

А. С. ПОГОСЯН, Л. М. АВДАЛБЕКЯН, Э. Р. ПАШИНЯН, С. М. ТЕР-ОГАНЕСЯН

## ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗАХ

В настоящее время клиническая медицина уделяет особое внимание изучению проблемы свертывания крови. Большой практический интерес представляет изучение изменений факторов свертывающей системы, особенно в тех случаях, когда имеет место замедление процесса свертывания. В результате такого нарушения появляется кровоточивость, которая является одним из основных клинических симптомов при различных болезнях системы крови, в частности при геморрагических диатезах.

Имеющиеся литературные данные недостаточно раскрывают причину геморрагий при этих патологических состояниях, поэтому мы считаем интересным более подробное изучение изменения факторов свертывающей системы крови у больных различными формами геморрагических диатезов. Мы полагали, что более глубокое изучение этой системы даст возможность выявить причину геморрагий при этих патологических состояниях.

Исследования проводили у 63 больных с различными формами геморрагических диатезов. Из них с болезнью Верльгофа — 29, с гемофилией — 14, с болезнью Шенлейна—Геноха—20 человек.

Все больные были подвергнуты тщательному клиническому и лабораторному обследованию: общий анализ крови, миелограмма, мегакариоцитограмма, количество тромбоцитов, время кровотечения (по Дукке) и свертываемости (по Мас и Магро и по методике Ленинградского института переливания крови), ретракция крови, тромболитическая активность крови, протромбин в плазме, потребление протромбина, содержание фибриногена, время рекальцификации, содержание кальция в сыворотке.

Из 29 больных болезнью Верльгофа женщин было 20, мужчин—9. Возраст больных колебался от 12 до 60 лет. Давность заболевания—от 1 года до 20 лет.

Все больные поступили в отделение с рецидивом заболевания и с более или менее выраженными явлениями кровоточивости. Петехи имелись как на кожных, так и на слизистых покровах. Наблюдали также кровотечения (носовые, оральные, желудочные), гематурию, меноррагию. Анемия была констатирована у 12 больных. Процент гемоглобина колебался в пределах от 30 до 50, количество эритроцитов — от 1 540 000 до 2 580 000; у остальных картина красной крови была нормальная. Количество лейкоцитов было понижено у 4 больных и колебалось от 2000 до

4000; у 2 больных имелся лейкоцитоз в пределах от 12 000 до 19 000. У остальных больных количество лейкоцитов было в пределах нормы.

Со стороны лейкоформулы особых отклонений не было выявлено. Количество тромбоцитов было резко понижено у всех больных, причем у 19 количество их колебалось от 0 до 123 000, у 10 больных — от 174 680 до 224 000.

Резкая тромбопения наблюдалась у больных, имеющих выраженную анемию, и шла параллельно клинической картине и геморрагическим проявлениям.

Со стороны миелограммы в основном наблюдалось реактивное кроветворение в сторону эритроидного ростка (часто процент эритроидных элементов доходил до 50). В двух случаях имели макронормобластическую и макромегалобластическую реакцию; эти изменения, вероятно, были связаны с кровотечениями и анемией. Мегакариоциты не подсчитывались, однако при осмотре в мазках отмечалось резкое увеличение их числа; часто количество их в одном поле зрения доходило до 3—5, а в единичных случаях — до 25—30. Увеличение количества мегакариоцитов отмечалось в разгаре заболевания, когда имели место выраженные проявления геморрагического диатеза.

В мегакариоцитограмме обычно наблюдался сдвиг влево — увеличение количества базофильных форм, а именно: мегакариоцитов, базофильных, мегакариоцитов с юным ядром, форм с диссоциацией созревания ядра и протоплазмы (базофильных со зрелым ядром и полихроматофильных с юным ядром). Мегакариоциты характеризовались ясными, четкими контурами, без дегенеративных изменений. Однако необходимо отметить, что при такой гиперплазии мегакариоцитарного аппарата в пунктате у 16 из 29 больных функционирующих мегакариоцитов не встречалось вовсе; в остальных случаях они составляли всего 12—35%. В функционирующих мегакариоцитах отшнурование наблюдалось в молодых и базофильных формах; при этом имело место образование «голубых пластинок», т. е. неполноценных тромбоцитов без зернистости и причудливой формы.

