**ГЕМОФИЛИЯ**

Гемофилия относится к наследственным коагулопатиим, связанным с дефицитом плазменных факторов свертывания. Термин “гемофилия” объединяет в основном два дефекта свертывания: дефицит фактора VIII (гемофилия А) и дефицит фактора 1Х (гемофилия В). Заболеваемость гемофилией колеблется в разных странах от 6,6 до 18 случаев на 100000 жителей мужского пола, из этого числа около 87 – 94 % приходится на гемофилию А.

Гемофилия А

Гемофилия А – наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная дефицитом или молекулярной аномалией прокоагулянтной части фактора VIII (антигемофильного глобулика) с рецессивным, сцепленным с Х-хромосомой типом наследования.

**Этиология и патогенез.** Локализующийся в Х-хромосоме ген гемофилии передается от больного гемофилией всем его дочерям, и они в дальнейшем передают этотген своим потомкам. Все сыновья бального остаются здоровыми, так как получают единственную Х-хромосому от здоровой матери. Женщины-кондукторы заболевания, имеющие вторую нормальную Х-хромосому, как правило, не страдают кровоточивостью, но активность фактора VIII у них снижена в среднем в 2 раза. Половина сыновей этих женщин, имеющих ген гемофилии, имеют шансы родиться больными (при равной возможности получить от матери патологическую или нормальную Х-хромосому), а половина дочерей – стать передатчицами болезни.

**Клиническая картина.** Геморрагический синдром при гемофилии отличается гематомным типом кровоточивости, для которого характерны обильные кровопотери, провоцируемые незначительными травмами. При рождении значительных геморрагических проявлений обычно не бывает. У взрослых больных возникают кровоизлияния в крупные суставы нижних и верхних конечностей, реже в мелкие суставы кистей и стоп, меж-позвоночные суставы. Острые гемартрозы рецидивируют, формируются хронические геморрагические деструктивные остеоартроэы.

Часто отмечаются обширные подкожные, межмышечные, субфасциальные и забрюшинные гематомы, вызывающие некроз окружаюших тканей за счет сдавления питающих их сосудов. Инфицируясь, они могут быть причиной тяжелого сепсиса, при локализации в мягких тканях подчелюстной области, шеи, зева и глотки вызывают стеноз верхних дыхательных путей и асфиксию.

Серьезную опасность представляют рецидивирующие почечные кровотечения, сопровождаюшиеся приступами почечной колики.

Желудочно-кишечные кровотечения при гемофилии бывают спонтанными или обусловлены приемом лекарственных средств, вызывавших эрозию слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта или обладающих антиагрегантными свойствами. Источником кровотечений могут быть язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Геморрагии в брыжейку, сальник, стенку кишки имитируют острые хирургические заболевания органов брюшной полости. Эффективность заместительной терапии служит диагностическим критерием в подобных случаях.

Для гемофилии характерны длительные кровотечения при травмах и операциях, поэтому- любое хирургическое вмешательство требует введения антигемофильных препаратов. Кровоизлияния в го.човной и спинной мозг и их оболочки почти всегда связаны либо с травмами, либо употреблением дезагрегантов.

Осложнения, встречающиеся при данном заболевании, подразделают на непосредственно связанные с геморрагиями (анемия, деструктивные процессы в костях, формирование гематом и псевдоопухолей, инфицирование их) и осложнения иммунного генеза (появление в крови больных в высоких титрах ингибиторои фактора VIII, атакже РА, тромбоцитопения).

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагноз основывается на анамнестических данных, в частности наследственном анамнезе, наличии гематомного типа кровоточивости, результатах лабораторного исследования. Определение парциального тромбопластинового времени с кефалином подтверждает наличие гипокоагуляции, но имеет ориентировочное диагностическое значение. Тромбиновое и протромбиновое время не изменены. При тяжелых формах болезни отмечается увеличение общего времени свертывания плазмы, снижение потребления протромбина. Дефицит различных факторов свертывания и определение вида гемофилии проводят с помощью коррекционных проб. Выясняют, устраняется ли нарушение свертыванин компонентами крови с заведомо известным недостатком того или иного фактора. Если дефект свертывания, выявленный у больного, устраняется только адсорбированной сульфатом бария плазмой, в которой присутствует фактор VIII, но отсутствует фактор 1Х, то можно поставить диагноз гемофилии А. Если дефект исправляется только с помощью нормальной сыворотки, в которой присутствует фактор 1Х, но отсутствует фактор VIII, то ставят диагноз гемофилии В.

Вид гемофилии может быть определен также с помощью тестов смешивания. К плазме обследуемого добавляют последовательно в разных пробирках образцы плазмы больных с заведомо известной формой гемофилии, т. е. резким снижением уровней факторов VIII и 1Х, *и* определяют время свертывания (или время рекальцификации). При смешивании образцов с дефицитом одного фактора коррекции времени свертывания не происходит, в то время как смешивание образцов с дефицитом разных факторов свертывания ведет *к* взаимной коррекции этих факторов и нормализации процесса свертывания. Диагностика завершается количественным определением уровня дефицитного фактора.

Присутствие в плазме крови больного ингибитора фактора VIII:к доказывается с помощью гемагглютационного теста (проба Кумбса) с использованием антител против фактора VIII или теста, основанного на способности плазмы больного при добавлении к нормальной плазме удлинять парциальное тромбопластиновое время свертывания последней.

