

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

«Утверждаю»

---

зав. кафедрой  
патологии,  
клинической патологии  
д.м.н., профессор  
Л.Н. Рогова

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

Для студентов

по теме: Патогенетическое обоснование диагностических критериев  
нарушения гемостаза дисциплины «Патология, клиническая  
патология»  
по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия»

Разработчик:  
Рогова Л.Н. Поветкина В.Н.  
Замечник Т.В., Шестернина Н.В., Панкова Г.В.

ВОЛГОГРАД  
2016

## МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

для студентов по проведению практического занятия семинарского типа дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» для специальностей «Лечебное дело», «Педиатрия» по теме: «Патогенетическое обоснование диагностических критериев нарушения гемостаза»

Составители: Рогова Л.Н., Поветкина В.Н., Замечник Т.В., Шестернина Н.В., Панкова Г.В.

Методические рекомендации для студентов составлены в соответствии с учебным планом, государственным стандартом, рабочей программой и требованиями к минимуму содержания и базовому уровню подготовки по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия».

Пособие рассмотрено и одобрено  
на заседании кафедры патологической физиологии  
«29 \_\_\_\_» \_августа\_\_2016\_\_г. Протокол № 1

Методическое пособие  
к разделу «Клиническая патофизиология»  
«Патогенетическое обоснование диагностических критериев  
нарушения гемостаза».

Цель занятия: изучить и осмыслить причины и механизмы развития геморрагического и претромботического синдромов, патогенетически обосновать диагностические критерии нарушения гемостаза.

В результате освоения темы «Патогенетическое обоснование диагностических критериев нарушения гемостаза» у обучающегося должны быть сформированы следующие общепрофессиональные компетенции (ОПК):

ОПК9-обладать способностью к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач;

План выполнения работы:

Часть 1-(2 часа)

Контактная работа обучающегося с преподавателем на занятии семинарского типа.

1.Общий инструктаж по теме занятия и по работе с методическими указаниями.

2.Контроль уровня усвоения теоретического материала (собеседование по контрольным вопросам).

Вопросы для обсуждения

- 1. Механизмы гемостаза и антигемостаза.
- 2. Понятие о тромбофилическом, геморрагическом и тромбогеморрагическом синдромах.
- 3. Понятие о первичном и вторичном гемостазе, его нарушении, клинических проявлениях (петехии, экхимозы, пурпура, гематома и др.) и механизме их развития.
- 4. Лабораторные показатели функционального состояния систем гемостаза и антигемостаза в практической гематологии, их патогенетическая интерпретация.
- 5. Вазопатии. Этиология и патогенез болезни Шенляйн-Геноха Лабораторные показатели.
- 6. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Наследственная

дисфункция тромбоцитов, этиопатогенез болезни фон Виллебранда, тромбастении Гланцманна и эссенциальная атромбии. Лабораторно-клинические показатели.

- 7. Приобретенные дефекты функций тромбоцитов, их механизм развития.
- 8. Механизмы возникновения разных вариантов коагулопатии (тромбопластинопатии, тромбинопатии, фибринопатии).
- 9. Этиология и патогенез ДВС-синдрома, критерии развития.
- 10. Тромбофилический синдром и его диагностика.

1. Кровь обладает механизмами, препятствующими её потере. Совокупность механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения, называется системой *гемостаза*. Антигемостаз - комплекс механизмов, обеспечивающих несмачиваемость интактной сосудистой стенки и жидкое состояние крови в нормальных сосудах, а также локальный характер и обратимость тромбоза.

Принято выделять три основных звена гемостаза. Это:

1) *сосудистое звено* или гемостатические механизмы сосудистой стенки, призванные осуществить спазм поврежденного сосуда и запустить тромбообразование и свёртывание. Отслойка эндотелия и заполнение «эндотелиального кармана» тромбоцитами и лейкоцитами, предотвращающими просачивание крови за пределы сосудистого русла.

2) *клеточное (тромбоцитарно-лейкоцитарное) звено*, главная задача которого формирование белого тромба (англ.; platelet plug). Тромбоциты — важный и сложный компонент системы гемостаза. Они имеют «периферическую зону», состоящую из наружного гликокаликса, плазматической мембраны и открытой каналикулярной системы. Вглубь от периферической зоны располагается «золь-гель зона», состоящая из микротрубочек, микрофиламентов, плотной тубулярной системы, а также тромбостенина, контрактильного белка кровяных пластинок. Тромбоциты усиливают агрегацию и делают ее необратимой. Роль тромбоцитов больше, чем участие их в образовании белого тромба. Они обеспечивают ретракцию красного тромба за счет фибринстабилизирующего фактора XIII. Они стимулируют пролиферацию клеток сосудистого русла. Гранулы тромбоцитов включают факторы роста, антикоагулянтные белки типа протеин S и антитромбин XIII. Тромбоциты включают факторы гемостаза:

V-ый, фосфолиппротеин (тромбопластин), антигепариновый фактор, фибриноген и др.

**3) фибриновое звено** — то есть, собственно, система свёртывания, занятая продукцией фибрина и необходимая для получения красных и смешанных тромбов. Данное звено, представлено кальций-зависимыми, сериновыми протеиназами и рецепторными пептидами, осуществляющими ступенчатый протеолиз, а также их регуляторами.

Система коагуляционных белков сфокусирована на трех ключевых последовательных реакциях:

- **формирование активного фактора Ха,**
- **формирование тромбина,**
- **формирование фибрина.**

Контактная активация первой фазы приводит к инициации первой ключевой реакции, генерации фактора Ха. Активация XII фактора, помимо прочего, обуславливает запуск сторожевой *полисистемы плазмы*, включая кининовую систему, фибринолиз и систему комплемента.

Фермент *тромбин*, образуемый в ходе второй ключевой реакции, важнейший медиатор воспаления, активатор репарации и вазоконстриктор, ответственен за формирование фибрина из его предшественника фибриногена.

**Все три звена гемостаза запускаются в момент повреждения сосуда одновременно. Главным пусковым механизмом, по крайней мере, для клеточного и фибринового звена, служит контакт крови с повреждённой стенкой сосуда или иными отрицательно заряженными полимерными молекулами и поверхностями.**

• Три звена антигемостаза включают:

а) тромборезистентность сосудистой стенки, такие как гепарин и антитромбин III, тромбомодулин, протеин С, плазминоген, простациклин, активатор плазмина, урокиназу, оксид азота и др.

б) *антитромботические факторы и ко факторы тромбоцитов.*

Данное звено антигемостаза включает активатор тканевого плазминогена, протеин S, кроме того, тромбоциты накапливают антитромбин III и связывают тромбин и тромбомодулин, что позволяет активировать противосвёртывающий белок С. В них имеется ингибитор пути тканевого фактора. Своими активаторами фибринолиза располагают и лейкоциты (см. т. 1, с. 254) ~ это так называемый клеточный фибринолиз. Лейкоциты и макрофаги привлекаются к месту тромбообразования хемокинами, образуемыми при гемостазе и

антигемостазе, например — продуктами деградации фибрина и кининами;

- мощнейшим участником антигемостаза служит его *плазменное звено*.

Плазма обладает *растворимыми* ингибиторами коагуляции и активаторами фибринолиза. Система *плазменных факторов фибринолиза*, ли-зирующая и фибриноген, и фибрин, работает в тесном взаимодействии с *плазменными ингибиторами серино-вых протеаз*.

Внутренний путь зависит от активации белков контактной фазы коагуляции и «стартует» одновременно с запуском свёртывания и кининовой системы. Комплекс из активного фактора Хагемана и XI фактора, а также высокомолекулярного кининогена и калликреина запускают продукцию пламина. Наиболее мощный внешний путь зависит от белка tPA — тканевого серин-протеазного ультракороткоживущего активатора пламиногена, производимого эндотелием, мезотелием, макрофагами и ме-гакариоцитами. Данный стимулятор образования пламина циркулирует в неактивной, связанной с ингибитором И АП-1 форме (время полусуществования — около 4 мин.). Активированный протеин С снимает инги-бирование ИАП-1 с tPA. Целый ряд биорегуляторов (тромбин, ТОРВ, тромбоцитарные ростовые факторы, ИЛ-1, ФНОа, ИФР, глюкокортико-иды и бактериальные ЛПС) способствуют тормозному действию ИАП-1 на tPA, ослабляя фибринолиз.

2. Нарушение соотношений антигемостаза и гемостаза ведет к трём главным синдромам: *тромбофилитическому, геморрагическому и тромбозе-моррагическому*.

Стойкое преобладание гемостаза над антигемостазом приводит к *тром-бофилитическому* синдрому, то есть обильному и частому избыточному формированию тромбов и сгустков. Тромбозы артериальных сосудов вызывают ишемические, а венозных - застойные осложнения. Примерами могут служить инфаркты и инсульты. Очень распространенными проявлениями тромбофилитического синдрома являются тромбозы и флеботромбоз вен нижних конечностей, а также тромбозы лёгочной артерии.

Тромбофилитический синдром — актуальнейшая проблема медицины, особенно — гериатрии, так как равновесие гемостаза и антигемостаза с возрастом смещается в сторону преобладания первого. Это важная причина смертности, в том числе — устранимой летальности.

Стойкая недостаточность гемостаза, по отношению к антигемостазу, проявляется в *геморрагическом* синдроме, склонности к кровотечениям. При вазо-патиях и тромбоцитопатиях кровотечения носят капиллярный

характер и обуславливают различные синдромы, сопровождаемые таким характерным симптомом, как геморрагическая сыпь. При коагулопатиях, особенно, вызванных дефицитом *Vin*, IX, XI факторов свёртывания, преобладает гематомный тип кровоточивости и опасность исходит от некапиллярных кровотечений, приводящих к образованию кровоизлияний в ткани и полости организма. Возможны и смешанные варианты кровоточивости (например, при болезни фон Виллебранда и фибринопатических коагулопатиях).

*Геморрагический синдром* может быть у пациента любого возраста. Но наиболее актуальна эта проблема в педиатрии, так как значительное количество наследственных и приобретенных геморрагических заболеваний имеет раннее проявление.