Полученные данные говорят о том, что тромбопения при данной патологии в основном связана с функциональными нарушениями мегакариоцитарного аппарата, выражающимися в их замедленном созревании и в нарушенном процессе образования их пластинок. Аналогичные данные отмечают и И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев и др. [5].

Время свертывания крови было удлинено у 6 больных (по Мас и Магро 13—24 мин.), в пределах высоких границ нормы — у 4 и нормально — у 5. У 14 больных время свертывания не исследовалось.

Прямой зависимости между количеством тромбоцитов и временем свертывания не отмечалось. Даже при полном отсутствии тромбоцитов время свертывания оставалось нормальным.

С. Г. Левит, В. Н. Засухина, Гиршфельд утверждают, что время свертываемости крови при тромбоцитопениях находится в пределах нормы. Б. П. Шведский отмечает незначительное удлинение времени свертывае-

мости у 27% больных с симптомокомплексом Верльгофа и укорочение времени свертываемости у 30% больных (цит. [4]).

При пробирочном методе ретракция кровяного сгустка была понижена у 22 больных (0,1—0,2), на касторовом масле у 10 больных полностью отсутствовала. Изменение ретракции в основном шло параллельно с тромбоцитемией. Время кровотечения по Дукке у подавляющего большинства было нормальное. У 6 больных было удлинено от 4 до 30 мин.

Из 29 обследованных больных у 21 дополнительно было исследовано также количество протромбина, потребление протромбина, фибриноген, время рекальцификации и содержание кальция в сыворотке. Количество протромбина в плазме было нормальное у 17 больных и понижено у 4 (62—78% при норме 80—100%).

Из 21 больного у 5 потребление протромбина было понижено и колебалось в пределах от 26 до 75% (норма 80—100%). Это указывает на нарушение свертываемости крови в первой фазе и связано с нарушением образования тромбопластина крови, вероятно, в результате тромбопении.

Количество фибриногена у 5 больных незначительно (следы) и сгусток не появлялся, у 4 больных было несколько понижено (150—175 мг%). У этих же больных параллельно наблюдалось удлинение времени рекальцификации, т. е. запоздалое появление сгустка (от 18,5 до 28 мин. при норме 7—12 мин.). Запоздалое появление сгустка наблюдали также у 5 больных, имеющих нормальное количество фибриногена. Концентрация кальция у больных была понижена в пределах 6,2—9 мг% при норме 10—13 мг%.

Как видно из приведенных данных, при болезни Верльгофа у подавляющего большинства больных отмечаются значительные изменения в системе свертывания крови — тромбопения, гиперплазия мегакариоцитарного аппарата с резким понижением их пластинообразовательной функции, отсутствие или понижение ретракции кровяного сгустка, запоздалое появление фибринового сгустка (удлинение времени рекальцификации). Понижение потребления протромбина и концентрация кальция в сыворотке отмечались лишь у части больных. Все эти данные говорят о том, что свертывание крови при этой патологии в основном нарушается в III и частично в I фазе свертывания. Изменения эти связаны с резкой тромбопенией, которая играет ведущую роль в генезе кровотечений при болезни Верльгофа.

Я. И. Выговская [4] у больных с тромбоцитопеническим синдромом отмечает резкие нарушения в первой фазе свертывания крови — в процессе образования тромбопластина крови и использования протромбина при свертывании. Автор указывает на понижение толерантности к гепарину, а также на то, что коагуляционный дефект обусловлен дефицитом тромбоцитов. Аналогичные данные отмечает М. С. Мачабели [8].