Дифференциальную диагностику следует проводить с болезнью Виллебранда и гемофилией В. В основе болезни Виллебранда – наследственного геморрагического диатеза с аутосомно-доминантным типом передачи лежит нарушение синтеза эндотелием сосуди-стой стенки крупномолекулярного компонента фактора VIII или ристоцетин-кофактора. Болеют лица обоего пола. Выраженность геморрагического синдрома при болезни Виллебранда разная – от сравнительно легких форм до тяжелых. Наиболее характерны носовые кровотечения, подкожные и внутрикожные геморрагии, но может наблюдаться и гематомный тип кровоточивости, как у больных гемофилией.

Диагноз при классическом варианте болезни Виллебранда устанавливают на основании следующих признаков: значительного увеличения времени кровотечения, снижения адгезии тромбоцитов к стеклу и коллагену, а также ристоцетин-агрегации, для которой также требуется VIII: ФВ, при нормальных других видах агрегации (под влиянием АДФ, адреналина, арахидоновой кислоты). Кроме того, отмечается снижение коагуляционной активности фактора VIII (уровня фактора VIII: к), устраняемого переливанием не только нормальной плазмы, но и плазмы больных гемофилией с постепенным, через 4 – 8 ч, нарастанием активности фактора VIII:к (из-за способности фактора Виллебранда, нормально присутствующего в переливаемой плазме, стимулировать синтез фактора VIII:к). Подтверждается диагноз определением уровня фактора Виллебранда в плазме больного по влиянию разных ее разведений на ристоцетин-агрегацию отмытых нормальных тромбоцитов и радиоиммунным методом.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса) – наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом активности фактора 1Х (плазменного компонента тромбо-пластина). Передается по рецессивному, сцепленному с Х-хромосомой типу. Структурный ген фактора 1Х не связан с фактором VIII, так как располагается на другом конце Х-хромосомы. Ген фактора 1Х мутирует в 7 – 10 раз реже, чем ген фактора VIII, поэтому на долю болезни Кристмаса приходится 8 – 15 %всех случаев гемофилии. У большинства больных гемофилией В в плазме отсутствует антиген фактора 1Х, иммунные формы встречаются редко. Клиническая симптоматика, характер течения, возможные осложнения при болезни Кристмаса идентичны таковым при гемофилии А. В дифференциальной диагностике важно учитывать данные лабораторных исследований и тестов корреляции. Необходимо количественное определение фактора для оценки тяжести болезни.

**Лечение и прогноз.** Базисной терапией гемофилических геморрагий любой локализации и любого генеза является внутривенное введение достаточных доз гемопрепаратов, содержащих фактор VIII. Используют трансфузии свежеполученной крови или прямые гемотрансфузии (при отсутствии других антигемофильных препаратов), введения антигемофильной плазмы, концентратов фактора VIII. Мать больного гемофилией не должна использоваться в качестве донора.

Наиболее эффективны концентраты фактора VIII – криопреципитат и другие современные препараты, среди которых имеются стандартизованные сухие концентраты, которые могут храниться при комнатной температуре и удобны для транспортировки. Антигемофильные препараты вводят внутривенно струйно, инфузии повторяют через 8 – 12 ч (период полужизни фактора VIII). При контроле за трансфузионной терапией ориентируются на количественное определение уровня фактора VIII *в* плазме крови. С целью купирования умеренных геморрагий необходимо повысить уровень в плазме фактора VIII до 15 – 20 **%,** для чего вводят антигемофильную плазму в дозе 10 – 15 мл/кг; более тяжелые кровотечения требуют поддержания уровня фактора VIII выше 30 **%,** что достигается введением криопреципитата или других концентратов фактора VIII по 20 – 30 мл/кг и выше.

При наружных геморрагиях из участков поврежденной кожи и слизистых оболочек наряду с трансфузион-ной терапией применяют местные воздействия – обработку кровоточащих участков тромбопластином, тромбином, охлажденной е-аминокапроновой кислотой (5 – **6%** раствор). Осумкованные гематомы удаляют хирургически. Одновременно проводят интенсивную терапию концентратами антигемофилических факторов. Желудоч-но-кишечные кровотечения купируют большими дозами антигемофилического концентрата в сочетании с е-аминокапроновой кислотой.

В комплексном лечении поражений опорно-двигательного аппарата используют рентгенотерапию, физиотерапевтические и бальнеологические методы лечения, си-новэктомию, применяют ортопедические аппараты, ахиллолластику.

Появление в крови больных иммунных ингибиторов фактора У1П: к переводит гемофилию в так называемую ингибиторнув форму, при которой становится неэффек-тивной заместительная терапия гемопрепаратами, содержащими фактор Ч111.

Для купирования кровотечения у больных с ингибиторной формой гемофилии введение больших доз концентрата фактора VIII и свежей антигемофильной плазмы сочетают с плазмаферезом или вводят концентраты факторов IХ, Х, II (“лечение в обход”, при котором, однако, возникает опасность тромбозов). Лечение преднизолоном этой формы малоэффективно.

Массивная трансфузионнал терапия, проводимая больным гемофилией, ведет к сенсибилизации пациентов, создает риск заражения вирусами гепатита В, а также лимфотропными вирусами, провоцирует гемолитичесную анемию.

Профилактика геморрагий при гемофилии сводится к предупреждению с раннего детского возраста травм и порезов. Существенное значение имеет выбор профессии. Целесообразно регулярное (1 раз в 10 дней) внутривенное введение концентратов фактора VIII.

Прогноз определяется тяжестью самого заболевания, выраженностью осложнений и эффективностью проводимого лечения.

Основным методом лсчсния болезни Виллебранда являются гемотрансфузии антигемофильной плазмы и криопреципитата, при некоторых штормах эффективен синтетический а налог вазопрессина .

