



ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России

Кафедра педиатрии и неонатологии

Геморрагические заболевания у детей

к.м.н. Нураденова Гульнара Ризековна

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

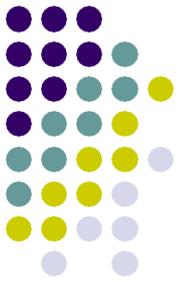


ГЕМОСТАЗ- это функция организма, направленная:

- с одной стороны на сохранение жидкого агрегатного состояния крови в неповрежденном кровеносном русле,
- с другой стороны, на обеспечение остановки кровотечения и предотвращение физиологически значимой кровопотери при повреждении кровеносного сосуда.

Функция гемостаза обеспечивается благодаря взаимодействию ряда структур и веществ организма, которые образуют **СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА**.

КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА



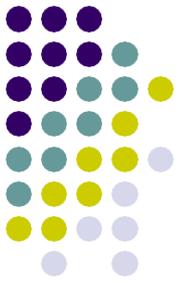
Сосудистая стенка,

Тромбоциты и другие клетки крови,

Плазменные компоненты (белки, пептиды и небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, и др.)

- Прокоагулянты,
- Ингибиторы коагуляции, антикоагулянты.
- Профибринолитики,
- Ингибиторы фибринолиза.

Эндотелий



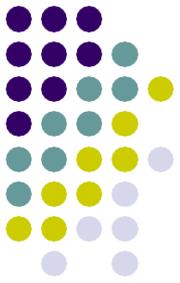
- **Интактный** эндотелий обладает **антикоагулянтной** активностью
 - Слой гликокаликса, обращённый в просвет сосуда, с высокой долей гепарансульфата (в комплексе с антитромбином III до 80% антикоагулянтной активности)
 - Отрицательный поверхностный заряд
- Пассивно предотвращает контакт крови с субэндотелием
- Выделяет вещества, препятствующие коагуляции, адгезии, агрегации
 - Простаглицлин (PGI₂)
 - Связанный с мембраной тромбомодулин (в комплексе с тромбином активирует протеин C)
 - Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ, TPF1)
- **При повреждении** эндотелий проявляет **прокоагулянтные** и провоспалительные свойства (ф-р Виллебранда, TF, эндотелин – стимулятор вазоконстрикции)



АКТИВАЦИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ

- При отсутствии каких-либо повреждений выстилающие сосуд эндотелиальные клетки обладают тромборезистентными свойствами, что способствует поддержанию жидкого состояния крови
- При повреждении эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность за счет синтеза и выделения следующих факторов:
 - Тканевой фактор (ТФ)
 - Фактор Виллебранда
 - Фактор V
 - Ингибиторы активатора плазминогена
 - ИЛ-1
 - Эндотелин-1

Тромбоциты

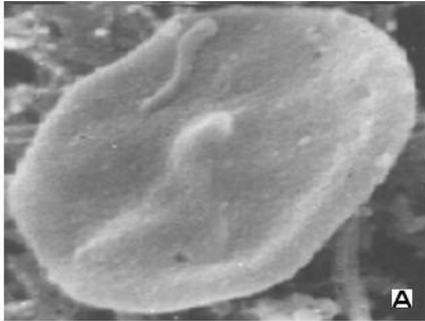
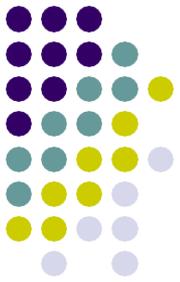


- Продолжительность жизни 7-10 сут
- Ежедневно 10-15% циркулирующих тромбоцитов расходуется на поддержание трофики и функционирования эндотелия

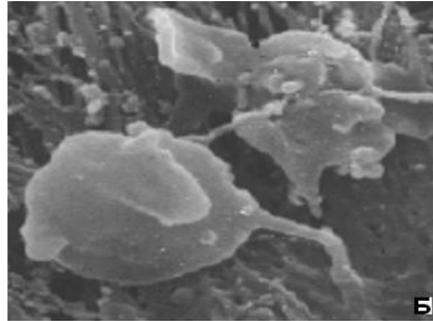
Основные функции:

- Формирование первичной тромбоцитарной пробки за счет адгезии и агрегации
 - Адгезия к субэндотелию
 - Активация с выбросом медиаторов из гранул хранения
 - Агрегация
- Катализ коагуляционного гемостаза
 - Предоставление ФЛ поверхности (ф-р 3 тромбоцитов)
 - Выброс прокоагулянтов из пулов хранения
- Ретракция сгустка крови
- Стимуляция локальной вазоконстрикции, репарации

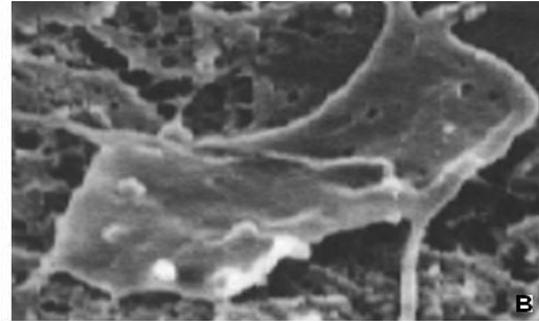
Активация тромбоцитов



Неактивный тромбоцит
(дискоцит, пластинка)



Тромбоциты в обратимой стадии
контактной активации
(шаровидные формы
с псевдоподиями)



Тромбоцит в необратимой стадии адгезии
(распластанная форма без внутреннего
содержимого - "тень тромбоцита")

