖАНИЕ

Анемии. Л. И. Идельсон	3
Определение понятия. А. И. Воробьев	3
Острая постгеморрагическая анемия. Л. И. Идельсон	3
Железодефицитные анемии	5
Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов	22
Наследственные анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов	22
Приобретенные анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов	27
Анемия, связанная со свинцовым отравлением	27
Анемия, связанная с повышенным потреблением витамина В ₆	30
Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК, — мегалобластные анемии	31
Анемии, обусловленные дефицитом витамина В ₁₂ (пернициозные анемии)	31
Наследственные формы витамин В ₁₂ -дефицитной анемии, проявляющейся с детства	40
Анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты	42
Анемии, связанные с наследственным нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе пуриновых или пиримидиновых оснований	45
Гемолитические анемии	46
Наследственные гемолитические анемии	46
Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов	46
Наследственный микросфероцитоз	46
Наследственный эллиптоцитоз	55
Наследственный стоматоцитоз	57
Наследственный пиропойкилоцитоз	58
Гемолитическая анемия, связанная с наследственным отсутствием Rh-антигенов (болезнь Rh _{null})	59
Гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры липидов	59
Наследственная абетаполипротеинемия (наследственный акантоцитоз)	59
Наследственный дефицит активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы	60
Наследственная гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом, связанная с нарушением состава жирных кислот и признаками комплементчувствительности эритроцитов	61
Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов	61
Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов	67
Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности пируваткиназы эритроцитов	73
Талассемии	75
Анемии, связанные с нарушением структуры цепей глобина	85
Анемии, обусловленные носительством гемоглобина, изменяющего структуру в условиях гипоксии	86
Серповидноклеточная анемия	86
Анемии, обусловленные носительством аномальных стабильных гемоглобинов	89

Анемии, обусловленные носительством аномальных нестабильных гемоглобинов	90
Приобретенные гемолитические анемии	93
Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител (иммунные гемолитические анемии)	93
Аутоиммунные гемолитические анемии	94
Аутоиммунные гемолитические анемии против антигенов эритроцитов периферической крови	97
Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами	97
Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолитинами	100
Аутоиммунная гемолитическая анемия с полными холодовыми агглютинидами	100
Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия	101
Серологическая диагностика	102
Лечение	106
Парциальная красноклеточная аплазия (аутоиммунная гемолитическая анемия с антителами к эритрокариоцитам костного мозга)	111
Гемолитическая болезнь плода и новорожденного	115
Болезнь Маркиафавы—Микели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)	121
Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов	129
Механический гемолиз при протезировании сосудов или клапанов сердца	129
Маршевая гемоглобинурия	131
Гемолитико-уремический синдром	132
Гемолитическая анемия, связанная с дефицитом витамина Е	133
Анемия у космонавтов	134
Апластическая анемия	135
Конституциональная апластическая анемия (анемия Фанкони)	139
Анемии, связанные с нарушением процесса деления эритрокариоцитов	143
Наследственные дизэритропоэтические анемии	143
Приобретенная дизэритропоэтическая анемия	146
Порфирии	148
Эритропоэтические порфирии	150
Эритропоэтическая уropopфия	150
Эритропоэтическая протопорфирия	151
Эритропоэтическая копропорфирия	152
Печеночные порфирии	152
Острая перемежающаяся порфирия	152
Наследственная копропорфирия	153
Вариегатная порфирия	153
Урокопропорфирия (поздняя кожная порфирия)	156
Патология гемостаза. З. С. Баркаган	160
Общая методология диагностики нарушений гемостаза	160
Основные методики и их клиническое толкование	160
Тесты, характеризующие тромбоцитарно-сосудистый гемостаз	160
Методы исследования коагуляционного гемостаза	160
Методы исследования внутреннего механизма свертывания	168
Методы исследования внешнего механизма свертывания	171
Исследование противосвертывающих механизмов	172
Методы исследования фибринолитической системы крови	172
Методы выявления активации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза	175
Методы выявления активации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза	175
Контроль за антитромботической терапией	175
Инструментальное исследование системы гемостаза	178
Выбор тестов и логика диагностического процесса	179
Клинические ориентиры и цели исследования	180