Ко второй группе (14 чел.) были отнесены больные с гемофилией, из которых у 10 определялась типичная для клинической гемофилии на-

следственность. Клиническая картина заболевания характеризовалась повторными проявлениями кровоизлияний, кровотечений и развитием гематрозов.

Из 14 больных слабо выраженная анемия была констатирована только у 3. Процент гемоглобина колебался в пределах от 53 до 65. Количество эритроцитов — от 2 580 000 до 3 340 000, у остальных эти показатели были в пределах нормы.

Со стороны количества лейкоцитов и лейкоформулы особых отклонений не наблюдалось. Исключение составили: один больной с кровоточащей после травмы раной верхней губы, у которого палочкоядерный сдвиг достигал 11%, и 3 больных с лимфоцитозом в пределах 41—45%.

Количество тромбоцитов в основном было нормальное, только у 3 больных оно было незначительно снижено.

У всех обследованных больных наблюдалось значительное удлинение времени свертываемости крови при нормальном количестве тромбоцитов: время свертывания колебалось от 14 мин. до 1 ч. (по Мас и Магро) и от 320 до 629 мин. (норма 150—300 мин.). Время кровотечения было удлинено только у 4 больных и колебалось в пределах 4 мин. 20 сек.—10 мин. 30 сек. (по Дукке).

Дополнительное исследование факторов свертываемости показало, что протромбиновое время, а также количество протромбина у подавляющего большинства больных находятся в пределах нормы. Значительные изменения были обнаружены со стороны потребления протромбина.

Из 14 обследованных у 9 выявлено резкое уменьшение потребления протромбина в пределах 25—60% (норма 80—100%), что говорит о недостатке плазменных факторов тромбопластина (VIII, IX или X факторы), которые нами не были определены. На недостаток плазменных факторов при данной патологии указывают также З. С. Баркаган, Е. Я. Суховеева, Н. М. Городецкая, В. П. Балуда, Н. А. Мессинева, Е. В. Карасева и др. [1, 2, 3, 7]. Интересные данные получены и со стороны ретракции крови: у 10 больных она полностью отсутствовала, у 2 была ниже нормы, у 2—в пределах нормы. Аналогичные данные отмечают Н. А. Мессинева и Е. В. Карасева [7]. Количество фибриногена было понижено у 8 больных — от следов до 125 мг% (норма 200—400 мг%); у одного было повышено — 725 мг%, у 5—в пределах нормы. Параллельно понижению количества фибриногена у этих же больных наблюдалось удлинение времени рекальцификации от 25 до 35 мин. (норма 7—12 мин.), у 7 не имели образования фибрина (сгустка). Концентрация кальция в сыворотке была несколько понижена у 6 больных — от 7 до 9,2 мг% (норма 10—13 мг%).

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что для больных гемофилией характерно резкое удлинение времени свертываемости и понижение потребления протромбина, замедленное образование сгустка фибрина с понижением концентрации фибриногена.

Как видно из приведенных данных, эти изменения в свертывающей

системе при гемофилии относятся не только к I фазе, как вообще принято считать, но и к III фазе процесса свертывания, за что говорит замедленное образование фибрина, отсутствие ретракции в касторовом масле.

III группу наших больных (20 чел.: женщин—6, мужчин—14) составляют больные болезнью Шенлейн—Геноха. Возраст больных колебался от 9 до 45 лет, давность заболевания—от 15 дней до 2 лет; 5 больных имели простую форму болезни, 15—диффузную.

Больные поступили в отделение с жалобами на геморрагии на коже верхних и нижних конечностей, кровотечения (носовые, желудочные, почечные), боли в суставах и на приступообразные боли в области желудка.

Со стороны красной крови особых сдвигов не было выявлено.

Количество лейкоцитов было нормальное у 16 больных и повышено у 4 (10400—26000). РОЭ была повышена у 11 больных в пределах от 22 до 37 мм. Со стороны лейкоформулы особых изменений не было, за исключением 4 больных, где имелся сдвиг влево (миелоциты—1%), и одного больного с палочкоядерным сдвигом до 17%. Количество тромбоцитов было нормальное у 18 больных, у 2—наблюдалось незначительное снижение (171380—202800).