Для лечения гемофилии В широко применяют замороженную и сухую плазму, ее вводят струйно из расчета 15 – 20 мл/кг чаще 1 раз в сутки. Для остановки больших кровотечений используют концентраты фактора IХ. С целью профилактики геморрагичсских проявлений в случаях частых кровотечений вводят концентраты фактора 1Х каждые 15 дней (по 15 ед/кг). Развитие сывороточного гспатита является препятствием для продолжения трансфузионной профилактики.

 **БОЛЕЗНЬ ОСЛЕРА – РАНДЮ – ВЕБЕРА**

Болезнь Ослера – Рандю – Вебера (семейная наследственная телеангиэктазия; наследственная геморрагическая телеангиэктазия; геморрагический а нгиоматоз) редкое наследственное заболевание, обусловленное структурной неполноценностью венул и капилляров, проявляющейся их локальным расширением и геморрагиями. Геморрагический диатез имеет сосудистый генез, поскольку коагуляционный и тромбоцитарный гомеостаз при болезни Ослера – Рандю – Бебера не изменен.

**Этиология и** патогенез. Болезнь передается по аутосомно-доминантному типу. В большинстве случаев отмечается гетерозиготная форма болезни, гомозиготная форма (имеющая плохой прогноз) встречается очень редко. Предполагают, что локальное расширение капил-ляров и венул возникает вследствие наследственной неполноценности мезенхимы и нарушения обмена серотонина; не исключено, что телеангиэктазы являютсн сосудами, вновь образованными из остатков эмбриональной ткани.

При генерализованной форме болезни телеангиэктазы могут наблюдаться на слизистых (желудочно-кишечного, мочевого, полового трактов) и серозных оболочках, коже, во внутренних органах (легких, печени, селезенке, почках), в костях (позвонки). Гистологически определяют синусообразные расширения сосудов, тонкие стенки которых состоят из эндотелиальных клеток и рыхлой соединительной ткани.

**Клиническая картина.** Наиболее типичное проявление болезни, наблюдающееся у 80 **%** больных, – профузные, спонтанно возникающие носовые кровотечения; реже наблюдаются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, почек, мочевыводящих путей, легких и верхних дыхательных путей, кровоизлияния в мозг, оболочки мозга, сетчатку.

Характерным кожным симптомом являются телеангиэктазы. В классическом описании Б. Ослера (1907) выделяют 3 типа телеангиэктазов: 1) ранний – в виде небо.чьших неправильной формы пятнышек; 2) промежуточный – в виде сосудистых паучков; 3) узловатый, проявляющийся позже – в виде ярко-красных круглых или овальных узелков диаметром 5 – 7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистой оболочки на 1 – 3 мм. Телеангиэктазы всегда бледнеют при надавливании, часто кровоточат при минимальном механическом воздействии. Первые ангиэктазы обнаруживают в б – 10 лет, после 25 лет обычно обнаруживают ангиэктазы двух или трех типов, наиболее ярко они проявляются к 40 – 50 годам.

Патогномонично расположение телеангиэктазов на крыльях носа и мочках ушей, однако их находят и на слизистой оболочке губ, десен, языка, щек, носа, в.чагалища, конъюнктиве, под ногтями, **на** коже волосистой части головы, туловище и конечностях.

Болезнь Ослера – Рандю – Вебера нередко сочетается с сосудистыми аномалиями в легких (аневризмы и ангиомы), что ведет к формированию легочных арте-риовенозных анастомозов, определнемых рентгенологически у 15 **%** больных. Клинически при этом могут наблюдаться симптомы гипоксемии и вторичный эритроцитоз. Встречается сочетание болезни Ослера – Рандю – Вебера с артериовенозными шунтами в головном мозге, сетчатке, печени, селезенке. При обширном поражении печеночных сосудов характерны гепатоспленомегалия, портальная гипертензия с признаками цирроза печени (ослеровский цирроз). Длительно существующий ангиоматоз внутренних оргаиов ведет к развитию тяже-лых и необратимых изменений в них: легочно-сердечной, печеночной и почечной недостаточности.

Картина крови. Выявляют гипохромную микроцитарную железодефицитную анемию, после обильных кровотечений – ретикулоцитоз, тромбоцитоз. Характерно отсутствие отклонений тестов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагноз устанавливают на основании клинической картины (геморрагии, наличие телеангиэктазов), анамнестических данных, а также результатов эндоскопических исследований (выявление телеангиэктазов на слизистых оболочкак желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей).

Дифференциальную диагностику геморрагичес кого синдрома при болезни Ослера – Рандю – Вебера следует проводить с наследственными, мягко протекающими коагулопатиями, например болезнью Виллебранда. Главным признаком, отличающим болезнь Ослера – Рандю – Вебера, является отсутствие изменений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза.

Артериовенозные аневризмы, выявляемые в легких, следует дифференцировать с туберкулезом легких и врожденными пороками сердца.

**Лечение и прогноз.** В основном проводят симптоматическую терапию. При наличии железодефицитной анемии назначают препараты железа и гемотрансфузии. При носовых кровотечениях производят переднюю и заднюю тампонаду полости коса, хотя некоторые авторы считают ее малоэффективной и даже опасной; в качестве альтернативы предлагают сдавление слизистой оболочки носа резиновым пальцем, соединенным через катетер с грушей. Резиновый палец смазывают вазелином, вводят в носовой ход и раздувают до прекращения кровотечения.

Применяют местные орошения кровоточащей слизистой оболочки охлажденным 5 – 8 **%** раствором е-аминокапроновой кислоты, который должен всегда храниться в холодильнике. Из локальных воздействий наиболее эффективно замораживание поврежденного участка криоаппликатором с парожидкостной циркуляцией азота притемпературе наконечника – 19б С.