обратимая

необратимая

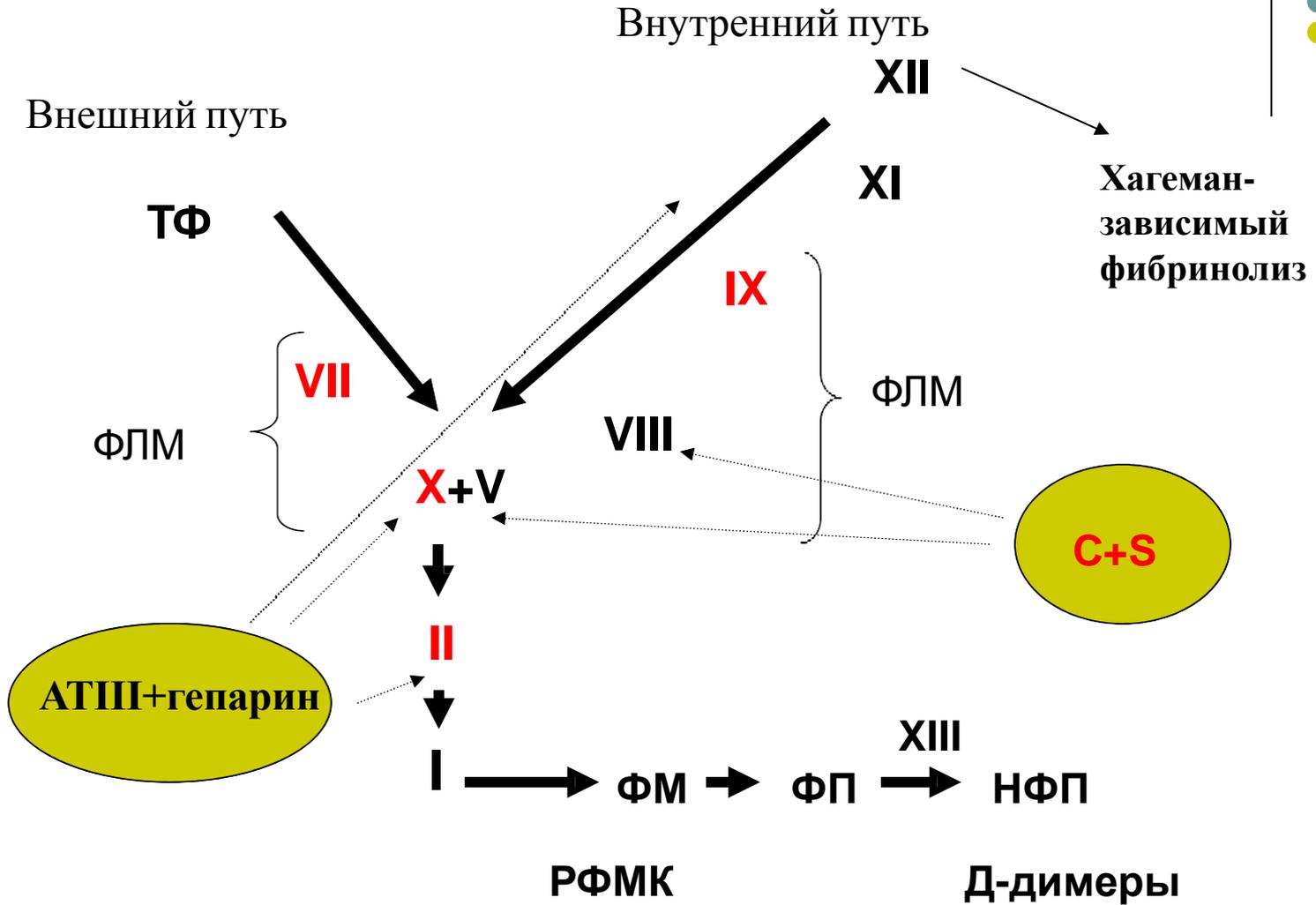
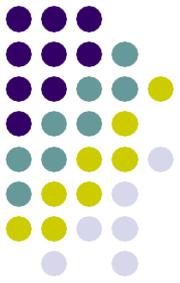
- Тромбоцит меняет форму с дисковидной на сферическую, у него появляются псевдоподии.
- На мембране тромбоцитов экспрессируются или повышают аффинность рецепторы тромбоцитов.
- Происходит секреция содержимого пулов хранения тромбоцита.
- Тромбоциты фиксируются на поверхностях (субэндотелиальном матриксе и др.) и (или) соединяются друг с другом и другими клетками крови (происходит адгезия и агрегация).

Прокоагулянты плазмы



Фактор	Участие в коагуляции	Название	Время полувыведения	Место синтеза (преимущественно)	вит. К
I	общий	Фибриноген	64 – 120	Печень, мегакариоциты	
II	общий	Протромбин	48-120	печень	+
V	общий	проакцелерин	12-24	Печень, мегакариоциты	
VII	внешний	проконвертин	4 – 6	печень	+
VIII	внутрен	Антигемофильный глобулин	10-12	печень, эндотелий	
IX	внутрен	Ф-р Крисмаса	18-30	печень	+
X	общий	Ф-р Стюарта-Прауэра	24-60	печень	+
XI	внутрен	Плазменный предшественник тромбопластина	45 – 80	печень	
XII	внутрен	Ф-р Хагемана	40 – 70	печень	
XIII	общий	Фибрин стабилизирующий фактор	40 - 200	мегакариоциты печень	
ФВ	Внутр / тромбоц	Ф-р Виллебранда	20	Мегакариоциты, эндотелий	

Коагуляционный гемостаз (упрощенная схема)



ОГРАНИЧЕНИЕ ПРОЦЕССА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

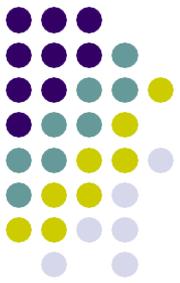


- По мере удаления от зоны повреждения происходит ослабление прокоагулянтных стимулов и усиление антикоагулянтных,
- Неповрежденный эндотелий обладает антикоагулянтным потенциалом,
- На всех этапах свертывание крови контролируется действием ингибиторов.

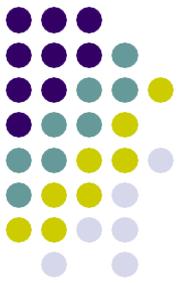
Антикоагулянты:

- витамин-К-зависимые протеины C+S (V и VIII факторы),
- активируемый гепарином антитромбин III (ф-ры IX, X и II)
- Одновременно с запуском процесса свертывания запускается процесс фибринолиза, а по мере удаления от места повреждения сосуда и по мере развития репарации тканей активность фибринолиза начинает все более преобладать над свертыванием.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА



- Оценка семейного анамнеза:
 - данные за наследственное нарушение гемостаза геморрагического или протромботического характера
- Оценка клинических данных :
 - наличие геморрагического синдрома , не соответствующего по тяжести, длительности или характеру травмирующего воздействия
 - наличие окклюзирующих тромбозов у лиц молодого возраста
- Оценка лабораторных данных:
 - лабораторные признаки геморрагического/тромбофилического состояния



ОЦЕНКА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

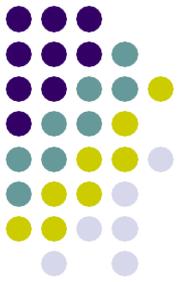
- **Время кровотечения (не диагностическая методика):**
 - По Айви: длительность кровотечения из 3 насечек стандартным скарификатором из предплечья при компрессии плеча 40 мм рт.ст. (норма до 7 мин.)
 - По Шитиковой: время кровотечения из стандартного прокола пальца опущенного в физиологический раствор температурой 37 град.
 - прокол мочки уха – по Дьюку (Duke)
- Подсчет количества тромбоцитов ($150 - \sim 400 \times 10^9$ /л.)
- Автоматизированное время кровотечения (PFA 100)
- Анализ агрегации тромбоцитов на автоматических агрегометрах
- Косвенно по тромбоэластографии



Время кровотечения

- соответствует времени, которое необходимо для образования тромбоцитарной пробки и характеризует функциональную активность тромбоцитов и их взаимодействие с сосудистой стенкой.
- Время кровотечения удлиняется при тяжелых нарушениях первичного гемостаза (тромбоцитопении, дисфункции тромбоцитов и болезни Виллебранда), но не выявляет всех тромбоцитарных нарушений, т.е. имеет низкую чувствительность.
- Время кровотечения **не изменяется** при коагулопатиях.

ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА



- Время свёртывания цельной крови
- Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ) отражает активность факторов внутреннего и общего пути
- Протромбиновое время (ПВ) - время свёртывания плазмы после добавления тромбопластин-кальциевой смеси - характеризует факторы внешнего и общего пути.
- Тромбиновое время (ТВ) характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина.
- Уровень фибриногена

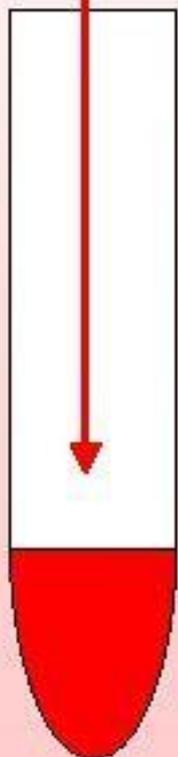
Глобальные тесты гемостаза

ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ (по Ли-Уайту):

в стеклянной пробирке при 20-25° С – 6-11 мин

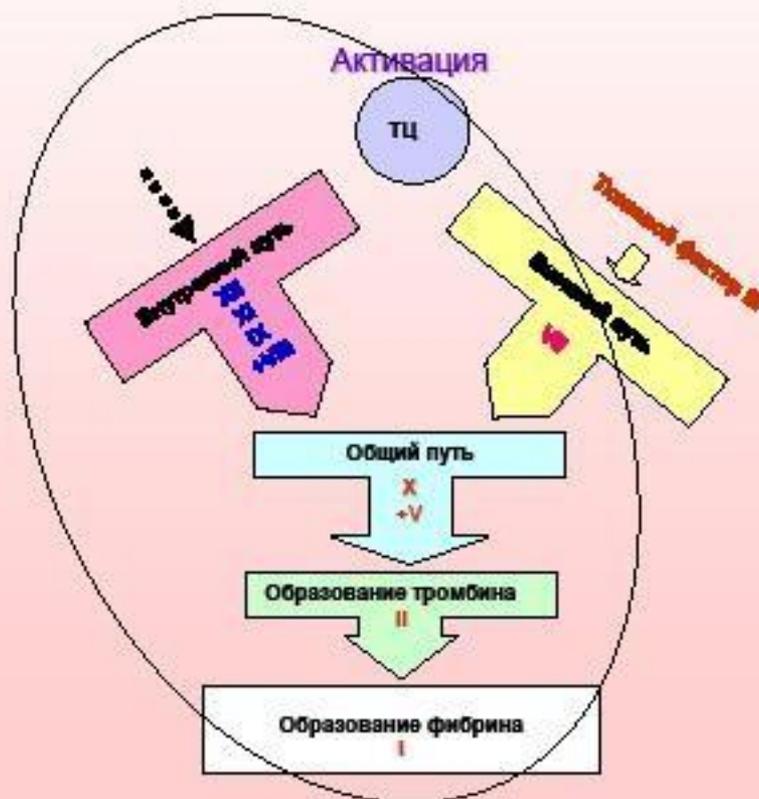


Кровь
пациента



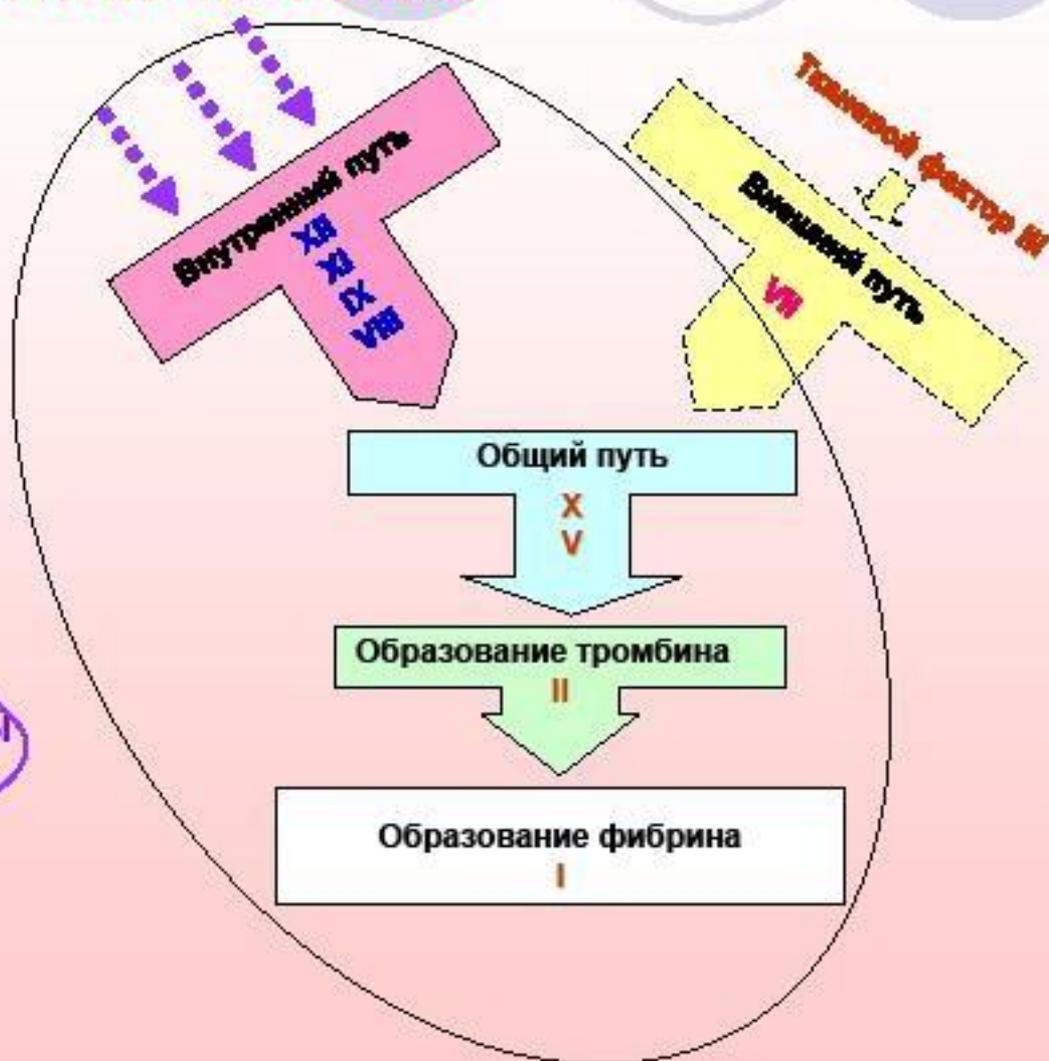
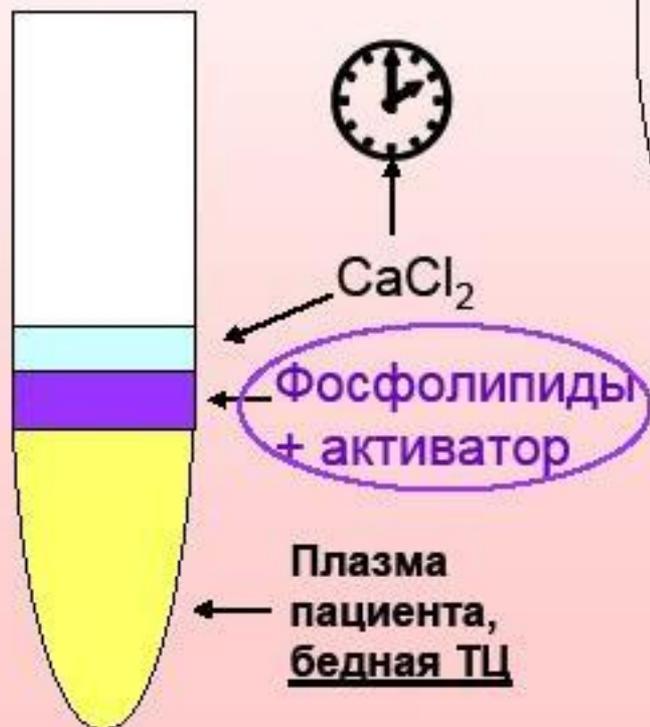
*Нестандартизовано,
большой разброс
результатов...*