У 6 больных из 20 был исследован также костный мозг. Со стороны миелограммы изменений никаких не наблюдалось. Со стороны мегакариоцитограммы отмечалось очень незначительное увеличение базофильных форм без дегенеративных изменений. Функционирование было нормальное и только в одном случае подавленное: количество функционирующих мегакариоцитов составляло 5% против нормы—40—50%.

При изучении костномозгового пунктата при этом заболевании Пайрднер (1948) не находил в костном мозгу особых изменений, за исключением увеличения числа зрелых и незрелых эозинофильных клеток [9].

Длительность кровотечения (по Дукке) и свертывание крови были нормальные у всех больных. Ретракция кровяного сгустка у 8 больных отсутствовала, у 5 была удлинена от 45 до 93 мин. (норма 20—40 мин., на касторовом масле).

В острой стадии заболевания у больной с пониженным количеством тромбоцитов (54000) В. Н. Шамова (1935) отмечает отсутствие ретракции сгустка и удлинение времени кровотечения до 12 мин.

Протромбиновое время, количество протромбина, потребление протромбина было в пределах нормы.

З. А. Данилина (1956) в острой стадии заболевания у половины детей находила повышение протромбинового индекса.

Количество фибриногена было понижено у 9 больных от следов до 175 мг%. Параллельно с этим наблюдалось удлинение времени рекальцификации от 17 до 30 мин. (норма 7—12 мин.), у 5 из них сгусток не образовался, количество кальция в сыворотке было нормальное.

Как видно из приведенных данных, факторы свертывания крови при болезни Шенлейна—Геноха меняются, за исключением пониженного количества фибриногена и удлинения времени рекальцификации.

Таким образом, подтверждается существующее мнение, что в патогенезе кровотечений при этой болезни в основном имеют значение сосудистые факторы.

### В ы в о д ы

1. При болезни Верльгофа в разгаре заболевания имеют место тромбопения, гиперплазия мегакариоцитарного аппарата без дегенеративных изменений с резким понижением пластинообразующей функции их; отсутствие или понижение ретракции кровяного сгустка, запоздалое появление фибринового сгустка (удлинение времени рекальцификации), понижение концентрации кальция в сыворотке и потребления протромбина у части больных. Все эти данные говорят о том, что свертывание крови при этой патологии нарушается в основном в III и частично в I фазах свертывания и связано с резкой тромбопенией, которая играет ведущую роль в генезе кровотечений при болезни Верльгофа.

2. При гемофилии характерны: резкое удлинение времени свертываемости и понижение потребления протромбина, замедленное образование фибринового сгустка с понижением концентрации фибриногена и отсутствие ретракции у большинства больных. Изменения свертывающей системы при гемофилии наблюдаются не только в первой фазе, как принято считать, но и в III фазе процесса свертывания.

3. При болезни Шенлейн—Геноха отмечается некоторое понижение количества фибриногена и удлинение времени рекальцификации у части больных. Ретракция, время свертываемости и кровотечения, количество протромбина, протромбиновое время, потребление протромбина и содержание кальция в сыворотке крови не изменяются.

Не изменяется также количество тромбоцитов, мегакариоцитограмма и миелограмма. Тем самым подтверждается существующее мнение о том, что в патогенезе кровотечений при этой болезни в основном имеют значение сосудистые факторы.

Институт гематологии и переливания крови  
Министерства здравоохранения  
Армянской ССР

Поступило 18.VI 1963 г.