Прижигания слизистой оболочки носа или иссечение ее участков нередко необходимы по жизненным показаниям, однако не всегда эффективны. При тяжелых рецидивирующих носовых кровотечениях приходится прибегать к перевязке верхнечелюстной, решетчатой, наружной сонной артерий.

Общие терапевтические воздействия (викасол, кальция хлорид, дицинон) малоэффективны, У некоторых больных с успехом применяют эстрогены, тестостерон или андрогсон (по 2 мл 2 раза в день сроком до 10 – 15 дней).

Прогноз в болылинстве случаев благоприятный. Смерть от повторных кровотечений наступает редко (не более 4 %**) .** Более серьезен прогноз при развитии органных осложнений (сердечно-легочная, почечная, печеночная недостаточность), гомозиготной форме заболевания.

**ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА**

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпчра (болезнь Верльгофа) – тромбоцитопеническая пурпура, не связанная с каким-либо предшествующим (основным) заболеванием, лекарственными или токсическими воздействиями.

Выделяют две формы идиопатической тромбоцитопенической пурпуры: острую, которая наблюдается главным образом у детей, и хроническую, которая встречается преимущественно у взрослых в возрасте от 20 до 40 лет, причем у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин.

**Зтиология и патогеиез.** Этиология неизвестна. В пато-генезе основную роль отводят иммунным механизмам. Значение их подтверждается возможностью переноса болезни – индуцирования тромбоцитопении у здоровых лиц после переливания им плазмы крови больных с тромбоцитопенической пурпурой. Плазменные факторы, вызывающие снижение уровня тромбоцитов у здоровых, представляют собой поликлональные иммуноглобулины класса 0, которые чаще бывают неполными антителами, адсорбирующимися на поверхности тромбоцитов, в связи с чем их определение сопряжено со значительными методическими трудностями.

Покрытые антителами тромбоциты удаляются из крови селезенкой, реже печенью; при гистологическом исследовании в макрофагах селезенки наблюдается большое количество тромбоцитов на разных стадиях разрушения.

Селезенка играет важную роль и в выработке антитромбоцитарных антител. В настоящее время не выяснен окончательно вопрос о специфичности этих антител, однако получены данные, свидетельствующие, что антитела на поверхности тромбоцитов больных хронической формой идиопатической тромбоцитопенической пурпурой направлены против гликопротеинового комплекса 11Ь – 111а или гликопротеина 1Ь тромбоцитов. В то же время *в* развитии острой идиопатической тромбоцитопенической пурпуры детей, возникающей после перенесенной вирус-ной инфекции, основное значение отводят иммунным комплексам, содержащим вирусные антигены и связываюшимся с Рс-рецепторами тромбоцитов, или антителам, образующимся против вирусных антигенов и пе-рекрестно реагирующих с антигенами тромбоцитов, т. е.по существу не аутоиммунным, как при хронической форме, а гетероиммунным механизмам.

Уси.чение деструкции тромбоцитов (продолжительность жизни пластинок укорочена до нескольких часов вместо 8 – 10 дней в норме) влечет за собой компенсаторное увеличение их продукции в костном мозге, при этом появляются молодые формы мегакариоцитов. *В* тех случаях, когда действие антител направлено против антигенов мегакариоцитов, возможно нарушение продукции тромбоцитов.

**Клиническая картина.** Начало заболевания во всех случаях острой формы у детей и части больных хрониче-скай формой бывает острым, при постепенном (исподволь) начале болезнь иногда обнаруживают случайно при анализе крови. Для геморрагического синдрома при тромбоцитопенической пурпуре характерны кровоизлияния в кожу в виде кровоподтеков и синяков на конечностях, туловище, а также лице, в конъюннтиве глаза, наблюдаются мелкоточечная (петехиальная) сыпь на нижних конечностях, иногда распространенная пурпура с экхимозами. Часты кровотечения из слизистых оболочек носа, десен, реже желудочно-кишечного тракта. Гематурия отмечается редно, обычно при остром начале и резком снижении числа тромбоцитов в крови, после вирусной инфекции. У 3 **%** больных возникают кровоизлияния в мозг. Предположить возможность у больного церебрального кровотечения позволяет обнаружение кровоизлияний в конъюнктиве, вокруг глаз *в* сочетании с сильной головной болью.

При постоянных кровопотерях развивается постгеморрагическая железодефицитная анемия с клиническими признаками хлорпении (койлонихия, хейлит, глоссит). Спленомегалия и лимфаденопатия нетипичны.

Лаборатор**н**ые данные. Отмечается снижение количества тромбоцитов в разной степени, иногда вплоть до полного их исчезновения из крови. Геморрагический синдром редко наблюдается при уровие тромбоцитов более 50 ° 10'/л. Могут обнаруживаться морфологические изменения тромбоцитов, увеличение числа крупных форм с уменьшением грануломера (“голубые” пластинки), пойкилоцитоз, нарушения функций – адгезии, АДФ- и коллаген-агрегации.

У некоторых больных аутоиммунная тромбоцитопения сочетается с аутоиммунной анемией, но может развиться и железодефицитная анемия; уровень ретикулоцитов зависит от величины кровопотери и выраженности гемолиза. У части больных наблюдаются небольшой лейкоцитоз и эозинофилия, иногда аутоиммунная лейкопения.

Время кровотечения обычно увеличено, коагуляционные пробы (время свертывания крови, парциальное тромбопластиноное время и др.) не изменены.