~~Методика
Сухарева
в капиллярах~~

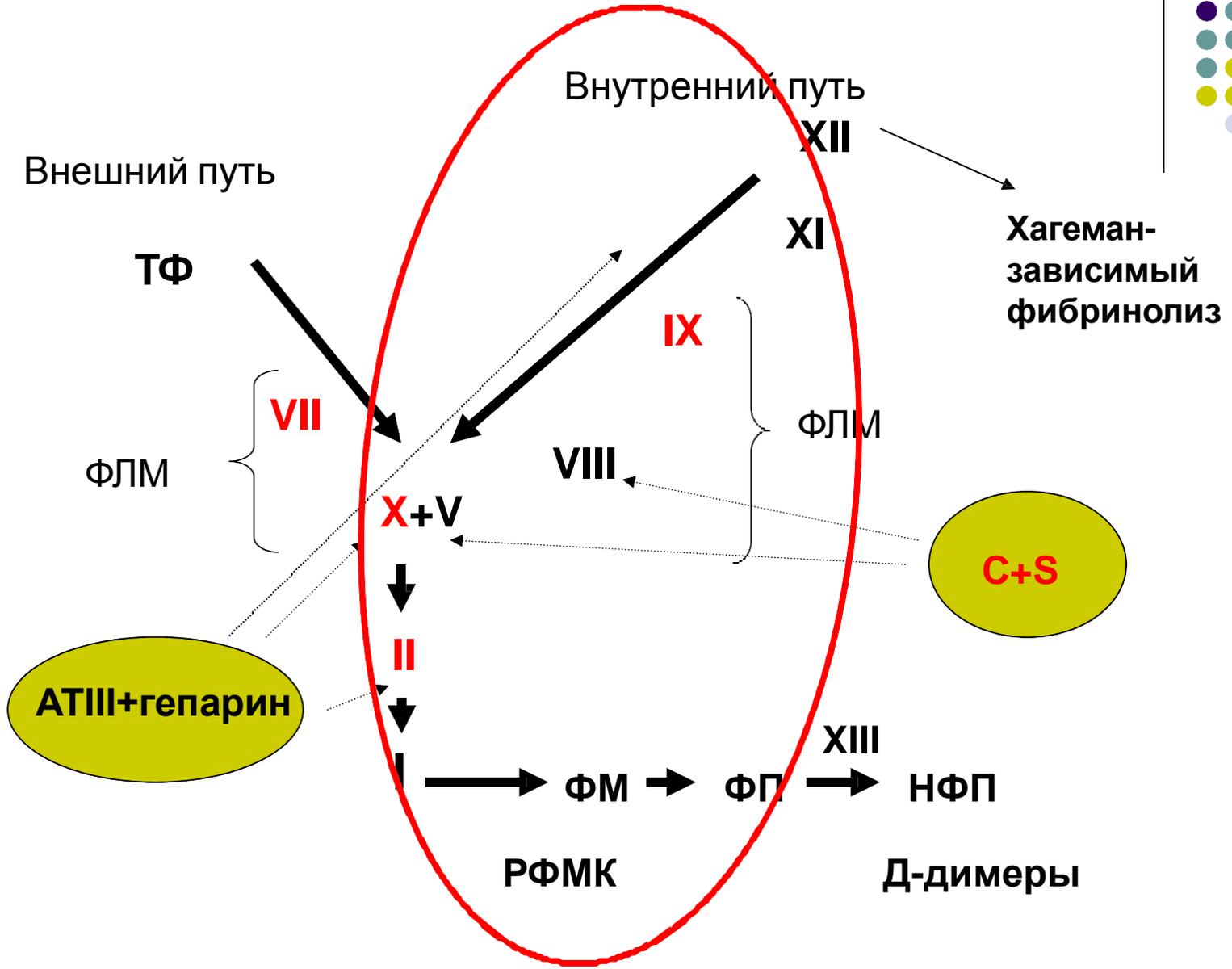
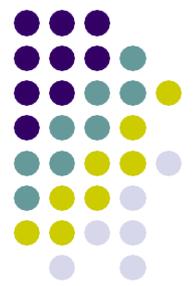


Тесты внутреннего пути активации гемостаза

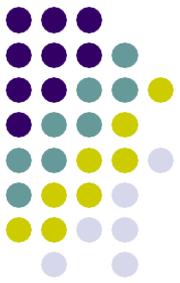
АЧТВ, АПТВ -
активированное
частичное тромбо-
пластиновое время



Коагуляционный гемостаз (упрощенная схема)



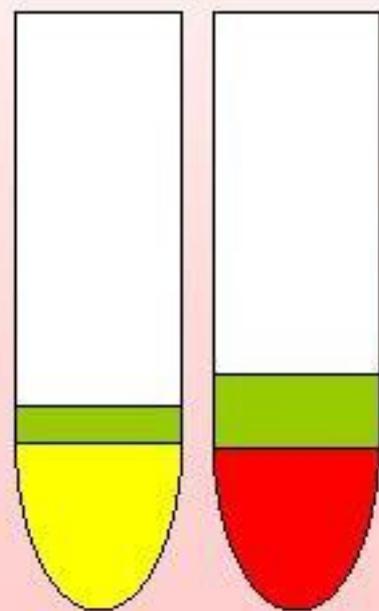
ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА



- **Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ)** отражает активность факторов внутреннего и общего пути
 - Выражается в секундах.
 - Выражается в нормализованном отношении (норма 0,85 – 1,15)
- Удлиняется при снижении активности ф. XII, XI, IX, VIII, V, X, II (II – при значительном снижении концентрации), прекалликреина (ПК), высокомолекулярного кининогена (ВМК)
- Удлиняется при появлении волчаночного антикоагулянта (при использовании чувствительных реактивов)
- Используется для контроля терапии нефракционированным гепарином

