

Д.А.Дьяконов, Н.С.Федоровская, С.В.Игнатъев, Т.А.Чернова

**ЗНАЧИМОСТЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ВЫЯВЛЕНИЯ
МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ**

ПРИ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

ФГБУН “Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России”

Болезнь Виллебранда (БВ) является наследственным заболеванием системы крови, характеризующимся возникновением спонтанных кровотечений. В основе патогенеза данной патологии лежат качественные или количественные нарушения синтеза фактора Виллебранда (vWF). При этом нарушается процесс адгезии тромбоцитов, а плазменный фактор VIII (FVIII) подвергается патологическому протеолизу. Кроме того, при БВ в организме наблюдается уменьшение концентрации серотонина. Это приводит к развитию патологической дилатации сосудов и их повышенной проницаемости. Вследствие изменений всех трех звеньев гемостаза – сосудистого, тромбоцитарного и плазменного у больных БВ могут наблюдаться обширные, длительные и не контролируемые кровотечения [1].

Наиболее характерным и специфическим симптомом при БВ являются кровотечения из слизистых полости рта, носа, внутренних органов, которые могут упорно повторяться в какой-либо одной из локализаций [2]. Симптомы кровоточивости варьируют от умеренно выраженных до крайне тяжелых и протекают преимущественно по микроциркуляторному типу. Однако у пациентов с резким дефицитом FVIII (III тип БВ) наблюдаются обильные и продолжительные кровотечения (носовые, десневые, маточные), а также кровоизлияния в мышцы и суставы. Кроме того геморрагический синдром при этой патологии крайне неоднороден и может меняться с течением времени, исчезать на довольно продолжительный срок, а затем вновь появляться; такие формы заболевания наиболее сложны в диагностике и опасны неожиданными угрожающими для жизни кровотечениями во время операций, родов, при травмах и других состояниях [3].

В литературе упоминается частое сочетание геморрагических проявлений БВ с явлениями синдрома мезенхимальной дисплазии: повышенная растяжимость кожи, слабость связок, гипермобильность суставов, различные деформации и птозы органов. Вероятно, в основе данных проявлений лежат дополнительные местные сосудистые или стромальные дисплазии, которые могут приводить к рецидивам кровотечений [4]. Для их выявления необходимы тщательные дополнительные исследования слизистых оболочек различных органов, в частности – риноскопия, ларингоскопия, фибродуоденоскопия, колоноскопия, а также патогистологический анализ измененных структур. На слизистых оболочках нередко обнаруживаются сосудистые образования в виде поверхностно расположенных, расширенных и извитых сосудов диаметром до 1-2 мм, легко дающих обильные, трудно останавливаемые кровотечения. Гистологическими признаками мезенхимальных дисплазий

являются гиперэластичность, неравномерность и “закрученность” петель капилляров, их “булавовидные” расширения.

В связи с тем, что хирургические вмешательства, роды, травмы у пациентов с БВ в сочетании с незначительными геморрагическими проявлениями опасны [5], считаем, что наличие у больных даже умеренно выраженного геморрагического синдрома и типичных признаков мезенхимальной дисплазии в месте кровотечений обосновывает дальнейшее наблюдение таких пациентов с исследованием у них всех звеньев гемостаза в динамике.

В качестве примера приводим клинический случай проявления ангиодисплазии с атрофическими изменениями кожи у пациентки с легкой степенью болезни Виллебранда.

Больная М., 1982 года рождения, с 11 лет появился спонтанный кожно-геморрагический синдром в виде гематомы в области надколенников слева и справа, кожа над ними – с повышенной растяжимостью. При обследовании показатели первичного и вторичного звеньев гемостаза были в пределах референтных значений. Однако кожно-геморрагический синдром рецидивировал, появились носовые кровотечения. Данные проявления купировали ϵ -аминокапроновой кислотой. Пациентка регулярно проходила обследование в динамике.

Через год больная поступила в клинику Кировского НИИ гематологии и переливания крови с посттравматической обширной гематомой коленной области и голени слева. Пациентке проводилось обследование и лечение в клинике института, несмотря на отсутствие изменений в лабораторных тестах, отражающих состояние первичного и вторичного звеньев гемостаза.