В костном мозге обнаруживают нормальное или чаще повышенное число мегакариоцитов со сдвигом в сторону молодых форм, что отражает активную продукцию тромбоцитов. При гемолизе или кровопотерях наблюдается увеличение числа клеток эритроцитарного ряда.

У 60 **%** больных детей в случае острой формы болезни выздоровление наступает в течение 4 – 6 нед, у остальных заболевание длится дольше – 3 – 6 мес, но также заканчивается выздоровлением. Хроническая форма отличается затяжным или рецидивирующим течением.

Дети, рожденные от женщин, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенией, нередко имеют тромбоцитопению и геморрагический синдром в результате разрушения тромбоцитов антителами матери, проникшими через плаценту в организм ребенка.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагноз основывается на клинических и лабораторных данных при исключении наследственных форм тромбоцитопении, симптоматических аутоиммунных тромбоцитопений, связанных с СКВ, хроническим активным гепатитом, хроническим лимфолейкозом, а также ДВС-синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и некоторых других заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией (В 12-дефицитная анемия, болезнь Маркиафавы – Микеле). Для подтверждения аутоиммунной тромбоцитопении важное значение имеет обнаружение антитромбоцитарных антител с помощью различных методов, из которых наиболее информативен метод Диксона – количественное определение антител на поверхности тромбоцитов.

В дифференциальной диагностике идиопатической тромбоцитопенической пурпуры с наследственными формами тромбоцитопений имеют значение более позднее начало болезни (не с самого раннего детства), отсутствие указаний на геморрагический синдром у родственников, отсутствие других признаков врожденной патологии.

При выявлении тромбоцитопении у молодых женщин необходимо думать о возможности СКВ, при которой снижение количества тромбоцитов иногда является первым симптомом болезни, но чаще сочетается с аутоиммунными анемией и лейкопенией, увеличением селезенки, характерным поражением кожи, висцеритами, наличием антинуклеарных антител в крови.

При хроническом активном гепатите аутоиммунная тромбоцитопения сопровождается признаками поражения лечсни – увеличением органа, желтухой, гипербилирубинемией за счет прямой фракции, повышением активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы; диагноз подтверждают морфологически.

Идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру приходится дифференцировать и с тромботической тромбоцитопенической пурпурой – заболеванием, клинически проявляющимся лихорадкой, тромбоцитопенической пурпурой, гемолитической анемией, вовлечением нервной системы и почек. Сосудистые поражения являются первичными, обусловливая агрегацию тромбоцитов, тромбоцитопению и развитие анемии с характерной фрагментацией эритроцитов (микроангиопатическая гемолитиче-ская анемия). Этиология тромботической тромбоцитопенической пурпуры неизвестна, в патогенезе определенную роль играют нарушения синтеза эпителием сосудистой стенки простациклина. Со стороны лабораторных показателей, помимо тромбоцитопении и анемии (с ретикулоцитозом и изменением формы эритроцитов), отмечается лейкоцитоз. Время кровотечения увеличено, ретракция кровяного сгустка нарушена, уровень билирубина *в* сыворотке крови умеренно повышен, реакция Кумбса отрицательная.

**Лечение и прогноз.** Лечение зависит от возраста больного, формы и тяжести болезни. Если у больного отсутствуют кровотечения и число тромбоцитов выше 20 – 50 ° 10'/л, то терапию не проводят; в этих случаях, особенно у детей, оправдана выжидательная тактика.

Коррекцию геморрагического синдрома в случаях острой и хронической форм болезни проводят с помощью глюкокортикоидов, иногда для снижения уровня антител и иммунных комплексов назначают несколько сеансов плазмафереза и с целью временной блокады фагоцитирующих макрофагов – введение гамма-глобулина (400 мг/сут внутривенно в течение 5 дней).

Преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг *в* сутки в течение 3 – 4 нед с последующим снижением дозы. Почти у половины больных такае лечение вызывает нормализацию числа тромбоцитов, однако *у* многих из них оно вновь уменьшается после отмены препарата. У больных, чувствительных *к* преднизолону, существует большая вероятность эффективности спленэктомии.

Показанием к спленэктомии является отсутствие стабильного эффекта от преднизолона. У 70 **%** больных операция привадит к выздоровлению или стойкой ремиссии, причем увеличение количества тромбоцитов до нормы происходит уже в течение **2** нед после операции. Хороший эффект спленэктомии связывают с удалением основного органа образования антител **и** уменьшением массы клеток (макрофагов), фагоцитирующих и разрушающих тромбоциты.

Больным, у которых спленэктомия оказалась безуспешной, назначают цитостатическую терапию – азатиоприн (50 – 100 мг/м' в сутки в течение 4 – 5 мес), циклофосфамид (200 мг/сут внутрь в течение 1,5 – 2 мес), винкристин (1 – 2 мг/м' внутривенно 1 раз в неделю 1,5 – 2 мес).

При симптоматических аутоиммунных тромбоцитопениях (СКВ и другие системные заболевания соединительной ткани, хронический лимфолейкоз) активную терапию цитостатиками начинают раньше, спленэктомию производят при неэффективности этих средств и выраженных геморрагиях.

Симптоматическое лечение включает применение е-аминокапроновой кислоты, адроксона и других препаратов, в последнее время с определенным успехом применяют андроген диназол.

Современное лечение уменьшило частоту осложнений; у большей части больных с хронической формой заболевания возможно выздоровление.

**ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ**

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна – Геноха, анафилактоидная пурпура) – наиболее часто встречающийся системный васкулит, характеризуется поражением кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта, почек. Чаще заболевают мальчики или юноши (пик заболевания в возрасте от 4 до 8 лет), однако болезнь может возникнуть и у женщин.