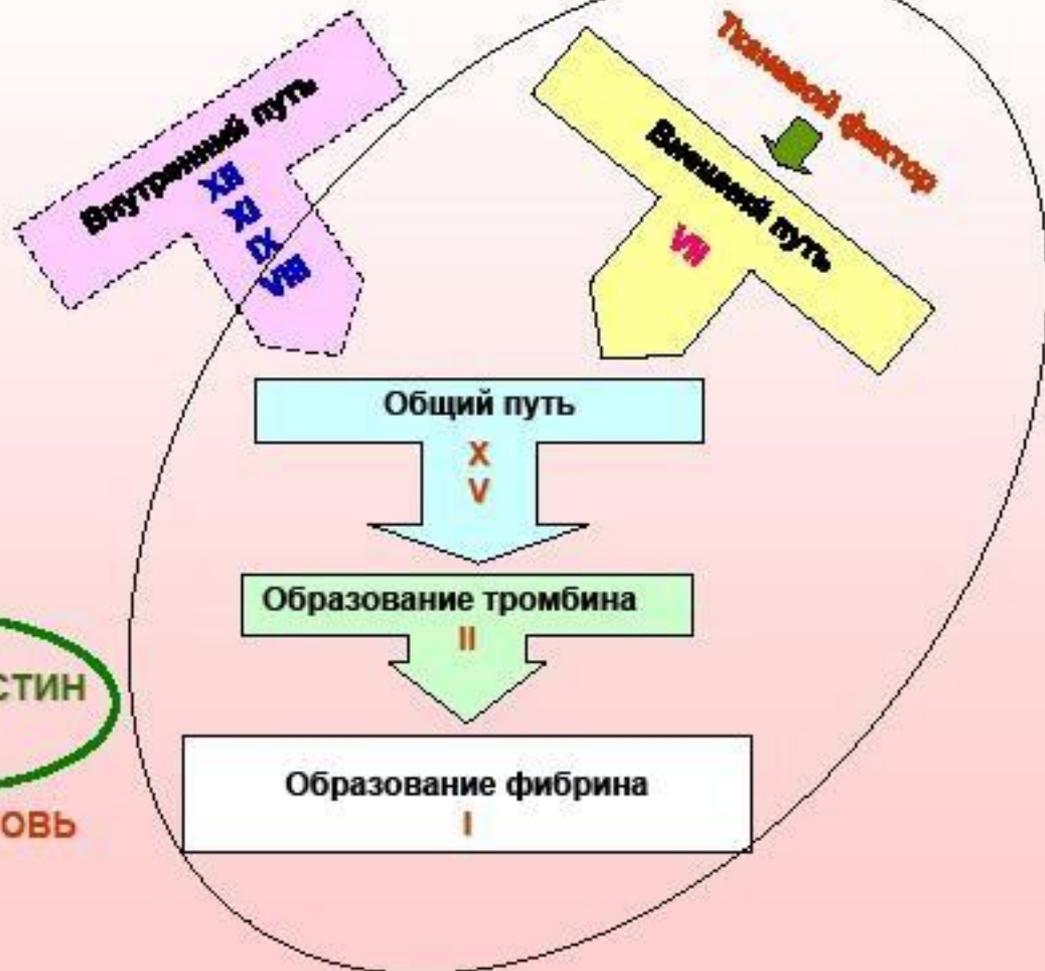
Тесты внешнего пути гемостаза

ПВ (ПО, % по Квику) – протромбиновое время (отношение)



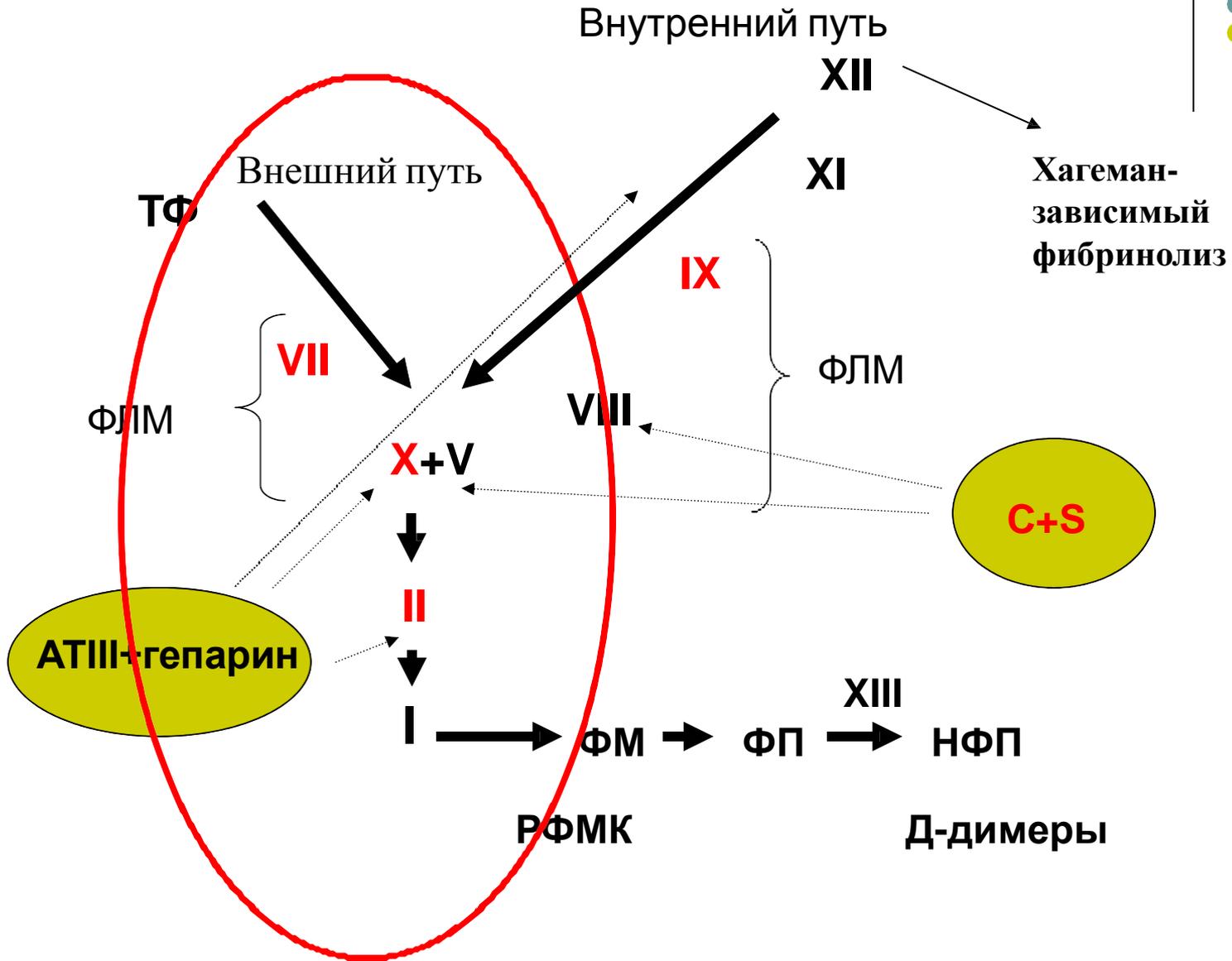
Тромбопластин + Ca²⁺

Плазма / кровь пациента

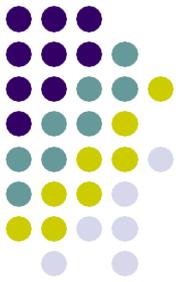


Плазму пациента нельзя охлаждать (холодовая активация ф. VII).