Тромбоцитопении. Л. И. Идельсон	189
Идиопатические, аутоиммунные тромбоцитопении	190
Изоиммунная неонатальная антигеноконфликтная тромбоцитопения	199
Трансиммунная неонатальная тромбоцитопения, связанная с проникновением материнских аутоантител	199
Гетероиммунные тромбоцитопении	200
Тромбоцитопатии. З. С. Баркаган	201
Наследственные дизагрегационные тромбоцитопатии без нарушения реакции освобождения	203
Развернутые формы без существенного нарушения реакции освобождения	203
Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии без нарушения реакции освобождения	205
Дизагрегационные тромбоцитопатии с нарушением реакции освобождения	207
Болезни и синдромы недостаточного пула накопления или хранения	209
Тромбоцитопатии с преимущественным нарушением адгезивности и ристочетин-агрегации тромбоцитов	212
Наследственные формы плазменного генеза (болезнь Виллебранда)	212
Наследственные формы тромбоцитарного генеза (макроцитарная тромбоцитрофия Бернара—Сулъе)	213
Тромбоцитопатии с дефицитом и снижением доступности фактора 3 (без существенного нарушения адгезии и агрегации пластинок)	216
Сложные дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими врожденными и наследственными аномалиями	217
Синдром Вискотта—Олдрича	217
Синдром Элерса—Данлоса	218
Врожденные пороки сердца	218
Гликогенозы	218
Синдром Дауна	219
Мезенхимальные дисплазии	219
Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии	219
Лечение тромбоцитопатий	225
Нарушение коагуляционного гемостаза	228
Наследственные нарушения свертываемости крови	228
Гемофилия А	229
Аутосомные формы дефицита фактора VIII. Женская гемофилия	249
Болезнь Виллебранда	251
Гемофилия В (болезнь Кристмаса)	256
Гемофилия В-лейден	259
Дефицит фактора XI (РТА-недостаточность, гемофилия С)	259
Дефицит фактора XII (дефект Хагемана)	261
Дефицит плазменных компонентов калликреин-кининовой системы	262
Дефицит фактора VII (наследственная гипопроконвертинемия)	264
Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта—Прауэра)	266
Дефицит фактора V	267
Дефицит фактора II	270
Дефицит фактора I и дисфибриногенемии	271
Дефицит фактора XIII	272
Приобретенные геморрагические коагулопатии	275
Дефицит К-витаминзависимых факторов	278
Геморрагическая болезнь новорожденных	280
Энтеропатии и кишечный дисбактериоз	281
Механическая желтуха	282
Геморрагический синдром, обусловленный антикоагулянтами непрямого действия	283
Геморрагический синдром, обусловленный гепарином	284
Нарушения гемостаза при лечении препаратами фибринолитического и дефибринирующего действия	287
Коагулопатии, связанные с действием антител к факторам свертывания и патологических антикоагулянтов	287

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, тромбогеморрагический синдром)	290
Гематогенные тромбофилии	311
Тромбофилии, связанные с дефицитом антитромбина III	312
Генетически обусловленные (первичные) формы	312
Вторичный (симптоматический) дефицит антитромбина III	320
Дефицит α_2 -макроглобулина	322
Тромбофилии, обусловленные дефицитом, аномалиями или ингибированием факторов свертывания	322
Тромбофилии при наследственных аномалиях фибриногена	324
Приобретенные аномалии фибриногена	324
Тромбозы при нарушениях контактной фазы свертывания крови	325
Тромбофилические состояния и нарушения фибринолиза	328
Тромбофилии с преимущественной дисфункцией тромбоцитов	330
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц)	330
Нарушения гемостаза сосудистого и смешанного генеза	334
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю- Ослера)	334
Комплексные нарушения гемостаза при мезенхимальных дисплазиях	337
Гемангиомы	338
Геморрагический васкулит (геморрагический иммунный микротромбова- скулит, болезнь Шенлейна — Геноха)	339
Неврогенные формы кровоточивости	346
Список литературы	349
Предметный указатель	353