В процессе динамического наблюдения за больной, в возрасте 21 года у ней были выявлены снижение активности FVIII, vWF и ристамицин-индуцированной агрегации тромбоцитов (RIPA), что позволило установить диагноз болезни Виллебранда. В 2004 году под прикрытием концентратов факторов свертывания крови она благополучно родила девочку, после чего геморрагические явления не отмечались, при контрольных обследованиях показатели гемостаза были в пределах нормы (следует отметить, что у ее дочери установлены подобные клинические проявления геморрагического диатеза и снижение активности FVIII, vWF и RIPA).

В 2012 году больная вновь поступила в клинику Кировского НИИ гематологии и переливания крови с жалобами на изменения структуры кожи и ее цвета в области коленного сустава слева, периодические петехиальные высыпания на конечностях.

При объективном обследовании: локально в области нижних конечностей обнаружены гематомы разной степени выраженности; в области левого коленного сустава выявлены атрофические изменения кожи типа папирусной бумаги, светло-коричневого цвета, кожная складка более 10 см. Данные лабораторных исследований:

- общий анализ крови: гемоглобин – 128 г/л; гематокрит – 38,3%; эритроциты – $4,24 \times 10^{12}$ /л; СОЭ – 2 мм/час; лейкоциты – $4,55 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 260×10^9 /л; средний объем тромбоцитов – 10,1 фл.;
- коагуляционный гемостаз от 21.02.2013 (без гемостатиков): длительность кровотечения – 2 мин; свертываемость крови – 7 мин; фактор VIII – 100%; фактор IX – 100%; тромбиновое время – 15 с; фибринолитическая активность – 8 мин; индекс АПТВ – 0,85; протромбиновый индекс – 93%; антитромбин III – 155 %;
- индуцированная активность тромбоцитов с адреналином и АДФ была снижена, с ристомидином – повышена, с коллагеном – в норме;
- активность vWF – 93%, антиген к vWF – 78%.

Учитывая возможность опухолевого перерождения клеток кожи и с косметической целью, проведено иссечение измененного участка в области левого коленного сустава. Материал направлен в лабораторию патоморфологии крови для исследования.

При макроскопическом осмотре: участок кожи размерами 12x4x0,2см, отмечается ее истончение по типу “папирусной бумаги”. При микроскопическом анализе (рисунок): в срезах представлена кожа с тонким эпидермисом. Роговой слой в большинстве полей зрения значительно истончен, неравномерно расслоен. Зернистый слой частично редуцирован, ростковый и базальный слои сохранены. Имеется очаговый умеренный отек эпидермиса в виде просветления перинуклеарных пространств. В дерме сосочки несколько сглажены, коллагеновые волокна разволокнены, частично фиброзированы; отмечается расширение и неравномерное кровенаполнение сосудов, определяются эритростызы. В сосочковом и сетчатом слоях дермы встречаются мелко- и среднеочаговые деструктивные кровоизлияния насыщенно-красного цвета, с неравномерным частичным гемолизом эритроцитов, выявляются единичные лейкоциты. Представлены придатки кожи в виде сальных и потовых желёз, часть из них деформирована. Заключение: атрофическое изменение кожи с явлениями ангиодисплазии.

С учетом выявленных гистологических нарушений для обеспечения адекватного гемостаза был назначен активатор образования тромбопластина, нормализующий функцию тромбоцитов – дицинон. Дополнительного введения синтетического аналога вазопрессина и факторов свертывания крови не потребовалось – послеоперационных кровотечений не наблюдалось. Рана зажила первичным натяжением, швы были сняты на 14 сутки. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