Коагуляционный гемостаз (упрощенная схема)



ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА



Протромбиновое время (ПВ) - время свёртывания плазмы после добавления тромбопластин-кальциевой смеси - характеризует факторы внешнего и общего пути. Выражается в секундах.

- Протромбиновый индекс (ПТИ), % (75% - 125%). $ПТИ = (ПВ \text{ в контроле} / ПВ \text{ пациента}) \times 100\%$,
обратно пропорционально ПВ.

- Протромбин по Квику (%) - аналогично ПТИ, но расчёт производится в зависимости от концентрации факторов протромбинового комплекса.

- МНО (INR)- международное нормализованное отношение, (0,85 – 1,15),
 $МНО = (ПВ \text{ больного} / ПВ \text{ в контроле}) ^{МИЧ}$, прямо пропорционально ПВ.

Определение МИЧ (ISI) – обязанность производителей тромбопластина

Даёт возможность сравнивать результаты исследований лабораторий, использующих различные тест-системы.

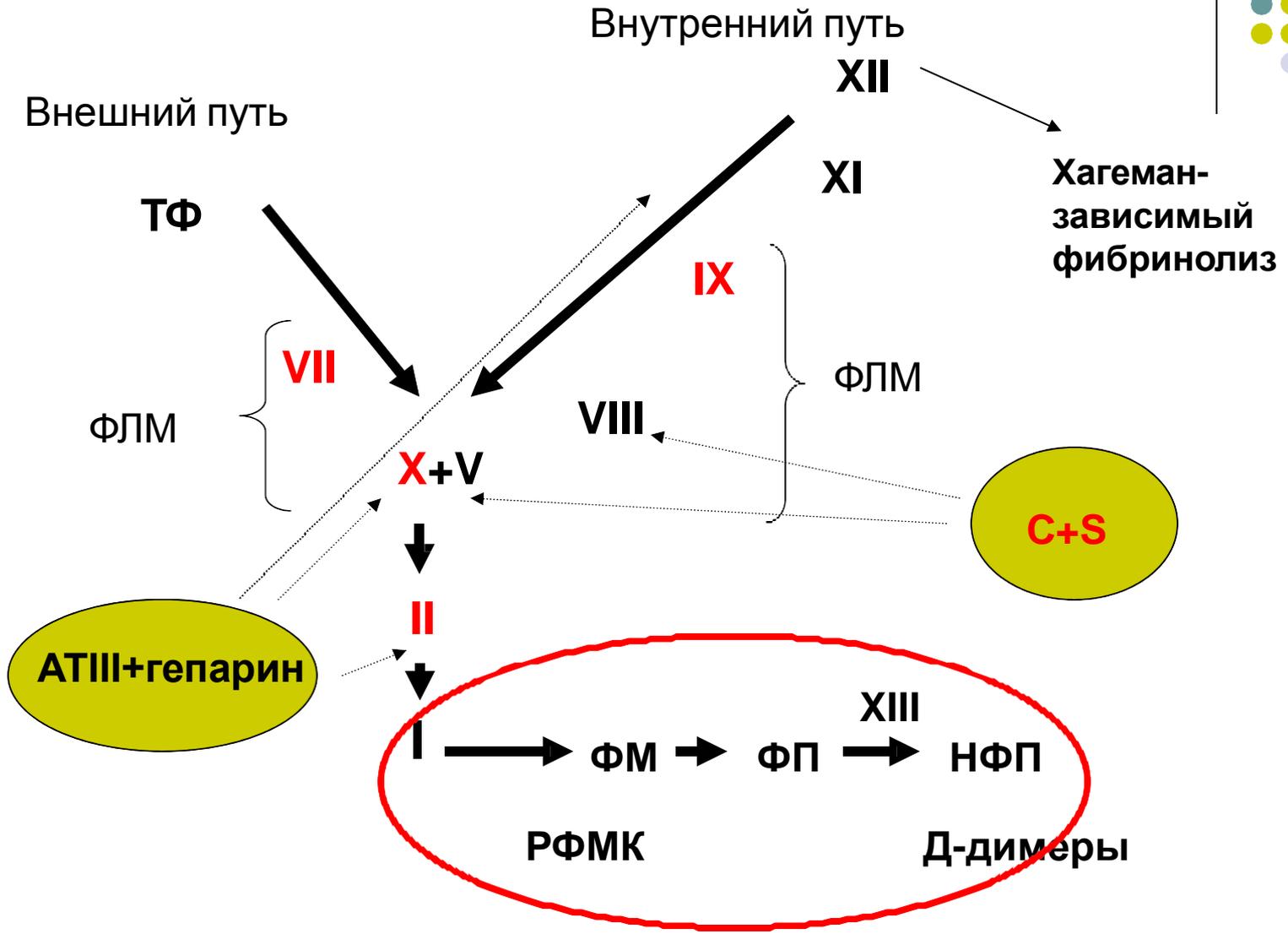
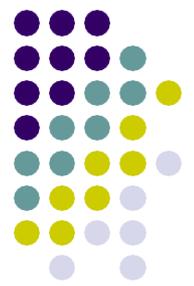
- Удлиняется при снижении активности ф. VII, X, V, II, (I – при значительном снижении концентрации)



ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА

- **Тромбиновое время (ТВ)** характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, на него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина. Выражается в секундах.
 - Удлиняется при гипо-, а-, или дисфибриногенемии
 - Удлиняется при присутствии гепарина в плазме
- **Концентрация фибриногена (1,8 – 4 г/л).**
 - Фибриноген синтезируется в печени, концентрация его может повышаться при тяжелых бактериальных инфекциях, при травме и тромбозе.
 - Снижение концентрации фибриногена: при остром ДВС-синдроме; дисфибриногенемии, снижении белково-синтетической функции печени.
- **Комплексы тромбин – антитромбин (ТАТ).** Повышаются при активации системы гемостаза любого генеза.

Коагуляционный гемостаз (упрощенная схема)



КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ И ДЕЗАГРЕГАНТАМИ



- **Терапия нефракционированным гепарином.** Тест АЧТВ. Терапия тромбозов (АЧТВ 60 – 80 сек). Профилактика (АЧТВ 40 – 60 сек).
- **Терапия низкомолекулярными гепаринами.** Тест определения анти-Ха активности. Терапевтический интервал - 0,5 – 1,0 анти-Ха ед/мл., профилактический – 0,2 – 0,4.
- **Терапия непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К).** Тест ПВ, выраженный в МНО. Целевое значение зависит от причины назначения препарата и колеблется от 1,5 до 4.
- **Терапия ацетилсалициловой кислотой.** Анализ агрегации тромбоцитов. Снижение агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой, отсутствие второй волны с АДФ, нормальная агрегация с ристомицином.