Утрата локальности гемостатических и антигемостатических процессов, основанной на их равновесии, может привести к циклическому волнообразному (фазовому) преобладанию то одного, то другого из этих процессов в регионарных сосудах или даже во всей кровеносной системе. Такая картина системных колебаний наблюдается при *тромбогеморрагическом* синдроме. При системном тромбо- и сгусткообразовании в венах развивается ДВС-синдром или диссеминированное внутрисосудистое свёртывание-тромбообразование. Если распространённый характер приобретает артериальный тромбоз, то наблюдаются *тромботическая тромбоцитопеническая пурпура* с симптомами гемолиза и ишемии, преимущественно, в церебральных артериокапиллярных сосудах или *гемолитико-уремический синдром*, когда те же симптомы преобладают в ренальных сосудах. ДВС-синдром — актуальная проблема хирургии, акушерства и гинекологии, а также медицины экстремальных состояний.

Помимо остановки кровотечения, к проблемам гемостаза сегодня относят и смежные феномены;

- регуляцию транскапиллярного обмена (резистентности и проницаемости сосудистой стенки);
- течение репаративных процессов в сосудах и вокруг них;

поддержание жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови.

Те или иные элементы этой сложной системы могут нарушаться по отдельности, создавая необходимость в дифференциальной диагностике *вазопатий, тромбоцитопатий* и *коагулопатий* ~ то есть первичных расстройств сосудистого, тромбоцитарного и фибринового звеньев гемостаза.

В клинической патофизиологии принято выделять *первичный* и

*вторичный гемостаз*, хотя ясно, что в нормальных условиях при повреждении мелких и крупных сосудов всегда происходит и образование белого тромба, и последующее свертывание крови, и, таким образом, градация эта условна.

3. *Первичный гемостаз* — по механизмам сосудисто-тромбоцитарный, под ним понимается остановка кровотечения из мелких сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм. При нарушении этого процесса преобладают капиллярные кровотечения.

- *Вторичный гемостаз*-это борьба с кровопотерей приводит к повреждению более крупных артериальных и венозных сосудов, диаметр которых превышает 100 мкм. Всего в осуществлении важную роль играют все звенья системы, особенно - фибриновое.

При нарушении вторичного гемостаза развивается гематомный тип кровоточивости.

При дифференциальной диагностике вышеназванных синдромов учитывается ряд важных клинических и лабораторных признаков, к характеристике которых можно перейти, напомнив основные механизмы гемостаза и антигемостаза. Как и в любом разделе патологии анамнез — половина диагноза.

**Физикальное обследование** в гемостазиологии очень информативно. При геморрагическом синдроме, как правило, могут обнаруживаться

А) **Петехии**-сыпь в виде красных пятен, диаметром до 3 мм, которые могут находиться на коже и слизистых оболочках. Эти пятна возникают при диапедезе эритроцитов через микрососуды повышенной порозности или при патологии тромбоцитов, которые не обеспечивают сосуды сигналами, необходимыми для адекватной регенерации - факторами роста. В любом случае, петехии - результат микрокровоизлияний при капиллярных кровотечениях, свидетельство недостаточности первичного гемостаза, то есть нарушений работы сосудистого и тромбоцитарно-лейкоцитарного звеньев и формирования белого тромба. Петехии не бледнеют при нажатии.

Б) **Экхимоз** (русское «синяк»)- многоцветное не возвышающееся пятно на коже, над внутрикожным или подкожным кровоизлиянием. Может быть результатом травмы сосудистой стенки, а при рецидивирующем системном появлении — свидетельством нарушения ее функции или патологии тромбоцитов, причём — как наследственной, так и ■приобретенной.



**В) Пурпура** - множественные петехии и экхимозы диаметром до 1 см. Возникает в результате слияния петехии. Характерна для патологии сосудистого и/или тромбоцитарного звеньев гемостаза.

**Г) Гематома** - масса крови, замкнутая в тканях, например — под кожей или между мышцами. Иногда кровь пропитывает (инфильтрирует) ткани диффузно, не образуя сплошной массы, что обозначается термином *суфффузия*. Кожа над инфильтратом выступает и меняет цвет на синеватый, позже - по мере формирования биливердина и билирубина - окрашивается в тона зеленовато-жёлтой гаммы. Гематома — проявление некапиллярных кровотечений, связанных с нарушением целостности более крупных сосудов. Это симптом гематомного типа кровоточивости, который бывает при коагулопатиях.

**Д) Гемартроз** — кровоизлияние в сустав с образованием гематомы в его

полости. Бывает при недостаточности вторичного гемостаза, в частности, наиболее типичен для пациентов с коагулопатиями, такими как: дефекты факторов свертывания: VIII (гемофилия А), IX (гемофилия В), XI (гемофилия С) или дефицитом факторов V, X, П. Повторные гемартрозы осложняются артритом и контрактурами суставов.

**Гематоптоэ (гемоптоэ)** — кровохарканье. Может быть результатом местных деструктивных процессов в лёгких (туберкулёз), тромбоэмболии лёгочной артерии и инфаркта лёгких, а также вазопатий (*синдром Гудпасчера*).

**Гематурия** — наличие крови в моче (не путать с гемоглобинурией и ге-мосидеринурией, при которых в моче нет эритроцитов). Часто встречается при выраженных коагулопатиях (гемофилии А и В, *болезни Виллебранда* и тяжелом дефиците витамина К), может быть при критической тромбоцитопении, но сопровождается и местными уронефрологическими расстройствами.

**Эпистаксис** — носовое кровотечение. Носовые кровотечения могут быть вторичным явлением при выраженном снижении функции или количества тромбоцитов или при значительных дефектах стенки сосудов, а также при сочетанных гемостазопатиях (например, при болезни Вилленбранда). Иногда эпистаксис возникает в результате местного расширения и травматизации венозных сплетений назальной полости.

**Телеангиэктазии** — микрорасширения сосудов, обуславливающие появление исчезающих, в отличие от петехий, при надавливании красных пятен типа «сосудистых звёздочек». Наблюдаются при некоторых вазопатиях. Могут служить ловушками тромбоцитов.

**Гемангиомы** — доброкачественные опухоли из мезенхи-мальных сосудистых клеток. Содержат телеангиэктазии. Изменения сосудов могут носить системный характер {астазия-абазия-телеангиэктазия, болезнь Рендю-Ослера) или иметь гигантские размеры {синдром Казабаха-Мерритта). Некоторые другие клинически важные понятия, характеризующие симптомы кровоточивости, читатель найдет в т. 1 данного издания, с. 234.

4. Хотя предварительное заключение о заинтересованности сосудистого, клеточного или фибринового звена гемостаза можно сделать, исходя из анамнеза и физикальных данных, точная диагностика производится с использованием лабораторных проб. Ниже представлен список важнейших лабораторных показателей, на основании которых судят о состоянии систем гемостаза и антигемостаза в практической гематологии:

осмотр мазка периферической крови под микроскопом;

подсчет количества тромбоцитов (в норме- 150-400 Г/л);

определение in vivo времени капиллярного кровотечения пальцевой, либо ушной уколочной пробой Дьюка (или, что аналогично - длительности кровотечения по Айви). В норме у взрослого человека время кровотечения при пробе Дьюка - от 2 до 4,5 мин, при пробе Айви - до 9 мин.

эндотелиальные пробы - подсчёт числа петехий на участке кожи стандартной площади после дозированного по времени и силе механического (предпочтительно вакуумного воздействия) имеются фазные модификации этого теста, положительный характер свидетельствует о недостаточности первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза;

измерение in vitro протромбинового времени (ПВ)- синоним: тест Квика, в норме составляет 10-14 сек; измерение in vitro активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), в норме составляющего 25-38 сек;

определение in vitro тромбинового времени (ТВ), составляющего в норме 11-18 сек;

измерение содержания фибриногена плазмы, которое в норме находится в интервале 2,0-4,0 г/л; определение содержания продуктов деградации фибриногена (ПДФ) в плазме. Норма при определении фрагментов D и E тест-системой Thrombo-Welco составляет до 10 мкг/мл, при определении D-димера - до 0,5 мкг/мл; определение ретракции кровяного сгустка, измеряемой полуколичественно, по степеням. При нормальной рет-рагирующей функции и количестве тромбоцитов степень ретракции от I до VI, нулевая степень -

отсутствиеретракции, а 1-11- недостаточная

ретракция;

**агрегометрический анализ тромбоцитов** проводится in vitro с обогащенной аутологичными тромбоцитами плазмой пациента, путём серийных проб с провокацией агрегации кровяных пластинок различными агентами действующими через те или иные поверхностные рецепторы тромбоцитов.

**Применяется для дифференциальной диагностики тромбоцитопатий;**

Ниже представлены более подробные сведения о клинико-патофизиологической оценке данных этих проб.

**Осмотр мазка периферической крови** даёт важную предварительную информацию о тромбоцитах. В окрашенном мазке видны гроздьевидные группы напоминающих красноватые гранулы тромбоцитов, диаметром около 2 мм каждый. Частота их встречаемости - приблизительно, 1 группа на каждые 20-25 эритроцитов. При их отсутствии можно заподозрить тромбоцитопению. Обнаружение небольшого числа крупных тромбоцитов, одновременно с каскообразными шистоцитами может свидетельствовать об усилении элиминации кровяных пластинок вследствие гиперспленизма (в случае тромбоцитопении), или о гиперпролиферации клеток мегакариоцитарного ряда с выходом в кровь избытка молодых, относительно крупных тромбоцитов из костного мозга. Это предполагает также наличие микроангиопатической гемолитической анемии, что имеет место при, в частности, при некоторых формах ДВС-синдрома.