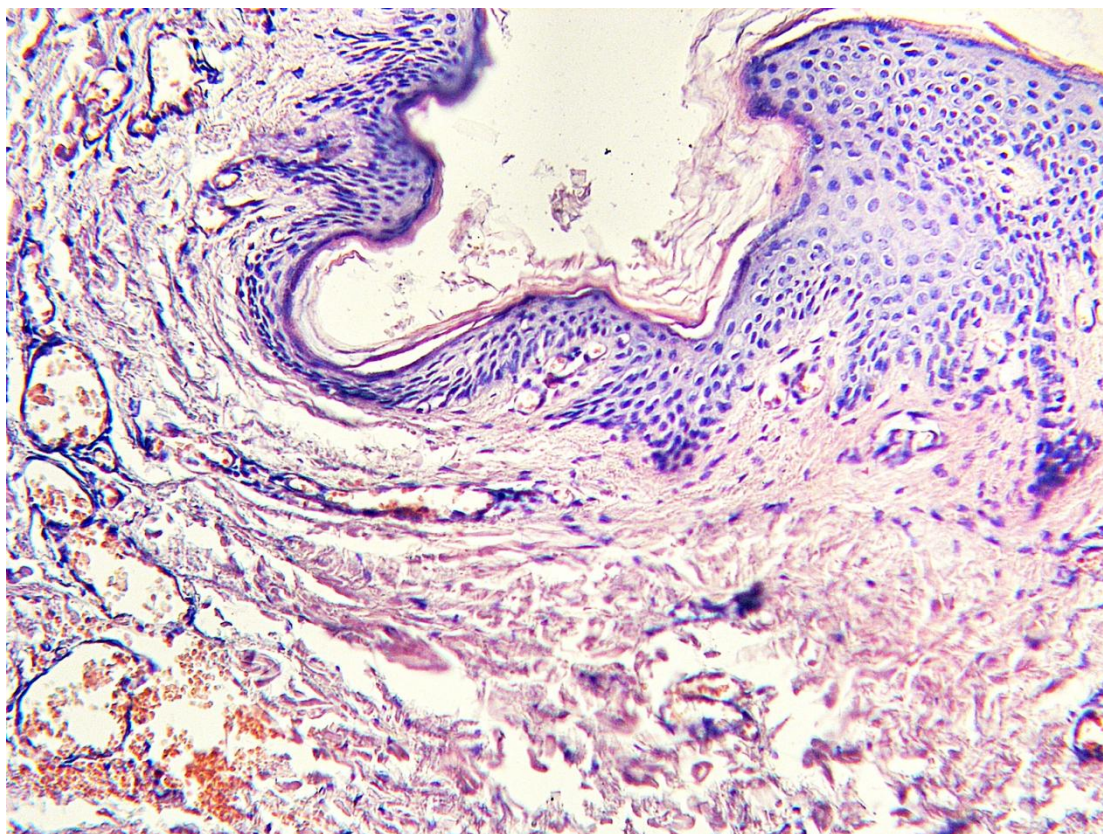


Рис. Атрофическое изменение кожи с явлениями ангиодисплазии. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение x 100.

Таким образом, даже самые минимальные клинические проявления геморрагического синдрома (носовые и десневые кровотечения, петехии на кожных покровах) и микроскопически выявленные признаки мезенхимальной дисплазии у пациента должны насторожить лечащего врача (терапевта, ЛОР-врача, стоматолога, хирурга и других узких специалистов) и быть поводом для динамического обследования всех звеньев гемостаза. Особенно важно его контролировать у женщин, так как беременность и последующие роды могут способствовать срыву «status quo» и развитию неконтролируемых кровотечений, часто приводящих к калечащей операции – экстирпации матки. Считаем, что проведение гистологических и гистохимических исследований позволят расширить понимание механизмов патогенеза мезенхимальной дисплазии у больных тромбоцитопатиями и БВ, что имеет важное практическое значение.

Список литературы

1. Протокол ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1 – 2008). Гемофилия (ГОСТ Р 52600. 3 – 2008) [Текст] / – М.: НЬЮДИАМЕД, 2009.
2. Воробьев П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза [Текст] / П.А. Воробьев. – Изд. второе, переработанное, дополненное – М.: Ньюдиамед, 2011. – 325 с.

- 3 Мамаев А.Н. Коагулопатии [Текст] / А.Н. Мамаев. – Руководство для врачей – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
- 4 Руководство по гематологии: В 3 т. Т.3 / Под ред. А.И. Воробьева; 3-е изд., перераб. и дополн. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
- 5 Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные [Текст] / А.С. Шитикова – под редакцией Л.П. Папаян, О.Г. Головиной – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – 320 с.