**Этиология и патогенез.** Геморрагический васкулит – неспецифическая гиперергическая сосудистая реакция на различные факторы – инфекционные (стрептококк и другие бактерии), вирусы (в том числе нирус гепатита Б), микоплазмы, вакцинацив. укус насекомого, пищевые и лекарственные аллергены, холод и т. д. Не исключена роль наследственных факторов, так отмечена связь с HLA В35.

Патогенез связан с образованием иммунных комплексов и их отложением в сосудах кожи и внутренних органов. В иммунных комплексам чаще выявляют 1дА; содержание 1дА повышено и в сыворотке больных, имеют значение нарушения микроциркуляции, внутрисосудистая коагуляция.

Поражаются мелкие сосуды и капилляры с развитием деструктивных и деструктивно-продуктивных васкулитов. На ранней стадии отмечаются пролиферация эндотелия, фибриноидный некроз стенок сосудов, периваскулярная лимфоидная инфильтрация, на более поздней – склероз сосудов, сужение просвета их вплоть до полной облитерации. Иммунные комплексы находят в мезангии, капиллярах дермы (в пораженных и непораженных участках).

**Клиническая картина.** Характерно острое начало заболевания, обычно через 1 – 3 нед после острой респираторной инфекции. В большинстве случаев болезнь начинается с кожных высыпаний (пурпуры) и суставного синдрома; *в* начале болезни часто наблюдается и абдоминальный синдром. Может быть выявлена и гематурия, хотя обычно поражение почек присоединяется позднее. Кожные высыпания – одно из наиболее ярких проявлений болезни, которое наблюдается у всех больных.

Высыпания представляют собой геморрагические папулы в виде резко очерченных точек или пятен величиной 1 – 5 мм, не исчезающих при надавливании, позднее они нередко сливаются друг с другом. Геморрагии обычно приподняты над поверхностью кожи, располагаются преимущественно на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, ягодицах, вокруг пораженных крупных суставов; реже пурпура распространяется на лицо, живот, грудь, спину. Иногда типичной папулезной геморрагической сыпи предшествуют крапивница, кожный зуд. Уже через несколько дней эти высыпания бледнеют и затем подвергаются медленному обратному развитию, принимая коричневый оттенок и оставляя на коже пигментированные пятна. Обычно наряду со старыми высыпаниями, находящимися в различных стадиях обратного развития, на коже имеются свежие элементы пурпуры, отчего кожа приобретает пестрый вид. Характерна симметричность высыпаний. Сыпь может быть обильной или крайне скудной. Она может держаться годами, проявляться лишь после длительной ходьбы, стояния.

Суставной синдром является вторым по частоте и важности признаком в диагностическом отношении. Поражаются чаще крупные суставы, обычна коленные и голеностопные. Характерны быстрое возникновение болей, их летучесть, а также несоответствие выраженности болевых ощущений в суставах и скудности объективных признаков их воспаления, Стойкая деформация и нарушения подвижнасти суставов отмечаются редко.

Абдоминальный синдром возникает у половины больных и характеризуется приступообразными болями в животе, на высоте боли возможны рвота с примесью крови, кровянистый стул (мелена). Боли возникают внезай-. но и носят характер кишечных колик, локализуются чаща -.

вокруг пупка, реже – в правой подвздошной или эпигастральной области, имитируя картину аппендицита илй язвы желудка, панкреатита, острой кишечной непроходимости. Объективно отмечается вздутие живота, болезненность при пальпации. Приэнаки раздражения брюшины обычно отсутствуют или выражены весьма уммеренно. Иногда отмечаются хирургические осложнения: инвагинация, кишечная непроходимость, перфора кишечника с развитием перитонита.

Гломерулонефрит развивается у 30 – бО **%** болъных морфологически характеризуется очаговой мезангиаль-

ной пролиферацией с отложением иммунных комплексов, содержащих 1дА, а также СЗ ком понент комплемента и фибрин. Иногда наблюдается диффузный мезангио-капиллярный гломерулонефрит, в тяжелых случаях сочетаюшийся с экстракапиллярными полулуниями. С возрастом частота поражения почек повышается. Гломерулонефрит чаще присоединяется на 1-м году заболевания, реже – в период одного из рецидивов или после исчезновения внепо“ечных проявлений геморрагического вас-кулита. Ведущим симптомом является гематурия, как правило, сочетающаяся с умеренной протеинурией (менее 1 г/сут). У детей при остром циклическом течении в дебюте заболевания может наблюдаться макрогема-турин, не имеющая прогностического значения. Иногда, чаще у взраслых, развивается кефротический синдром или быстропрогрессирующий нефрит.

Течение заболевания может быть острым и хроническим (рецидивирующим). В детском возрасте геморрагический васкулит может протекать крайне тяжело в виде мжчниеносной пурпуры. Наряду с рецидивирующими формами существуют легкие, заканчивающиеся выздоровлением. Прогноз определяет стелень поражения почек, в результате котарого постепенно развивается почечная недостаточность. Неблагоприятный прогноз связан с наличием нефротического синдрома, артериальной гипертензии и экстракалиллярной пролиферации в виде полулуний.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагноз ставят на основании сочетания геморрагических высыпаний при отсутствии нарушений со стороны свертываюшей системы крови с суставным и абдоминальным синдромами, а также поражением почек микрогематурией). У взрослых абдоминальный синдром наблюдается редко, однако часто встречается поражение почек.