Наличие значительного количества крупных тромбоцитов указывает на ускорение их жизненного цикла, что бывает при иммунной тромбоцитопении или при разрушении тромбоцитов об искусственные сердечные и сосудистые протезы. Если имеются *аномалия Мей-Хегглина* или *синдром Бернара-Сулъе* - бросается в глаза гигантский характер тромбоцитов при их малом количестве. В норме до 5% тромбоцитов - своего рода *тромбоцитар-ные ретикулоциты*, имеющие крупные размеры и располагающие рибосомной РНК - *substantia reticulofiiamentosa*. При гиперпролиферативных тромбо-цитопениях, например - *болезни Верльгофа* их количество бывает гораздо больше - до 50%.

При *синдроме серых тромбоцитов* цвет кровяных пластинок, лишённых а-гранул - бледно-голубой.

Наличие лейкозных бластов, одновременно с присутствием тромбоцитопении в периферической крови, указывает на костно-мозговую недостаточность тромбопоэза, связанную с острым лейкозом.

Однако, при большинстве функциональных нарушений световая микроскопия не выявляет каких-либо отличий внешнего вида кровяных

пластинок от нормы.

*Подсчет количества тромбоцитов* в норме даёт 150-400 Г/л. При этом в одном доле зрения на большом увеличении можно видеть от 15 до 40 кровяных пластинок. При снижении числа тромбоцитов до 90-100 Г/л геморрагические проявления минимальны и спонтанно могут не выявляться, хотя возможны положительные эндотелиальные пробы и удлинение времени кровотечения в тесте Дьюка. Количество тромбоцитов менее 90 000/мкл (90 Г/л) - наиболее частая причина клинически выраженных проявлений геморрагического синдрома. Имеется обратная взаимосвязь между количеством тромбоцитов и длительностью кровотечения. Как правило, количество тромбоцитов между 100 и 35 Г/л сопровождается постоянной пурпурой. Возможны нетяжёлые кровотечения из слизистых, например, повторяющиеся носовые. Франк считал критическим числом тромбоцитов 35 000 на мкл (*число Франка*). Критический уровень тромбоцитов определяется сопутствующими заболеваниями и другими условиями индивидуально. При тяжёлых тромбоцитопениях, ниже 20 000 в мкл, имеются прогностически опасные проявления кровоточивости: выраженные спонтанные геморрагии из слизистых, постоянная кровоточивость дёсен, гематурия, и могут даже развиваться внутрисерепные кровоизлияния.

*Длительность капиллярного кровотечения* может оцениваться по Дьюку - уколком стерильной иглы в мочку уха или подушечку мизинца на глубину 1-2 мм с последующим промоканием выступающей капельки крови каждые 30 сек. Этот тест даёт нормальное время 2-4,5 мин. Стандартизованный метод **Айви** позволяет частично избавиться от влияния различий в кровяном давлении и состоянии поверхностных капилляров. Для этого уколочная проба проводится при стандартизованной венозной гиперемии.

В наложенную на верхнюю часть предплечья манжету нагнетают воздух до уровня 40 мм Hg, после чего в средней части предплечья на внутренней поверхности делают 3 прокола глубиной 1 мм или наносят скарификатором царапину той же глубины и длиной 5 мм. В норме капиллярное кровотечение прекращается не более, чем через 9 мин, благодаря вазоконстрикции и образованию белого тромба. Удлинение времени кровотечения > 12 мин явно аномально. Длительность кровотечения по Айви *in vivo*- важный скрининговый тест на адекватность механизмов, формирующих белый тромб. Она превышает 9 мин при следующих состояниях:

А) выраженной тромбоцитопении (<100 Г/л);

Б) качественных дефектах тромбоцитов (например,

*тромбастении*

*Гланцманна);*

*болезни фон Виллебранда);*

вазопатиях, особенно - связанных с цингой и системными иммунопатологическим васкулитами а также морфологическими аномалиями сосудов;

после приема аспирина в обычной суточной дозе длительность кровотечения может возрасти до 9-10,5 мин. Аспирин необратимо инактивирует циклооксигеназу кровяных пластинок и его эффект держится весь срок, необходимый для замены тромбоцитов, циркулирующих в крови. При латентных нарушениях функций тромбоцитов ацетилсалициловая кислота может применяться в провокационных пробах, с целью выявления дефектов. Алкоголь потенцирует эффект аспирина по отношению к длительности кровотечения.

**Эндотелиальные пробы** — симптомы жгута, щипка, молоточка, ***проба Кончаловского-Румпель-Леде*** — являются, к сожалению, не стандартизованными. Поэтому, в России наиболее распространена дозированная *баночная проба*, предложенная профессором Вальдманом в 1935 г, а за рубежом известен аналогичный ***турникетный тест Хесса***. При пробе Вальдмана накладывается банка, под которой создаётся на 5 мин. стандартная степень разрежения. При турникетном тесте накладывают манжету, доводят давление до 90 мм Hg на 5 минут. Затем учитывают количество петехий. Если регистрируется более 30 точечных геморрагии внутри круга диаметром 2,5 см - то проба считается положительной. Наиболее выраженные положительные эндотелиальные пробы бывают при тромбоцитопении и тяжёлых тромбоцитопатиях. Менее значительное нарушение резистентности сосудистой стенки сопровождается вазопатии. Коагулопатии не дают положительных эндотелиальных проб, если нет сопутствующей патологии образования белого тромба, как это бывает при *болезни фон Виллебранда*.

***Коагулологический анализ*** играет важную роль при подтверждении диагноза коагулопатии и при дифференцировании разных коагулопатии. Он предусматривает определение времени свёртывания крови или (что позволяет абстрагироваться от возможных нарушений со стороны тромбоцитов) — времени рекальцификации плазмы, причём эти тесты проводят *in vitro* (для исключения влияния сосудистых механизмов). Подтверждением заинтересованности того или иного фактора в патогенезе коагулопатии служит, как правило, коррекция времени свёртывания до нормы - при его добавлении к плазме в готовом виде. Прямое измерение

концентраций факторов свёртывания доступно при наличии антисывороток к ним, методами иммуно-электрофореза, радиоиммунологического и твердофазного иммунофермент-ного определения.

**Время свертывания крови in vitro**, чаще всего, измеряют по **Ли-Уайту** - покачивая свежую цельную кровь в трёх цилиндрических пробирках до тех пор, пока уровень крови не перестанет «скользить» по стенке при изменении их положения. В норме это время составляет 5-8 мин. Возрастание показателя > 10 мин - безусловно, аномально, и имеет место при: возрастании количества циркулирующих антикоагулянтов; гипофибриногенемии; вторичных дефицитах факторов свертывания.

Даже небольшого количества того или иного фактора бывает достаточно для нормального хода свертывания при **пробе Ли-Уайта**. Альтернативный способ - определение времени свёртывания капли цельной крови на стекле во влажной камере, по **Бюркеру**, с проверкой образования сгустка препарировальной иглой (в норме — 5-15 мин). Оба теста трудно стандартизуются и мало чувствительны. К примеру, дефицит V11 фактора данными пробами, вообще, выявлен быть не может. К тому же, время свёртывания in vitro удлинняется не только при тяжёлых коагулопатиях, но и при наиболее сильно выраженных поражениях тромбоцитарного звена гемостаза, что снижает его дифференциально-диагностическую значимость.

Время свертывания удлинняется только тогда, когда дефект сильно выражен, в частности, при очень серьезных дефицитах различных факторов коагуляции, участвующих во внутреннем и общем пути. Поскольку время свёртывания закономерно удлинняется при приеме комплексного антикоагулянта-антиагреганта гепарина, его повторное определение в ходе гепаринотерапии может быть использовано для отслеживания эффекта лечения.

**Время рекальцификации плазмы** - более чувствительный и специфичный тест, **абстрагированный от влияния не только сосудистого, но и клеточного звена гемостаза**. Однако, весь этот комплекс функциональных проб по своей диагностической ценности уступает протромбиновому времени и активированному частичному тромбопластиновому времени.

**Протромбиновое время** (ПВ или *тест Квика*) — в норме характеризуется незначительным разбросом и составляет 10-14 сек. Это интервал, требующийся для **фибринообразования in vitro в плазме после добавки готового тканевого тромбопластина с кальцием**. Данный параметр **отражает скорость работы внешнего пути и общего пути коагуляции** (факторы У11 плюс X, V, 11, I). Не учитывается состояние внутреннего каскада свёртывания и не требуется контактной активации

фибринообразования. Следует учитывать, что *из пяти характеризующих протромбиновым временем факторов коагуляции (V, VII, X, протромбин и фибриноген), три фактора (протромбин, V11, X) являются витамин-К-зависимыми и угнетаются кумариноподобными медикаментами. Отсюда роль ПВ, как наиболее широко используемого скринингового теста для контроля адекватности антикоагулянтной терапии. ПВ удлиняется при снижении содержания: факторов V11, X, V, протромбина и фибриногена. Обычно это наступает, если уровень факторов падает ниже 30-10 % от нормального.*

Тот же тест **Квика** на ПВ, но выполняемый с особым реактивом — тром-бопластином из мозга быка — именуют «*тромботест*». Он дает удлинение ПВ у некоторых больных с наследственными мутациями фактора IX (генокопии гемофилии В), но не страдает при наиболее частых формах дефицита IX фактора.

**Активированное частичное тромбoplastиновое время (аЧТВ)** — хороший критерий для оценки эффективности внутреннего пути коагуляции. Данный параметр составляет 25-38 сек в норме. Это интервал, необходимый для фибринообразования в плазме *in vitro* после добавки каолина, целита или порошка окиси кремния. Последние две суспензии могут служить заменителями активирующей поверхности белого тромба, содержащей прокоагулянтные тромбоцитарные фосфолипиды (обогащение последними мембраны активированных кровяных пластинок ранее условно обозначали как легендарный «кровоной тромбoplastин»). Активаторная суспензия обнажает сериновый активный центр фактора Хагемана. Запускается внутренний путь свёртывания. **Параметр аЧТВ характеризует скорость внутреннего каскада (факторы XII-V11, V, 11, I),** при дефиците этих факторов, а также прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, традиционно обозначавшихся как факторы, соответственно, Флетчера и Фитцджеральда, аЧТВ удлиняется.