Классификация (В. Glager, М. Buchanan)



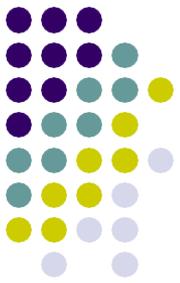
- ***Первичные геморрагические расстройства:***
 - Геморрагическая болезнь новорожденных
 - Наследственные коагулопатии (гемофилия, афибриногенемия и др.)
 - Тромбоцитопенические пурпуры (врожденные – аллоимунная и трансимунная
 - аутоимунное; наследственные – синдром Вискотта-Олдрича, гипо- или аплазия мегакариоцитарного ростка и др.);
 - Тромбоцитопатии (наследственные, медикаментозные, развивающиеся у ребенка при лечении матери в последние дни беременности салицилатами и другими тромбоцитарными средствами)
- ***Вторичные геморрагические расстройства:***
 - Декомпрессированный ДВС-синдром;
 - Тромбоцитопенический геморрагический синдром;
 - Коагулопатический геморрагический синдром при инфекциях и гепатитах;
 - Витамин К-дефицитный геморрагический синдром при механических желтухах;
 - Медикаментозный тромбоцитопатический синдром.

Типы кровоточивости

по З.С.Баркаган 1975,1980



- **Гематомный** – гемофилии А и Б
- **Петехиально-пятнистый «Синячковый»** или паренхиматозный, капиллярный тип – тромбоцитопении, тромбоцитопатии
- **Смешанный синячково-гематомный** (гематомно - паренхиматозный) – болезнь Виллебранда, ДВС-синдром
- **Васкулитно-пурпурный** – геморрагический васкулит
- **Ангиоматозный** – болезнь Рандю-Ослера, телеангиоктазии, ангиомы, артериовенозные шунты



Геморрагические диатезы

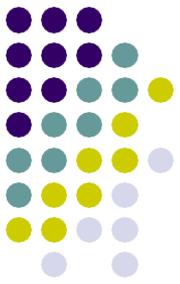
Коагулопатии:

Гемофилия
Болезнь
Виллебранда

Тромбоцитопатии
Тромбоцитопении
Тромбоцитопеническая
пурпура
(болезнь Верльгофа)

Вазопатии:
Геморрагический
васкулит
(болезнь Шенлейна-
Геноха)

Коагулопатии



Наследственные

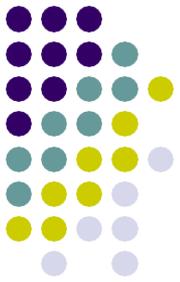
- Дефицит VII плазменного фактора крови
- Гемофилии А, В
- Болезнь Виллебранда*
- Гипо-а-дисфибриногенемия*
- Дефицит XIII плазменного фактора крови
- Дефицит X плазменного фактора крови

* - сопровождаются нарушением функций тромбоцитов

Приобретенные

- Геморрагическая болезнь новорожденного (ГрБН): ранняя (до 24 часов жизни), классическая (между 1-7 днями жизни), поздняя (со 2-ой недели)
- Симптоматическая витамин К–зависимая коагулопатия при различных заболеваниях ЖКТ у новорожденных детей (в том числе при дисбиозе кишечника, полном парентеральном питании, синдроме холестаза с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов)
- Дефицит факторов свёртывания при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением её белково-синтетической функции

Коагулопатии:



Гемофилия

- Гемофилия – наследственное заболевание, передаваемое по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу, характеризующееся резко замедленной свертываемостью крови и повышенной кровоточивостью из-за недостаточной коагуляционной активностью одного из факторов свертывания крови.
- Различают гемофилию А, обусловленную дефицитом фактора VIII; гемофилию В (болезнь Кристмаса) — фактора IX; гемофилию С (болезнь Розенталя) — недостаточная активность XI фактора; парагемофилию (V фактор).
- **Патогенез:**
Концентрация VIII и IX факторов в крови невелика (соответственно 1—2 мг и 0,3—0,4 мг на 100 мл или одна молекула VIII фактора на 1 млн молекул альбумина), но при отсутствии одного из них свертывание крови в первую его фазу по внешнему пути активации очень резко замедляется или совсем не происходит.

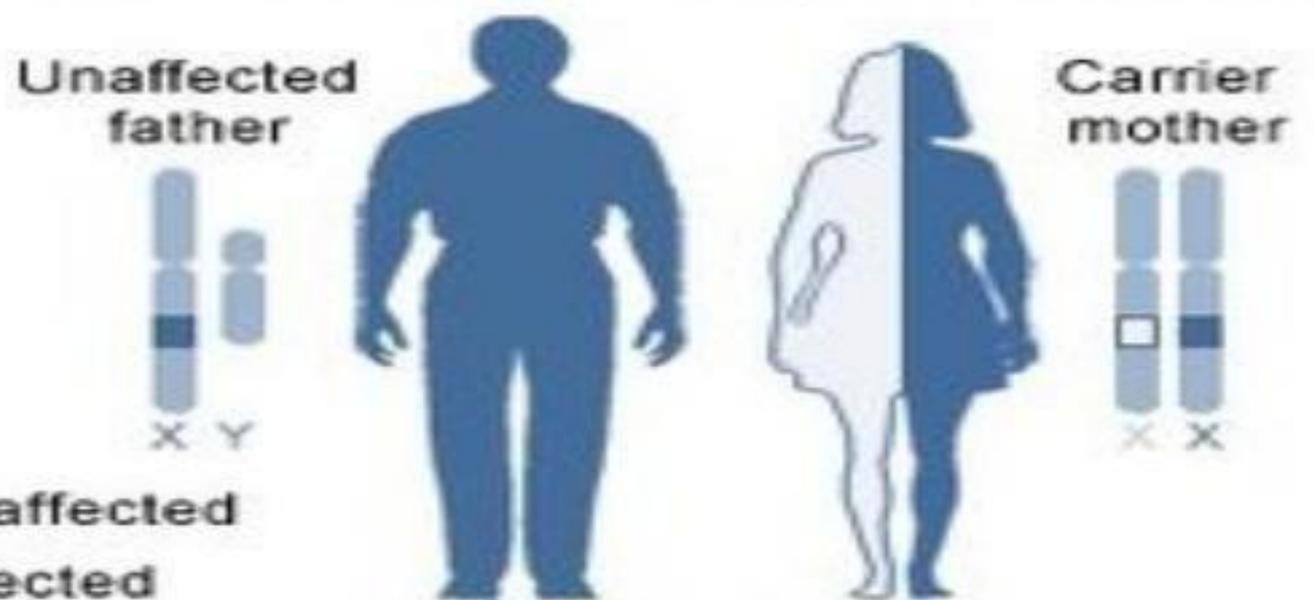


**Больной гемофилией
Царевич Алексей Романов**



**Королева Виктория была
носителем гена гемофилии**

X-linked recessive, carrier mother



■ Unaffected
□ Affected
▣ Carrier



Клиника



1) длительные кровотечения после нарушения целостности кожных покровов и слизистых оболочек.