Дифференциальную диагностику следует проводить *в* первую очередь с заболеваниями, которым свойственна геморрагическая пурпура: инфекциями (инфекционный эндокардит, менингококцемия), другими системными васкулитами, хроническим активным гепатитом, опухолями, лимфопролиферативными заболеваниями, лимфомами, макроглобулинемической пурпурой Вальденстрема, многие из этих болезней протекают с поражением суставов и почек.

Абдоминальный синдром при геморрагическом васкулите следует отличать от заболеваний, сопровождающихся картиной острого живота, в том числе острого аппендицита, непроходимости кишечника, прободной язвы желудка, иерсиниоза, неспецифического язвенного колита. В пользу геморрагического васкулита свидетельствуют схваткообразные боли, на высоте которых появляются кровавая рвота и мелена, и сопутствующие изменения кожи, суставной синдром.

Почечные формы болезни следует дифференцировать прежде всего с 1дА-нефропатией, протекающей с рецидивами макрогематурии или микрогематурией.

**Лечение.** Зависит от стадии течении (обострение, ремиссия) и преобладания того или иного синдрома – кожно-суставного, абдоминального, почечного. Все больные в стадии обострения нуждаются в госпитализации.

Больным следует избегать охлаждения, длительного стояния и ходьбы. Необходимо исключить вероятные аллергические воздействия (лекарственные вещества, пищевые аллергены, введение сывороток и вакцин).

При кожно-суставном синдроме применяют антиги-стаминные препараты, при упорных рецидивах внутривенно вводят 0,25 **%** раствора новокаина.

При суставном синдроме показаны нестероидные противовоспалительные средства, 4-аминохинолиновые препараты, редко – глюкокортикоиды.

Абдоминальный синдром требует безотлагательных терапевтических мер. Показано лечение гепарином в течение полутора месяцев, антиагрегантами, большими дозами глюкокортикоидов (внутривенно капельно по 150 – 500 мг с постепенным уменьшением дозы по мере сти-хания болей в животе).

При геморрагическом васкулите с поражением почек одни глюкокортикоиды мало эффективны (как и при других системных васкулитах, что отличает их от СКВ). Показано лечение 4-аминохолинами, антикоагулянтами (гепарин, фенилин), антиагрегантами (курантил). В тяжелых случаях – при развитии нефротического синдрома применяют цитостатики (азатиоприн или циклофосфан) по 150 – 200 мг/сут в сочетании с небольшими дозами преднизолона (20 – 30 мг/сут), антикоагулянтами и антиагрегантами. При быстропрогрессирующем гломерулонефрите оправданы попытка применения сверхвысоких доз цитостатиков, глюкокортикоидов, плазмаферез.

Профилактика обострений и рецидивов геморрагического васкулита заключается в предупреждении обострений очагов инфекций, отказе от приема антибиотиков, устранении контакта с аллергенами, провоцирующими факторами – охлаждением, физическими нагрузками, стрессовыми ситуациями.

Прогноз при кожно-суставной форме благоприятный. Развитие геморрагической пурпуры не влияет на продолжительность жизни, за исключением случаев неоправданного назначения глюкокортикоидов и связанных с ними осложнений. Серьезным осложнением является аб-доминальный синдром. Инвагинация, перфорация кишеч-ника заканчиваются смертью 50 **%** больных. Неблаго-приятен прогноз и при развитии гломерулонефрита, 10-летняя выжинаемость таких больных составляет 50 **%;** прогноз тяжелее у лиц старшей возрастной группы, у больных с нефротическим синдромом и артериальной гипертензией, а также при тяжелых морфологических вариантах гломерулонефрита.

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ**

Хронический лимфолейкоз – костномозговой гемобластоз, субстратом которого нвляютсл морфологически зрелые лимфоциты. Болеют преимущественно пожилые люди (средний возраст 60 лет).

**Этиология и патогенез.** В происхождении болезни несомненную роль играет наследственность, значение внешних факторов не установлено. Встречаются случаи с рецессинным и доминантным типом наследования. Иногда наблюдаются хронический лимфолейкоз и лимфосаркома у нескольких членов одной семьи, отмечена высокая частота заболевания среди лиц с различными дисплазиями и дефектами соединительной ткани, а также наследственными нарушениями иммунитета.

Н настоящее время показан кланальный характер как В-, так и Т-клеточных форм хронического лимфолейкоза. При В-клеточной форме, составляющей большинство **(94%)** случаев хронического лимфолейкоза, описаны нарушения хромосом – трисомия 12 и транслокации (4; 11, !1; 14, 7; 11, 2; 7).

**Клиническая картина.** Симптомы болезни связаны с инфильтрацией лейкозными лимфоцитами костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и печени.

В начальном периоде может наблюдаться лишь лимфоцитоз, иногда без значительного лейкоцитоза. Лимфоцитарный лейкоцитоз неуклонно нарастает, но *в* отличие от хронического миелолейкоза число лейкоцитов редко превышает 100 ° 10'/л.

Для хронического лимфолейкоза характерна определенная последовательность поражения лимфатических узлов: как правило, в первую очередь увеличиваются шейные лимфатические узлы, затем подмышечные и после этого другие группы лимфатических узлов (средостения, брюшные, паховые). При увеличении брыжеечных и забрюшинных лимфатических узлов могут возникать симптомы, напоминающие таковые при поражении желудочно-кишечного и мочевого трактов.

Прогрессирующее увеличение лимфатических узлов существенно опережает увеличение селезенки, однако спленомегалия, как и лимфаденопатия, наблюдается у большинства больных. Размеры селезенки могут быть значительными, но инфаркты селезенки редки.

При редкой Т-к.леточной форме хронического лимфолейкоза отмечается выраженная сплено- и гематомегалия без существенной лимфаденопатии и инфильтративное поражение кожи с расположением лейкозных пролифе-ратов в глубоких слоях дермы и подкожной жировой клетчатке.