Если больной имеет нормальное ПВ, но удлиненное аЧТВ, логически предполагается, что присутствует дефицит внутреннего каскада коагуляции (включая возможную нехватку таких факторов, как; XII, V11, IX, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген). Альтернативным объяснением могут быть циркулирующие аутоантитела к коагулянтам внутреннего пути (например, при системной красной волчанке). Если, на основе удлинения аЧТВ подозревается наличие циркулирующих антикоагулянтов (аутоантител к факторам свёртывания), плазму больного разводят в соотношении 1:1 нормальной плазмой. Если и при этом показатель аЧТВ остаётся пониженным, то присутствие таких аутоантител

очень вероятно.

**Тромбиновое время** {в норме— 11-18 сек) характеризует качественные и количественные аспекты функции фибриногена плазмы и также подвержено влиянию ингибиторов. При его определении измеряют интервал, необходимый для появления сгустка фибрина в декальцинированной плазме *in vitro* при добавлении кальция и тромбина. Запускается 111 фаза свёртывания, эффективность реализации которой тест и контролирует. Тромбиновое время удлинено при гипофибриногемии, дисфибриногемии, терапии гепарином, а также в присутствии избытка продуктов распада фибриногена и фибрина (ПДФ) и в присутствии парапротеинов (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема). Если тромбиновое время удлинено, то, как правило, уровень фибриногена существенно снижен и составляет менее, чем 1 г/л.

**Оценка ретракции кровяного сгустка** - полезный, хотя и трудно стандартизуемый тест на сохранность эффекта тромбоцитарного звена гемостаза. Ретракция нарушается при заметном снижении количества тромбоцитов или при дефектности их цитоскелета и энергетического обмена. Если ретракция нормальна, это свидетельствует об удовлетворительности числа тромбоцитов и, косвенно - качества тромбоцитов.

При комнатной температуре, в течение первых 20-60 мин объём тромба или сгустка сильно уменьшается, и он отжимает сыворотку, лишённую тромбоцитов и большинства факторов коагуляции, неспособную к фибринообразованию, а сам становится более прочным и менее обтурирующим. Скорость этого важного биомеханического процесса, измеренная в специальном полуколичественном тромбоэластографическом тесте, пропорциональна количеству тромбоцитов в крови. При ретракции тромбоцит проявляет замечательную аналогию со скелетными мышцами и становится похож на «отдельно живущий саркомер». Под влиянием тромбина происходит освобождение тубулярной системой кровяных пластинок — аналогом саркоплазматического ретикулума - ионизированного кальция, снимающего блок объединения актина и миозина. Актомиозиновый комплекс тромбоцита (ранее условно именовавшийся, как некий уникальный фермент, «ретрактозим» или «тромбостенин») сокращается и расщепляет АТФ, тромбоциты стягивают фибриновые нити и добиваются ретракции. Таким образом, **ретракция требует участия не только тромбостенина кровяных пластинок, но и фибриногена**, играющего опорную роль. Поэтому, **недостаточная ретракция бывает при выраженном снижении количества фибриногена в плазме**. Снижение гематокрита замедляет ретракцию. Наиболее слабая ретракция наблюдается при тромбастении



Гланцманна и тромбоцитопении.

Тесты на обнаружение **продуктов деградации фибриногена-фибрина (ПДФ)** свидетельствуют о повышении концентрации последних при системной активации фибринолиза в жидкой фазе, что имеет место в третьей стадии ДВС-синдрома. Сыворотка из свернувшейся крови в специальной камере смешивается с частицами латекса, покрытыми поликлональными антителами к фибрину или фибриногену. Как коррелируют концентрации ПДФ, определяется уровень преципитации. Кроме ДВС-синдрома, содержание ПДФ может повышаться при заболеваниях печени и активном тром-бообразовании. Если необходимо дифференцировать продукты деградации собственно фибрина и фибриногена, определяют уровень D-димера, который образуется лишь при лизисе перекрёстно сшитого фибрина.

**Агрегометрия тромбоцитов** может дать дополнительную информацию об их качественных дефектах.

Ход агрегации *in vitro* отслеживается по возрастанию прозрачности обогащенной аутологичными тромбоцитами плазмы пациента после добавления к ней разнообразных специфических агонистов тромбоцитарных поверхностных гликопротеиновых рецепторов, участвующих в адгезии и агрегации *in vivo*.

**Тестовые вещества-провокаторы агрегации *in vitro*: коллаген, АДФ, тромбин, адреналин, арахидонат, ристомидин и др.**

**Арахидонат** вызывает агрегацию тромбоцитов за счет активации синтеза простагландинов.

**Адреналин, АДФ, тромбин** в малых концентрациях вызывают агрегацию кровяных пластинок без участия тромбоцитарных факторов, не провоцируя реакцию высвобождения. В высоких дозах они вызывают активацию и дегрануляцию. При этом тромбоксан А<sub>2</sub> и тромбоцитарные факторы вызывают вторую волну, усиливая агрегацию.

**Коллаген** вызывает отсроченную агрегацию через гликопротеин 1a.

Антибиотик ристомидин вызывает агрегацию через гликопротеин 1b. Это рецептор адгезии, но не агрегации.

Тесты для выявления гиперкоагуляции проводят у лиц с тромбофилическим синдромом. Это производится у больных с тромбофлебитом и у членов их семей, т.к. склонность к тромбообразованию повышена у людей пожилого возраста.

При этом рекомендуется оценивать:

1) дефицит естественных антикоагулянтов (протеина S, протеина C, антитромбина 111);

2) уровень гомоцистеина, предрасполагающей к гиперкоагуляции, уровень оценивают до и после перорального приема 0,1 г на кг массы метионина на предмет выявления гомоцистеинемии.

### **5.Вазопатии**

Вазопатии могут быть результатом структурных нарушений сосудов, а также их химического состава, васкулитов разной этиологии. Наиболее значимое заболевание в этой группе **болезнь Шенляйн-Геноха**, называемая также капилляротоксикоз, георрагический васкулит, анафилактоидная пурпура. Это заболевание представляет собой **системный иммунопатологический васкулит, приводящий к вазопатии, геморрагическому петехиально-пурпурному синдрому** и другим нарушениям.

Этиология связана с **стрептококковой инфекцией**, обнаруживаемой в анамнезе за 2-3 недели до начала болезни. Заболевание развивается как **постстрептококковый, иммунокомплексный и цитотоксический васкулит**. Чаще болеют дети. Патогенез связан с формированием аутоантител класса IgA со свойствами ревматоидного фактора. **Пусковым фактором является стрептококк, лекарственные и пищевые аллергены, условием – предрасположенность к иммунокомплексным процессам**. Ведущим звеном в патогенезе является нарушение клиренса иммунных комплексов, их оседание на эндотелии и последующей активации комплемент-зависимого цитолиза.. Поражаются микрососуды кожи, желудочно-кишечного тракта, суставов и, почти у 15% наиболее тяжелых больных — сосуды почечных клубочков, что ведёт к очаговому или диффузному гломерулонефриту с ме-зангиальным отложением в почках комплемента и IgA.

### **6Тромбоцитопении и Тромбоцитопатии**

Главная функция тромбоцитов — **первичный гемостаз с помощью белого тромба**. Многочисленные и сложные функции тромбоцитов при патологии нарушаются.

Классические клинические **признаки нарушения работы данного звена гемостаза включают: петехии, пурпуру симметричного характера, небольшие кровотечения из слизистых (особенно часто, носовые кровотечения и желудочно-кишечные, обуславливающие положительную пробу Грегерсена с фекалиями)**. Могут быть и проявления микрогематурии. В анамнезе больной отмечает спонтанные

микрогоморрагии из десен при чистке зубов. Продлено время кровотечений при травмах. Из лабораторных признаков характерны **удлинение времени кровотечения, нарушения ретракции, положительные эндотелиальные пробы, во многих случаях — нарушения данных агрегометрии тромбоцитов. Показатели коагуляции — аЧТВ, ПВ, тромбиновое время - нормальны.** Исключение составляет болезнь фон Виллебранда, когда сочетание нарушаются и функции тромбоцитов, и ПБ.

### **Наследственные дисфункции тромбоцитов**

**Тромбоцитопатии** можно разделить на наследственные и приобретенные.

Наиболее распространенная у человека наследственная аномалия гемостаза - *болезнь фон Виллебранда*, которая, правда, не является «чистой» тромбоцитопатией, а несет и черты коагулопатии, так как при ней дефект касается белка, поставляемого и тромбоцитами, и эндотелием и участвующего не только в адгезии, но косвенно и в тромбопластинообразовании.

#### **Болезнь фон Виллебранда**

Эта группа состоит из нескольких генокопий. Описаны и случаи приобретенной фенокопии болезни фон Виллебранда.

Ген фактора фон Виллебранда (vWF) расположен в хромосоме 12, а его гомолог - нефункциональный псевдоген - в хромосоме 22, Ген 12-й хромосомы экспрессируется в эндотелиоцитах и мегакариоцитах. Эндотелиоциты хранят vWF в *тельцах Вейбеля-Паладе*, а мегакариоциты в  $\alpha$ -гранулах. Дефекты при данном заболевании наследуются аутосомно-доминантно при типах I, 11 A, 11B, изредка — аутосомно-рецессивно типы 11 C и 111. Синтез и выброс vWF тромбоцитами и эндотелием индуцируется вазопрессином, эстрогенами, стрессом, включая таковой при травмах и физических нагрузках, прогестинами, цитокинами - индукторами преиммунного ответа, что затумашивает проявления болезни.

**Патогенез заболевания связан с нарушением двух главных функций vWF:**

- 1) участия в адгезии тромбоцитов путём связывания гликопротеина Ib;
- 2) участия в стабилизации и транспорте молекулы **VIII** фактора свёртывания крови, без чего антигемофильный глобулин становится очень короткоживущим.