Զ. Ս. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Լ. Մ. ԱՎԴԱԼԲԵԿՅԱՆ, Է. Ռ. ՓԱՇԻՆՅԱՆ, Ս. Մ. ՏԵՐ-ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

ՄԱԿԱՐԴՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՍԻՍՏԵՄԻ ՈՐՈՇ ՖԱԿՏՈՐՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ  
ՀԵՄՈՐՐԱԳԻԿ ԴԻԱՏԵԶՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

### Ա մ ֆ ո ֆ ո լ մ

Ուսումնասիրությունները կատարվել է տարբեր հեմորագիկ դիատեզներով 63 հիվանդների մոտ: Վերլուծվել է հիվանդություններ 29 հիվանդ, հեմոֆիլիայով՝ 14 հիվանդ, Շենլեյն-Հենոխի հիվանդություններ 20 հիվանդ:

Մատերիալի վերլուծությունը թույլ է տվել հանգելու հետևյալ եզրակացություններին.

1. Վերլճոֆի հիվանդության ժամանակ, հիվանդության արտահայտված շրջանում ունենում ենք տրոմբոպենիա, մեզակարիոցիտար ապարատի հիպերպլազիա (առանց դեզեներատիվ փոփոխությունների) տրոմբոցիտներ, առաջացնելու ֆունկցիայի նկատելի իջեցումով: Ռետրակցիայի իջեցում կամ բացակայում, ռեկալցիֆիկացիայի ժամանակամիջոցի երկարացում, կալցիումի կոնցենտրացիայի և պրոտրոմբինի քանակի իջեցում հիվանդների մոտ: Բոլոր այս տվյալները խոսում են այն մասին, որ այդ պաթալոգիայի ժամանակ մակարդունակությունը խանգարվում է 3-րդ և մասամբ 1-ին ֆազաներում, որը հավանաբար կախված է արտահայտված տրոմբոպենիայից:

2. Հեմոֆիլիայի ժամանակ լինում է արյան մակարդունակության ժամանակամիջոցի արտահայտված երկարում, պրոտրոմբինի յուրացման իջեցում, ֆիբրինային մակարդուկի առաջացման դանդաղում, ֆիբրինոգենի կոնցենտրացիայի իջեցում և ռետրակցիայի բացակայություն մեծ մասի մոտ: Մակարդունակության խանգարումը հեմոֆիլիայի ժամանակ լինում է ոչ միայն 1-ին այլ նաև 3-րդ ֆազայում:

3. Շենլեյն-Հենոխի հիվանդության ժամանակ նկատվում է ֆիբրինոգենի քանակի որոշ իջեցում և ռեկալցիֆիկացիայի ժամանակամիջոցի երկարում հիվանդների մի մասի մոտ: Ռետրակցիան, արյան մակարդունակության և արյունահոսության ժամանակամիջոցը, պրոտրոմբինի քանակը, պրոտրոմբինային ժամանակամիջոցը, նրա յուրացումը և կալցիումի կոնցենտրացիան արյան շիճուկում չի փոխվում: Չի փոխվում նաև տրոմբոցիտների քանակը, մեզակարիոցիտոզրաման և միելոզրաման, դրանով իսկ հաստատվում է այն կարծիքը, որ Շենլեյն-Հենոխի հիվանդության ժամանակ արյունահոսության պաթոգենեզում հիմնական նշանակությունը ունեն անոթային ֆակտորները:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балуда В. П. Проблемы гематологии и переливания крови, 1962, 1, стр. 60.
2. Балуда В. П., Черная В. В., Маляровская В. Н., Цынколовский И. Б., Романцева Т. Б. Проблемы гематологии и переливания крови, 1961, 1, стр. 59.
3. Баркаган З. С., Суховеева Е. Я., Городецкая Н. М. Проблемы гематологии и переливания крови, 1959, 8, стр. 13.
4. Выговская Я. И. Проблемы гематологии и переливания крови, 1959, 8, стр. 20.
5. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1962.
6. Рутберг Р. А. Проблемы гематологии и переливания крови, 1957, 3, стр. 25.
7. Мессинева Н. А., Карасева Е. В. Клиническая медицина, 1962, 10, стр. 99.
8. Мачабели М. С. Актуальные вопросы гематологии, М., 1960, стр. 330.
9. Насонова В. А. Геморрагический васкулит. М., 1959.