Лабораторные данные. В крови отмечается лейкоцитоз разной степени выраженности, содержание лимфоцитов в развернутой стадии болезни достигает 80 – 90 **%.** Большинство клеток представлены зрелыми лимфоцитами, часто их микро- и мезогенерациями. Характерно присутствие в мазках крови клеточных теней (тени Боткина – Гумпрехта); нередко встречаются также клетки Ридера (лимфоциты, имеющие почкообразное или двудольчатое ядро). При цитохимическом исследовании выявляются повышение содержания *в* лейкозных лимфоцитах гликогена (часто в виде гранул), что наряду с описанными морфологическими особенностями помогает в диагностике атипичных вариантов хронического лим-фолейкоза. По иммунологическим маркерам эти лимфоциты представляют собой единственный клок В-клеток. При Т-клеточном варианте лимфоциты образуют розетки с эритроцитами барана и имеют Т-клеточные поьерхност ные маркеры.

Красная кровь в начальной стадии болезни страдает мало, однако с течением времени развивается анемия Значительная роль в патогенезе анемии принадлежит гемолизу. АГА с положительной пробой Кумбса наблюдается у 20% больных.

Тромбоцитопения обычно появляется при наличии массивной лимфоидной инфильтрации костного мозга. Однако в ряде случаев тромбоцитопения возникает рано и обусловлена иммунологическим нарушением.

В пунктате костного мозга преобладают лимфоциты; в тяжелых случаях уже с самого начала болезни имеется до 50 – 60 **%** лимфоцитов, в более поздних стадиях обнаруживают тотальную лимфоидную метаплазию костного мозга (95 – 98 **%).** По диагностической ценности стер-нальная пункция превосходит биопсию и пункцию лимфатического узла, при которой характер гиперплазии лимфоидной ткани не всегда можно установить. В тре-панате костного мозга выявляют диффузную лимфоцитарную инфильтрацию. Почти у половины больных развивается гипогаммаглобулинемия, которая с течением времени усугубляется.

Из осложнений наиболее часты инфекции (бактериальные и герпетическая), которые являютсн основной причиной смерти больных. По мере развития болезни нарастают истощение, геморрагический синдром, анемия. Бластный криз редок, возможна трансформация *в* лимфосаркому.

**Днагноз и дифференциальный диагноз.** Хронический лимфолейкоз часто может быть диагностирован по картине периферической крови, особенно при наличии гене-рализованной лимфаденопатии. Подтверждением диагноза служит обнаружение *в* пунктате костного мозга более 30% лимфоцитов, в трепанате – диффузной лимфоцитарной гиперплазии.

Дифференциальную диагностику проводят с неходжкинскими лимфомами, *в* первую очередь лимфомой из малых лимфоцитарных клеток, которая имеет большое сходство с хроническим лимфолейкозом по клиническому течению и морфологическому субстрату. Критериями отличия лимфомы служит отсутствие диффузной лимфо-цитарной инфильтрации костного мозга.

**Лечение и прогноз.** Показаниями для начала лечения цитостатиками являются быстрое увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, нарастание уровня лейкоцитов крови до 80 – 100 ° 10'/л. Препаратами выбора являются алкилируюшне агенты – хлорамбуцил и цикло-фосфамид. К хлорамбуцилу (хлорбутину) чувствительно 50 –70% больных, препарат принимают внутрь в дозе 0,1 –0,2 мг\кг в сутки по длительной интермиттирующей схеме, поддерживающая доза составляет 10 – 15 мг 1 – 2 раза в неделю. Циклофосфан назначают при отсутствии эффекта от хлорбутина, продолжающемся увеличении лейкоцитоза, лимфаленопатии или спленомегалии, а также тенденции к тромбоцитопении; его можно назначать внутрь по 50 – 150 мг в сутки и парентерально (внутривенно, реже внутримышечно) лрерывисто большими дозами (400 – 600 мг/м' 1 раз *в* неделю).

Поддерживающая терапия требует индивидуального подхода в зависимости от активности болезни. На фоне приема этих препаратов могут уменьшиться лимфатические узлы и селезенка, инфильтрация костного мозга, в результате чего корригируются анемия *и* тромбоцитопения. Полной ремиссии хронического лимфолейкоза в результате химиотерапии удается добиться редко. Больные требуют тщательного наблюдения, поскольку в процессе химиотерапии может произойти чрезмерное угнетение костного мозга.

При большом увеличении лимфатических узлов, значительных размерах селезенки, особенно в условиях ци-топениъ проводят локальное облучение, при этом часто уменьшаются системные проявления болезни, в частности снижается уровень лимфоцитов в периферической крови.

Глюкокортикоиды показаны для лечения аутоиммунных цитопений, например АГА с положительной пробой Кумбса. В случаях гемолитической анемии и тромбоцитопении, рефрактерных к глюкокортикоидам, паказана спленэктомия. Показанием к спленэктомии может бытьи быстрый рост селезенки, если он не контролируется цитостатиками. При высоком лейкоцитозе прибегают к лейкаферезу. При лимфосаркомном росте проводят лечение по схемам, применяемым при терапии гематосарком.

Существуют доброкачественные и быстро, прогрессирующие формы хронического лимфолейкоза. Прогноз зависит от степени инфильтрации органов в момент постановки диагноза. Средняя продолжитсльность жизни колеблется от 24 мес *в* группе бальных с анемией и тром-боцитопенией до 8 – 10 лет у больных, имеющих только лейкоцитоз и лимфаденопатию.