**Данная аномалия имеет 3 формы. Наиболее частой из них,**

**является тип I, доля которого выявляется приблизительно в 75% случаев. Эта форма наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ведущее звено этой патологии заключается в недостаточном освобождении синтезированного vWF, что не позволяет тромбоцитам эффективно приклеиваться к эндотелию.** Так как vWF является носителем фактора VIII-C и защищает его от протеолиза, у больных часто имеется не только снижение концентрации vWF, но и **некоторая нехватка VIII-C, поэтому их расстройство гемостаза приобретает черты комплексного и сочетает дефект адгезии тромбоцитов и пониженное активированное частичное тромбопластиновое время, что относится уже к коагулопатии.**

Клинически болезнь фон Виллебранда характеризуется спонтанными кровотечениями из слизистых, удлиняется время кровотечения из ран, бывают меноррагии, гематурия, послеродовые кровотечения, типична увеличенная длительность кровотечения по Айви или Дьюку, при нормальном количестве тромбоцитов и ПВ, но пролонгированном аЧТВ. При агрегометрии характерно снижение агрегации кровяных пластинок в ответ на ристомицин. Иммуноферментным методом можно установить значительное падение уровня антигена vWF в крови.

Тип I болезни фон Виллебранда облегчается при беременности и обостряется после родоразрешения. .

Другой, более редкий вариант болезни-тип II (13-17% случаев)- **вызван качественными дефектами vWF, освобождаемого в кровь в нормальном количестве. В отличие от типа I, концентрация иммунореактивного uWF нормальна или снижена незначительно.** При подтипах 11А, 11Н (делении А2-домена vWF) и 11В (делении А1-домена) функциональные дефекты связаны с нарушениями полимеризации **мономерных молекул vWF.**

Подтип 11В (3-5% случаев) характеризуется уникальной особенностью. Дефектные мультимеры vWF с повышенной молекулярной массой имеют аномально высокое сродство к тромбоцитарному гликопротеину Ib и адсорбируются на кровяных пластинках. Это ведет к нехватке vWF в крови и тромбоцитопении из-за агрегации тромбоцитов в сосудах. Ристомицин-индуцированная агрегация тромбоцитов при низких концентрациях антибиотика парадоксально повышена.

**При подтипе 11 М vWF не связывает гликопротеин Ib, и, хотя уровень vWF в крови нормален, но скорость связывания тромбоцитов с ним снижена.** В этих случаях адгезия уменьшена, но нарушения коагуляции нет. При подтипе 11Н дефектен концевой домен vWF, связывающий VIII фактор коагуляции. Коагуляция нарушена, хотя нет снижения уровня VWF в

крови, а адгезия сохранна. Все подтипы данной разновидности болезни аутосомно-доминантны, а редчайший из подтипов – 11С, по проявлениям почти совпадающий с 11 А — аутосомно-рецессивен.

Еще реже (не более 1-3% случаев) встречается третий, наиболее тяжёлый вариант двойная гетерозиготность по паре разных рецессивных мутаций vWF или же гомозиготный рецессивный вариант болезни. Пациенты этой группы не имеют мультимеров vWF, уровень мономерного фактора фон Виллебранда у них тоже резко снижен и, вдобавок, они страдают выраженным гемофилиоподобным нарушением коагуляции, так как VIII-С фактор у них является очень короткоживущим. Генетические дефекты в большинстве случаев типа III точно не локализованы.

Чисто тромбоцитарная форма *псевдоболести фон Виллебранда* заключается в мутации не самого vWF, а гликопротеина Ib кровяных пластинок, которые усиленно связывают и извлекают из плазмы высокомолекулярные фракции vWF, воспроизводя картину подтипа IV болезни фон Виллебранда.

При болезни фон Виллебранда I типа помогает долгоживущий аналог вазопрессина десмопрессин, способствующий освобождению vWF эндотелием. Но этот способ лечения неэффективен при II и даже опасен при III типе болезни, когда он усиливает внутрисосудистую агрегацию. При I типе у женщин могут применяться в качестве стимуляторов выброса vWF эстрогены. Универсальное значение имеет заместительная терапия рекомбинантным и криопреципитатным донорским vWF. Этот вид терапии может вызвать появление антител-блокаторов vWF, а при донорском происхождении препарата - несет повышенный риск передачи вирусных инфекций.

### **7.Редкие наследственные тромбоцитопатии**

*Тромбастения Гланцманна* и *эссенциальная атромбия* - обе наследуются аутосомно-рецессивно и обнаруживают поразительно сходные лабораторные и клинические характеристики. Молекулярный дефект касается гликопротеина IIb-IIIa. Обе болезни имеют раннее проявление и заметно более тяжело протекают у детей, подростков и женщин. Тромбастения Гланцманна впервые описана этим врачом в 1918 г. как геморрагический диатез, проявляющийся удлинением времени капиллярного кровотечения; отсутствием или резким ослаблением ретракции кровяного сгустка, при нормальном или почти нормальном содержании морфологически типичных тромбоцитов в крови. Позже, Вейсс (1975) доказал, что при тромбастении Гланцманна речь идет о

нарушении агрегации (но не адгезии).

**На основании нормального (II тип) или резко сниженного (I тип) уровня фибриногена в тромбоцитах было выделено два варианта тромбастении Гланцманна.**

Совершенно противоположным, по отношению к болезни и псевдо-болезни фон Виллебранда тромбоциты больных с тромбастенией агрегируют при добавлении ристомидина (поскольку Ib - рецепторы и vWF в этом случае не нарушены), но не агрегируют в присутствии стандартных стимулов - например, АДФ и коллагена. Однако, арахидонат их агрегирует. Тромбоциты больных нормальны на вид, способны адгезировать, освобождать медиаторы и распластываться на коллагене, но теряют возможность связывания фибриногена. Отсутствие фиксации к фибриногену не даёт и возможности для полноценной ретракции, несмотря на нормальное количество кровяных пластинок. С лабораторной точки зрения, эти нарушения характеризуются:

- А) удлинением времени кровотечения;
- Б) отсутствием вызываемой АДФ первичной волны агрегации;
- В) полным отсутствием агрегаций, индуцируемой тромбином, коллагеном или адреналином;
- Г) ретракция сгустка при тромбастении Гланцманна сильно замедлена.

**Эссенциальная атромбия (врожденная атромбия I типа, дизагрегационная тромбоцитопатия) по клинике неотличима от тромбастении Гланцманна II типа. Отличие выявляется лишь агрегометрически, и заключено в том, что при тромбастении тромбоциты полностью резистентны к АДФ, тогда как при эссенциальной атромбии имеется лишь выраженное снижение чувствительности к АДФ, но остаточная агрегирующая способность в ответ на АДФ сохраняется. В отличие от тромбастении, тромбоциты при эссенциальной атромбии хорошо закрепляются на волокнах фибрина и всегда дают нормальную ретракцию кровяного сгустка.**

**Все тромбоцитопатии с дефектом реакции освобождения клинически протекают однотипно и характеризуются более или менее выраженной кровоточивостью микроциркуляторного типа, резко усугубляемой при приеме аспирина и других блокаторов циклооксигеназы.**

### **Приобретенные дефекты функции тромбоцитов**

Приобретённые тромбоцитопатии встречаются намного чаще наследственных и могут проявляться у пациентов любого возраста.

Приобретенные фенокопии такого распространенного сочетанного тромбоцитарно-коагуляционного нарушения, как болезнь фон Виллебранда могут быть при угнетении продукции vWF (гипертиреоз, опухоль Вильмса, миелопролиферативные заболевания, острый респираторный дистресс-синдром, аденокарциномы), равно как и при аутоаллергии к этому фактору (системная красная волчанка, миеломная болезнь и другие лимфомы).

**При острых миелобластных лейкозах** и при бластном кризе хронического миелолейкоза **основным фоновым нарушением гемостаза является тромбоцитопения гипорегенераторного типа, в сочетании с неполноценностью мегакариоцитов и тромбоцитов.** Страдает агрегация кровяных пластинок в ответ на коллаген, АДФ, тромбин, адреналин. Нарушения функций тромбоцитов связывают с дефектностью мегакариоцитов, развивающихся в бластном окружении, под влиянием цитокиновых сигналов неопластических клонов. Дисфункция тромбоцитов протекает по типу недостаточности их гранул. В клинике лейкозов чаще речь идет о петехиях, экхимозах, кровотечениях из слизистой. Геморрагические явления могут усиливаться до профузных, анемизирующих кровотечений. Возможно развитие ДВС-синдрома.

### **Болезнь Верльгофа**

Тромбоцитопения при истинной болезни Верльгофа - хроническое, волнообразно протекающее заболевание, не имеющее очевидной связи с конкретным провоцирующим фактором, то есть идиопатическое. Обязательно наличие мегакариоцитоза в костном мозге, гигантских тромбоцитов и антитромбоцитарных аутоантител. Спленомегалия для классической болезни Верльгофа *не типична*. Прежнее название болезни Верльгофа - *идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура* (ИТП). В настоящее время название ИТП целесообразно употреблять лишь по отношению к случаям, где не доказана аутоаллергическая природа заболевания.

При болезни Верльгофа тромбоцитопенический геморрагический синдром характеризуется следующими особенностями:

а) кожными и субмукозными кровоизлияниями в виде петехий и экхимозов в местах инъекций, на лице, в конъюнктиве, на губах;

б) кровотечениями из слизистых ЖКТ и урогенитального тракта.

в) в селезенке, которая увеличена лишь изредка, (при тяжёлом течении болезни), всегда обнаруживаются признаки гиперплазии лимфоидной ткани, расширения зародышевых центров лимфоидных фолликулов;

г) со стороны красной крови возможна анемия постгеморрагического типа. У некоторых больных имеется сочетание аутоиммунной тромбоцитопении с аутоиммунной гемолитической анемией. Такое сочетание — *синдром Ивенса-*

*Фишера* — требует исключения вторичной аутоиммуннопатии, связанной с лимфопролиферативными заболеваниями.

д) время кровотечения удлинено, ретракция сгустка снижена, показатели коагуляции — не изменены. Во всех случаях иммунопатологической тромбоцитопенической пурпуры резко укорочена жизнь тромбоцитов: до нескольких часов (при 5-10 днях - в норме);

е) увеличение количества мегакариоцитов в костном мозге и гиперпродукция тромбоцитов - следствие возрастания количества тромбоцитопоэтинов в ответ на низкое количество тромбоцитов. Увеличенная популяция мегакариоцитов активно отщепляет молодые тромбоциты, быстро выходящие в циркуляцию. Размеры тромбоцитов увеличены (мегатромбоциты).

Ж) обязательный признак болезни- аутоантитела класса IgG, специфичность которых обсуждается.

## 8. Когулопатии

***Коагулопатии*** — геморрагические заболевания в результате первичных нарушений в плазменной системе фибринообразования.

Образование фибрина происходит в три этапа. Вначале образуется мембранносвязанный комплекс протеаз и белковых кофакторов, обладающий свойствами протромбиназы. Нарушения этого этапа носят **название тромбопластинопатии**.

Затем протромбиназный комплекс превращает печеночный белок-предшественник протромбин в тромбин. Дефекты этого этапа свёртывания — ***тромбинопатии***. Тромбин, в свою очередь, действуя как фермент на фибриноген, превращает его в фибрин-мономер. Полимеризация мономера в фибрин-полимер и образование в фибрин-полимере перекрёстных сшивок под действием XIII фактора ведут к формированию фибриновой части тромба. Патология данного завершающего этапа фибринообразования относится к ***фибринопатиям***.

Образование **протромбиназного комплекса** — наиболее сложный и длительный этап фибриногенеза. Он осуществляется как в ответ на повреждение тканей (*внешний каскад*), так и в ответ на контакт компонентов плазмы с полианионами (*внутренний каскад*). Реакции внешнего каскада более быстро приводят к формированию протромбиназы, особенно, при выраженном повреждении тканей. При размозжённых ранах фибринообразование может закончиться в пределах 1 минуты. Внутренний каскад осуществляется более медленно, за 2-6 мин., но при минимальных травмах сосудов, например, хирургических разрезах, эффективное фибринообразование без него невозможно.

Важнейшие наследственные **тромбопластинопатии** — это ***гемофилии***.



Под **гемофилиями** понимают наследственные дефекты факторов коагуляции, протекающие клинически с тенденцией к кровоточивости, сопровождаемой **удлинением активированного частичного тромбопластинового времени и нормальным фибриновым временем.**

Различают три типа гемофилии: гемофилия А- дефицит фактора V111, гемофилия В – дефицит фактора 1X, гемофилия С – дефицит фактора X1. Прокоагулянтную активность фактора VIII оценивают в системе определения «активированного частичного тромбопластинового времени», (аЧТВ — тест), а его концентрацию — при иммуноферментном исследовании. Этот антиген обозначается как VIII:С.

Клиническая картина гемофилии А характеризуется тканевыми гематомными кровотечениями, преимущественно — внутрисуставными, внутримышечными, а при травмах головы — и внутримозговыми. Обычно болезнь диагностируется в раннем детстве, когда внутрисуставные кровоизлияния возникают при ползании. Однако, непосредственно после рождения проявления болезни могут отсутствовать из-за циркуляции в крови материнского VIII фактора.

Внутрисуставные кровотечения могут вызвать калечащие гемартрозы, а поднадкостничные геморрагии — периоститы и патологические переломы. Некоторые случаи гемофилии были впервые обнаружены при обрезании, стоматологических процедурах и при тонзиллэктомии, когда внезапно началось профузное кровотечение. Осложниться течение болезни может и в результате сдавления гематомами нервов (что ведет к парезам), или сосудов (что чревато гангренами).

В общем, классическая гемофилия может протекать в трех формах: тяжелой, средней тяжести и легкой, и клиническая картина при этом хорошо согласуется с уровнями функционального фактора VIII ( фактора VIII:С). У гетерозигот уровень активности VIII фактора — около 50%, что бессимптомно. У гомозигот по мутантному аллелю болезнь проявляется, если активность VIII фактора не более 20% нормы. Умеренная тяжесть соответствует 1-5%, а тяжёлое течение бывает при активности VIII фактора менее 1%.

У тяжелых гемофиликов имеется всего 0-1% от нормальных уровней функционального фактора VIII. Такие больные страдают от спонтанных кровоизлияний в мышцы, суставы и иногда в мозг. Для начала кровотечения в этих случаях травма не нужна. Незначительное повреждение или малое хирургическое вмешательство дают профузное кровотечение.

Средняя тяжесть течения болезни связана с наличием 1-5% от нормальных уровней функционального фактора VIII. У этих гемофиликов кровотечения возникают, в основном, при травме или при хирургических вмешательствах, изредка — спонтанно. Хотя выраженные внутримышечные, внутрисуставные и

внутричерепные кровоизлияния отмечаются, но это происходит гораздо реже, чем у тех, кто страдает тяжелой формой болезни. **Лабораторно при гемофилиях А-С обнаруживается удлинение аЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени) и нормальное ПВ (протромбиновое время).**

**Обратная ситуация**, когда имеется нормальное активированное частичное тромбопластиновое время, на фоне нормального протромбинового времени плазмы и отсутствия в анамнезе кровотечений, **позволяет отвергнуть диагноз гемофилии А и В и предполагает дефицит фактора XI, фактора XII, высокомолекулярного кининогена или прекалликреина.**

Лечение болезни основывается на заместительной терапии донорским VIII фактором.

У взрослых значительную роль в этиологии приобретенных коагулопатий играют заболевания печени: гепатиты, паразитарные поражения, аутоиммунные гепатопатии, алкогольная гепатопатия, желчно-каменная болезнь и иные причины, приводящие к печёночной недостаточности, холестазу и ахолии, нарушению обмена витамина К, а также синтеза II, V, XIII и иных факторов печёночного происхождения. При этом, проявления нарушения обмена витамина К предшествуют тяжёлой печеночно-клеточной недостаточности, а дефицит гепатогенных факторов отмечается лишь на фоне выраженного срыва функций печени. Дисбактериозы у взрослых пациентов также возможны, но связаны, чаще всего, с последствиями антибактериальной терапии. У пожилых нарастает этиологическая роль новообразований печени и желчевыводящих путей в структуре причин приобретенной коагулопатии.

К редким причинам коагулопатии относятся укусы ядовитых змей, например - гюрзы, которые сопровождаются васкулитом в сочетании с ДВС-синдромом.

**Гепатогенная коагулопатия** имеет комплексный патогенез. При болезнях печени нарушена утилизация, а часто - всасывание витамина К. Кроме того, уменьшен синтез факторов свёртывания, не зависящих от этого витамина (I, V, IX, XII, высокомолекулярного кининогена). Страдает внутриспечёночный клиренс противосвёртывающих факторов и синтез  $\alpha_2$ -антиплазмина, отчего возрастает фибринолиз. Нарушается синтез фибриногена, что ведёт к дисфибриногенемии. Может быть, тромбоцитопатия из-за нарушения реактивности кровяных пластинок под воздействием аномального фибриногена, покрывающего их поверхность, а также из-за антиагрегантного действия жёлчных кислот при холемии. Дефицит тромбоцитов развивается при сопровождающем гепатоспленомегалию ускорении разрушения кровяных пластинок. Все это ведёт к смешанной коагулопатии, имеющей черты сочетанной

тромбоцитопатии.

**9. ДВС-синдром** является частой причиной приобретённой коагулопатий в реанимационной, онкологической и акушерско-гинекологической клинике. Данное заболевание уже было детально охарактеризовано в т. 1, и здесь повторно не рассматривается. Отметим лишь разнообразие его этиологии (инфекции, травмы, реакции гиперчувствительности, патология беременности и родов, отравления, ожоги, терминальные стадии тяжёлых метаболических расстройств и новообразований, острый респираторный дистресс-синдром и т.д.). В гематологии ДВС-синдром наблюдается при гемобластозах, а также при гемотранфузионных реакциях, остром гемолизе, тяжёлых острых инфекционных васкулитах. В онкологии он характерен для стадии распада новообразований, особенно — аденокарцином, секретирующих тромбогенный муцин. Кроме этого, многие опухоли выделяют тканевой тромбопластин, активатор X фактора и, что особенно интересно — секретируют фосфолипид-содержащие микровезикулы, выступающие как триггер процесса гемостаза.

**Основным патогенетическим звеном синдрома ДВС служит системное действие и параллельная гиперактивация тромбина и плазмينا.** Коагулопатия характерна для 2-й стадии развития синдрома, после чего **наступает активация фибринолиза, а это знаменуется накоплением ПДФ.** В терминальной стадии наблюдаются геморрагические некрозы тканей. При типичном ДВС-синдроме **в разгар заболевания снижено количество тромбоцитов, нарушена их агрегация, удлинены протромбиновое, активированное частичное тромбопластиновое время, снижено количество фибриногена, имеется положительный протамин-сульфатный тест на присутствие избытка фибрин-мономера, повышено количество ПДФ и, особенно, D-димера фибрина в крови.**

Синдром ДВС может иметь региональный или ограниченный характер. Это происходит при тромботической тромбоцитопенической пурпуре - в сосудах мозга, при гемолитико-уремическом синдроме - в почках, при аневризмах и гемангиомах - в пределах поражённых этими локальными процессами сосудов, при респираторном дистресс-синдроме и тромбоэмболии лёгочной артерии - в сосудах лёгких. При подобных формах течение синдрома может быть подострым или хроническим.

## **10. Тромбофилический синдром**

**Тромбофилический синдром** — важная причина инфарктов и инсультов. Это составная часть многих опасных и распространенных болезней, например - атеросклероза и рака, а также характерный фон некоторых физиологических и пограничных состояний, в частности — беременности и стресса. Преобладание гемостатических механизмов над антигемостазом типично для

гериатрических пациентов. Только от тромбоэмболии лёгочной артерии гибнут в год сотни тысяч людей. Огромной распространенностью характеризуются тромбозы, флеботромбоз, варикозное расширение вен и постфлебитический отёчно-болевого синдром, поражающие десятки миллионов пациентов.

**Лейденская мутация делает фактор V таких индивидов нечувствительным к инактивации комплексом «тромбомодулин-белок C».** В результате сильно снижается способность сосудистой стенки ограничивать фибринообразование. Это особенно проявляется в венах нижних конечностей, где мала выработка простациклина и действует фактор замедления кровотока. Развивается *флеботромбоз*, чреватый тромбозом с осложнениями.

Почти 20% больных с семейной тромбофилией имеют наследственную *гипергомоцистеинемию*. Тяжелые гомозиготные случаи встречаются редко.

**Гомоцистеин снижает тромборезистентность сосудов и антикоагулянтные функции эндотелия, активирует освобождение тканевого тромбопластина, функцию V фактора и агрегацию тромбоцитов.** При гипергомоцистеинемии наблюдается тромбоз не только венозный, но и артериальный. Действие тромбоцитарных цитокинов у таких пациентов существенно ускоряет атерогенез, в связи с чем гипергомоцистеинемия служит фактором риска атеросклероза, в свою очередь, способствующего артериальной форме тромбофилии.

Третья по значению наследственная причина тромбофилии — **генетические дефекты антитромбина III, протеинов S и C** на которые приходится, в совокупности, до 15% случаев семейного тромбофилического синдрома. Генетический дефект антитромбина III аутосомно-доминантен. Он поражает не менее 0,2% населения и почти 5% страдающих семейной тромбофилией.

**Атеросклероз** всегда связан с тромбофилическим синдромом. Атеросклеротические бляшки имеют тромбогенную поверхность, являются источником липидных прокоагулянтов (особенно - богатые холестерином и активными макрофагами липидные бляшки). «Большие» факторы риска атеросклероза (курение, дислипидемии, сахарный диабет, гипертония), а также многие «малые» атерогенные факторы (тучность, стресс, принадлежность к мужскому полу, гиперурикемия, прием пероральных контрацептивов, нарушения обмена гомоцистеина) - повышают риск тромбоза.

• **Беременность и послеродовой период**, в силу попадания в кровоток порций прокоагулянтов из плаценты, гиперволеми, гиподинамии беременных, относительных гиповитаминозов по кобаламину и фолатину, прокоагулянтного действия гормонов плаценты и фактора родового стресса - являются периодом повышенного риска

тромбоза.

## **Часть 2 –(2 часа)**

1. Анализ и решение ситуационных задач по изучаемой теме.

### **Задача №1**

Больная З., 13 лет, поступила в отделение гематологии с жалобами на носовое кровотечение, продолжающееся в течение 2 часов. Из анамнеза известно, что с 2-летнего возраста редко, не чаще 2-3 раз в год, отмечаются интенсивные носовые кровотечения. После начала менструаций, в возрасте 12 лет, стали отмечаться меноррагии. Девочка родилась от первой, нормально протекавшей беременности. Родители считают себя здоровыми, однако при подробном расспросе удалось выяснить, что отец в детстве страдал носовыми кровотечениями. При поступлении состояние ребенка средней тяжести. В обоих носовых ходах пропитанные кровью тампоны. Кожные покровы бледные, многочисленные экстрavasаты различной давности на нижних и верхних конечностях, туловище, встречаются петехии. Периферические лимфатические узлы мелкие, подвижные. Слизистые полости рта чистые, по задней стенке глотки стекает кровь. Печень, селезенка не пальпируются.

Общий анализ крови: Нb – 100 г/л, эритроциты –  $3,1 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $380 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $4,5 \times 10^9$ /л, п/я – 3%, с – 69%, э – 2%, л – 13%, м – 13%, СОЭ – 12 мм/час. Время кровотечения по Дьюку – 6 минут 30 секунд. Время свёртывания по Ли-Уайту – 9 мин. Реакция кровяного сгустка: после 24 часов резко ослаблена, индекс ретракции 0,2. Агрегация тромбоцитов: под влиянием АДФ, адреналина, коллагена – ослаблена.

- 1. О каком заболевании можно думать? По какому типу наследования передаётся это заболевание?*
- 2. Патогенез данного заболевания.*
- 3. Перечислите функции тромбоцитов и их участие в гемостазе.*
- 4. Виды тромбоцитопатий.*
- 5. Принципы лечения тромбоцитопатий.*

### **Задача №2**

#### **Тема «Патология Гемостаза»**

Больная А., 12 лет. Основные жалобы на носовые кровотечения. Данные анамнеза: в последнее время часто болела с повышением

температуры до субфебрильных цифр, снизился аппетит, отмечалась быстрая утомляемость. При поступлении состояние тяжелое. Температура субфебрильная. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. На лице, передней поверхности грудной клетки, слизистых полости рта многочисленные петехиальные элементы, отмечаются незначительная кровоточивость десен. В носовых ходах геморрагические корочки. Тоны сердца учащены, на верхушке выслушивается нежный систолический шум.

Общий анализ крови: Hb-72 г/л (N125-135 г/л), эритроциты-  $2,8 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты- 0,2% (N2,3- 6,6%), тромбоциты- единичные (N-228-275  $\times 10^9$ /л), лейкоциты-  $1,3 \times 10^9$ /л (N6-  $8 \times 10^9$ /л), п/я - 1% (N1,3-2,6%), с-4% (N-53,5-61,6%), л-95% (N-27,5-38%), СОЭ- 35мм/ч (N-5-13,7мм/ч).

Миелограмма: костный мозг беден клеточными элементами, бластные клетки отсутствуют, мегакариоциты не найдены.

1. *Какая форма патологии гемостаза у больной?*
2. *Приведите классификацию данного типа патологии по происхождению.*
3. *Укажите нарушения в системе гемостаза при данной патологии.*
4. *Укажите типы кровоточивости при геморрагических диатезах.*
5. *Терапия тромбоцитопений.*

### **Задача №3**

Больной О., 5 лет, доставлен в приемное отделение в связи с травмой коленного сустава. Жалобы на боли и ограничение движений в правом коленном суставе, которые появились через 2 часа после падения с велосипеда.

Из анамнеза известно, что с возраста 1 года у мальчика после ушибов появляются обширные подкожные гематомы, несколько раз в год отмечаются кровотечения из носа. В возрасте 3 и 4 лет после ушибов возникала опухоль вокруг голеностопного и локтевого суставов, болезненность, ограничение движения в них. Все вышеперечисленные травмы требовали госпитализации и проведения специфической терапии.

При поступлении состояние ребенка тяжелое. Жалуется на боль в коленном суставе, на ногу наступить не может. Кожные покровы бледные, на нижних конечностях, на лбу крупные экстрavasаты. Правый коленный сустав увеличен в объеме, горячий на ощупь, болезненный, движения в нем ограничены. В области левого локтевого сустава имеется ограничение

подвижности, небольшое увеличение его объема как следствие травмы, перенесенной в 4-летнем возрасте.

Общий анализ крови: Нв – 100 г/л, эритроциты –  $3,0 \times 10^{12}/л$ , ретикулоциты – 3%, тромбоциты –  $300 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $8,3 \times 10^9/л$ , п/я – 3%, с – 63%, э – 3%, л – 22%, м – 9%, СОЭ – 12 мм/час. Длительность кровотечения по Дьюку – 2 мин 30 сек. Время свертывания крови по Ли-Уайту более 15 мин.

- 1. О каком заболевании у данного больного можно думать?*
- 2. Какая фаза коагуляционного гемостаза страдает при данной патологии?*
- 3. Объясните патогенез клинических проявлений заболевания.*
- 4. Укажите лабораторные данные характерные для данной патологии.*
- 5. Принципы терапии.*

#### **Задача №4**

Больной П., 10 лет, поступил в отделение с носовым кровотечением. Из анамнеза известно, что за последние 2 недели до настоящего заболевания перенес ОРВИ, после чего на различных участках тела, без определенной локализации появились экхимозы различной величины и мелкоточечная геморрагическая сыпь. Участковым врачом поставлен диагноз: геморрагический васкулит.

При поступлении состояние ребенка тяжелое. При осмотре обращает на себя внимание обильный геморрагический синдром в виде экхимозов различной величины и давности, на лице, шее и руках петехиальные элементы. В носовых ходах тампоны, пропитанные кровью. Периферические лимфатические узлы мелкие, подвижные. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются.

Общий анализ крови: Нв – 101 г/л, эритроциты –  $3,2 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $12 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $6,4 \times 10^9/л$ , п/я – 2%, с – 59%, э – 3%, л – 27%, м – 8%, СОЭ – 5 мм/час.

- 1. Укажите основную причину геморрагического васкулита у ребенка.*
- 2. Каков патогенез данного заболевания?*
- 3. Клинические проявления геморрагического васкулита.*

4. *Какой гемостаз нарушен у ребенка? Какие виды гемостаза Вы знаете?*

5. *Какие показатели отражают нарушение гемостаза данного вида?*

### **Задача №5**

Больная Н., 15 лет, была доставлена в БСМП бригадой скорой помощи с профузным маточным кровотечением после криминального аборта. Сознание спутано, АД резко снижено, пульс частый, нитевидный.

Анализ крови: эритроциты -  $1,5 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты -  $60 \times 10^9/л$ , лейкоциты -  $8 \times 10^9/л$ . Общее время свёртывания крови - 25 минут (норма 5-11 минут). Протромбиновое время - 30 секунд (норма 11-14 секунд). Тромбиновое время - 28 секунд (норма 12-20 секунд). Фибриноген - 1,5 г/л (норма 2-3,5 г/л). Ретракция кровяного сгустка резко снижена, продукты деградации фибрина увеличены.

1. *Как Вы обозначите патологическое состояние, развившееся у больной?*

2. *Какая стадия развития данного патологического состояния? Какие показатели отражают эту стадию?*

3. *Этиология данного заболевания.*

4. *Принципы лечения.*

### **Задача №6**

Больной обратился в клинику по поводу болей в области коленного сустава, которые появились после травмы колена. Объективно: сустав увеличен в объеме, болезнен при ощупывании. При пункции сустава в нем обнаружена кровь. С детства у больного отмечалась повышенная кровоточивость после незначительных травм (удаление зуба, порез кожи и т.д.). Кровь не свертывалась в течение длительного времени.

1. *Какое нарушение свойств крови имеет место у больного?*

2. *С чем связаны припухлость и болезненность сустава?*

3. *Какое заболевание можно предположить у данного больного?*

4. *С чем может быть связано нарушение свертывания крови в данном случае?*



## Задача 7

острадавший А. доставлен в хирургическую клинику с места автокатастрофы с множественными повреждениями грудной клетки, живота, ног и потерей большого количества крови.

При осмотре: сознание сохранено, но пострадавший не ориентируется во времени и ситуации; кожные покровы бледные, тахикардия, «нитевидный» пульс, АД 65/15 мм рт.ст. А. произведена операция по перевязке кровоточащих кровеносных сосудов, перелито 1200 мл донорской крови (срок хранения от 2 до 17 дней) и 2000 мл кровезаменителей.

В реанимационном отделении: состояние А. тяжёлое; сохраняются тахикардия, артериальная гипотензия, одышка; суточный диурез значительно меньше нормы; возникло кровотечение из мелких сосудов повреждённых тканей. Данные лабораторных исследований свидетельствуют о понижении свёртываемости крови, гипопротромбинемии, гипофибриногемии и тромбоцитопении.

На вторые сутки развились явления острой почечной недостаточности. Смерть А. наступила от прогрессирующей почечной и сердечно-сосудистой недостаточности. На вскрытии обнаружены признаки множественного тромбоза мелких сосудов внутренних органов.

*1. Какой патологический процесс развился у А.: а) вскоре после травмы; б) в реанимационном отделении?*

*2. Каков патогенез патологического процесса, который развился у пациента в реанимационном отделении?*

*3. Каковы механизмы развития: а) почечной недостаточности; б) сердечно-сосудистой недостаточности у больного?*

*4. Трансфузионная терапия оказалась неэффективной. Выскажите предположение — почему?*

## Задача 8

### Тема «Патология Гемостаза»

Мама пятилетнего мальчика обратилась в стационар в связи с ушибом у него коленного сустава. Жалобы на боль и ограничение движений в правом коленном суставе, которые появились через 6 часов после падения с велосипеда. Из анамнеза известно, что у ребенка в 6-ти месячном возрасте при прорезывании зубов наблюдалась кровоточивость из десен. С 1 года жизни в местах ушибов у мальчика отмечались обширные «синяки», несколько раз в год – носовые кровотечения. В возрасте 3-х и 4-х лет после

ушибов возникало опухание голеностопного и локтевого суставов, болезненность, ограничение движения в них. Все перечисленные травмы требовали госпитализации. Дедушка по линии матери страдал частыми длительными кровотечениями, связанными с травмами.

*Из анамнеза жизни:* ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне позднего токсикоза беременности, роды 1 на 38 неделе. Вес при рождении 2900 г., длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 6-7 баллов. Мальчик с 3-х месяцев жизни находился на искусственном вскармливании. С трехлетнего возраста частые ОРВИ до 7-8 раз в год.

*При поступлении:* состояние ребенка тяжелое за счет суставного синдрома. Кожные покровы и видимые слизистые – бледные, на передней поверхности голеней обширные гематомы размером 5х6 см. Правый коленный сустав увеличен в объеме, горячий на ощупь, болезненный, движения в нем ограничены. Определяется небольшое увеличение объема левого локтевого сустава и ограничение его подвижности. Зев спокоен. Небные миндалины 1 степени, рыхлые. В легких везикулярное дыхание по всем легочным полям. ЧД 22 в минуту. Границы относительной сердечной тупости: левая – по левой срединно-ключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя – 3 ребро. Тоны сердца чистые, ритм правильный. ЧСС – 98 в 1 минуту, АД 90/60 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с 2-х сторон. Мочеиспускание свободное, цвет мочи соломенно-желтый.

*Лабораторные данные:*

*Общий анализ крови:* Эр-3.0 Т/л, Нв-100 г/л, цв. показатель 0,8, ретикулоциты – 3%, тромбоциты – 300 Г/л. Лейкоциты – 8,3 Г/л, п-3%, сегм-63%, эоз-3%, лимф-22%, мон-9%. СОЭ-12 мм/час.

Длительность кровотечения по Дьюку – 3 мин 30 сек.

Время свертывания крови по Ли-Уайту – более 15 мин.

1. *Обоснуйте клинический диагноз.*

2. *Составьте план обследования и лечения.*

## ЛИТЕРАТУРА

### *а) основная литература*

1. Литвицкий П. Ф. Патология : учебник для мед. вузов / Литвицкий П. Ф. . - 4-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2007 . - 493 с. : ил.. – Режим доступа: ЭБС «Консультант студента»

2. Практикум по патологической физиологии : учеб. пособие: для спец.: 06010165 - Леч. дело; 06010365 - Педиатрия; 06010565 - Стоматология / [сост.: Л. Н. Рогова, Е. И. Губанова, И. А. Фастова, Т. В. Замечник, Р. К. Агаева, В. Н. Поветкина, Н. И. Шумакова, Т. Ю. Каланчина, Н. В. Чемордакова]; Минздравсоцразвития РФ, ВолгГМУ . - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ , 2011 . - 140 с.

3. Новицкий В. В. Патофизиология : рук. к практ. занятиям / Новицкий В. В., Уразова О. И., Агафонов В. И. и др. ; под ред. В. В. Новицкого, О. И. Уразовой . - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2011 . - 333, [3] с. : ил. – Режим доступа: ЭБС «Консультант студента»

#### **б) дополнительная литература:**

1. Патофизиология : учебник для студ., обучающихся по спец.: "Леч. дело", "Педиатрия", Медико-профилакт. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" / [авт. кол.: А. И. Воложин, Г. В. Порядин и др.] . - 3-е изд., стер. . - М. : Академия , 2010 . - 304 с.: ил. . - Высшее профессиональное образование.

2. Патологическая физиология : учеб. пособие для студ. мед. вузов / ГОУ ВПО СаратовГМУ ФА по здрав. и соц. развитию; под общ. ред. В. В. Моррисона, Н. П. Чесноковой; [сост.: Г. Е. Брель, В. В. Моррисон, Е. В. Понукалина и др.; рец. В. Б. Мандриков] . - Саратов : Изд-во Саратов. мед. ун-та , 2007 . - 664 с.: ил.

3. Тель Л. З. Патологическая физиология : интерактив. курс лекций / Тель Л. З., Лысенков С. П., Шастун С. А. . - М. : МИА , 2007 . - 659 с.

4. Тель Л. З. Патофизиология и физиология в вопросах и ответах : [учеб. пособие] / Тель Л. З., Лысенков С. П., Шарипова Н. Г. и др. . - М. : МИА , 2007 . - 500 с.

5. Литвицкий П. Ф. Патофизиология : задачи и тестовые задания / Литвицкий П. Ф., Войнов В. А., Пирожков С. В. и др. ; под ред. П. Ф. Литвицкого . - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2011 . - 376, [8] с.

#### **в) методические пособия:**

1. Практикум по патологической физиологии: Учебное пособие/ Сост. Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др. – Волгоград, изд-во ВолгГМУ, 2011.-140 с.

2. Тестовые задания по курсу патологической физиологии с патофизиологией челюстно-лицевой области (для стоматологического факультета): Учебное пособие/ Сост. Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.Ф.Ярошенко и др.- Волгоград: Изд-во ВлогГМУ,2010.-128 с.

3. Тезисы лекций по патологической физиологии. Учебное пособие/ Авторы Е.И. Губанова, И.А. Фастова.-Волгоград: ВолгГМУ, 2011.-76 с.

4. Неспецифические механизмы развития болезней: Учебное пособие/Сост. Е.И.Губанова, Л.Н.Рогова, Н.Ю.Дзюбенко ; под ред. Е.И.Губановой.-Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011 – 76 с.

*з) программное обеспечение и Интернет-ресурсы:*

- **программное обеспечение:**

Общая патофизиология. Электронный курс. В.А.Фролов, Д.П. Билибин. - М. 2006., 172с.

- **базы данных, информационно-справочные и поисковые системы медицинские поисковые системы :**

[www.spsl.nsc.ru/win/navigatr.html](http://www.spsl.nsc.ru/win/navigatr.html) (“Навигатор по информационно-библиотечным ресурсам Интернет” на сайте ГПТНБ Сибирского отделения РАН. Является общим метаресурсом, интегрирующим ссылки на другие библиотеки. )

[it2med.ru/mir.html](http://it2med.ru/mir.html) (“МИР — Медицинские интернет-ресурсы” на сайте “МедИнформКонсалтинга” (Москва). Является специализированным метаресурсом, интегрирующим ссылки на медицинские библиотеки и другие медицинские ресурсы. )

[www.scsml.rssi.ru/](http://www.scsml.rssi.ru/) (Центральная научная медицинская библиотека (ЦНМб) ММА им. И. М. Сеченова), база данных “Российская медицина” — содержит информацию о первоисточниках, поступивших в ЦНМб после 1988 г. по разделам )

[www.webmedinfo.ru/index.php](http://www.webmedinfo.ru/index.php) (WEBmedINFO.RU — книги (по многим медицинским специальностям), программное обеспечение, справочники, атласы, тесты, рефераты, истории болезни ?статьи, поиск лекарств в аптеках разных городов.)

[medlib.ws/](http://medlib.ws/) (Medlib.ws — новый проект (открыт 1 августа 2008 г.), предлагающий книги и статьи по многим медицинским специальностям, по народной медицине и здоровому образу жизни. Кроме того, на сайте размещены электронные справочники, тесты и видеоматериалы).

[ucm.sibtechcenter.ru/](http://ucm.sibtechcenter.ru/) (“Сводный каталог периодики и аналитики по медицине” — реализуется с марта 2003 г. и объединяет 12 медицинских библиотек России различной ведомственной принадлежности. Основная цель проекта — создание сводного каталога периодики и аналитической росписи по медицине. В качестве лингвистического обеспечения ресурса выступают тезаурус MeSH и база данных “[Медики России](#)”.)