2) склонность к очаговым массивным кровоизлияниям (гематомам) в подкожную клетчатку, мышцы, суставы, внутренние органы после минимальных травм, ударов и даже спонтанным кровоизлияниям.

Кровоизлияния в суставы — самое характерное с момента самостоятельного хождения ребенка проявление гемофилии и наиболее частая причина инвалидизации больных.

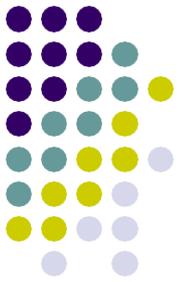
По частоте локализации поражения располагаются так: коленные, локтевые, голеностопные, плечевые, мелкие суставы кистей и стоп, лучезапястные и межпозвоночные суставы.

Кровоизлияние в сустав обычно начинается спустя некоторое время после травмы (час и более): возникают острые боли, пораженный сустав увеличивается в объеме, кожа над ним горячая на ощупь, положение конечности флексорное.

Гематомный тип кровоточивости



Диагностика

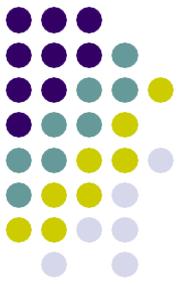


1. Анализ данных родословной (мужчины по материнской линии с кровоточивостью) и анамнеза.
2. Выявление увеличения длительности свертывания венозной крови по Ли—Уайту.
3. Увеличение времени рекальцификации плазмы и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и нарушения в первой фазе свертывания крови, низкого уровня VIII или IX фактора.

Гемартроз



Лечение



1) Внутримышечные инъекции запрещены !!!

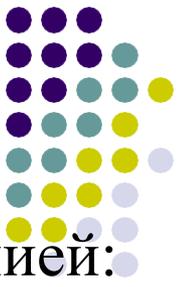
(все препараты могут быть введены только внутривенно либо назначены внутрь)

2) Любой локализации и тяжести кровотечение, припухлость и боль в суставе, подозрение на кровоизлияние во внутренние органы — **показание к немедленному (даже ночью!) введению концентрированных антигемофильных препаратов.**

3) Больной должен раз в квартал посещать стоматолога, имеющего опыт лечения детей с гемофилией.

4) *Любые хирургические вмешательства возможны только после введения препаратов антигемофильного глобулина.* Используют для вливаний лишь поверхностные вены.

Лечение

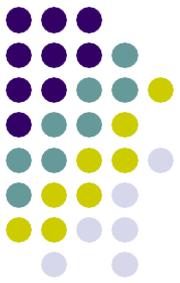


Применяются две программы лечения больных гемофилией:

- 1) систематическое трансфузионное лечение;
- 2) периодическое, симптоматическое трансфузионное лечение.

Первая программа особенно показана детям лишь с тяжелой гемофилией: больным гемофилией А с 1 до 20 лет вводят криопреципитат в дозах 25—40 ЕД/кг 3 раза в неделю, а при гемофилии В — концентрат IX фактора 25—40 ЕД/кг 2 раза в неделю.

Вторая программа предусматривает введение концентратов VIII и IX факторов в первые часы после кровоизлияния или обширной травмы. При гемофилии А внутривенно вводят криопреципитат в дозе 45—50 ЕД/кг массы, при гемофилии В — концентрат IX фактора 35 ЕД/кг.



Болезнь Виллебранда

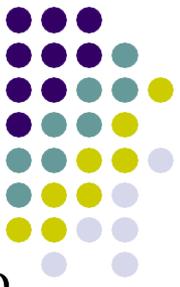
Наследственное заболевание крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений, которые схожи с кровотечениями при гемофилии.

Заболевание наследуется по принципу аутосомного доминирования.

Причина кровотечений — нарушение свертываемости крови из-за недостаточной активности фактора Виллебранда.

Распространенность болезни Виллебранда составляет 1 на 800—1000.

Болезнь Фон Виллебранда (псевдогемофилия)



- В 1925 г. фон Виллебранд обследовал 5-летнюю девочку по имени Хио из деревни на Аландских островах. Ее мать и отец страдали от спонтанно возникающих кровотечений.

Она была 9-м ребенком из 12 детей, 4 из которых умерли от тяжелых кровотечений в раннем возрасте. Доктор начал изучать это заболевание дальше и выяснил, что 66 членов этой семьи страдали от спонтанных кровотечений, чаще встречавшихся у женщин.

В 1926 г. Виллебранд предположил, что это новая форма гемофилии, и назвал ее «псевдогемофилией». В том же году он опубликовал статью на шведском языке.

В 1931 г. эта работа вышла в Германии, она привлекла внимание профессора Берлинского Университета Руди Юргенса. Вместе они начали обследовать пациентов с помощью капилляротромбо-метра.

Профессор Юргенс заключил, что возникновение кровотечений у таких больных связана с нарушением функции тромбоцитов.

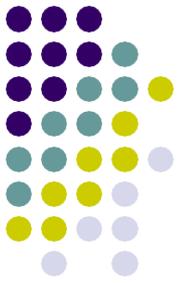
Уже позже было показано, что у части больных *заболевание связано либо с дефектом, либо с отсутствием фактора*, который тоже был назван **фактором Виллебранда**, имеющего непосредственное отношение как к агрегации тромбоцитов, так и к плазменным факторам свертывания крови.

- Умер Эрик Адольф фон Виллебранд 12 декабря 1949 г.

Болезнь
Виллебранда
названа в честь
Адольфа а
Эрика фон
Виллебранда,
финского
педиатра,
который
впервые описал
это
заболевание в
1926 году.

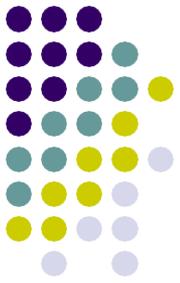


Этиология



- Является следствием количественных или качественных нарушений ФВ. Бывает наследственной и приобретенной.
- Причина наследственной БВ – мутация гена, кодирующего синтез ФВ.
- Является самым распространенным геморрагическим заболеванием. Частота носительства дефектного гена 1:100, но лишь 10-30% носителей имеют клинические проявления.
- ФВ содержится в α -гранулах Тр, эндотелиоцитах, в плазме и субэндотелиальном матриксе. ФВ состоит из мультимеров с разной молекулярной массой, чем она больше, тем выше тромбогенный потенциал молекулы.
- Роль ФВ в гемостазе: опосредует адгезию Тр к субэндотелиальным структурам и между собой в процессе образования тромба, служит носителем VIIIф в плазме, удлиняя время его циркуляции.

Патогенез



В настоящее время установлено, что БВ - это не одно заболевание, а группа родственных геморрагических диатезов, обусловленных нарушением синтеза или качественными аномалиями Фактора Виллебранда.(ФВ)

Функции ФВ:

Опосредование адгезии тромбоцитов к коллагену субэндотелия (и агрегации) в условиях высокой скорости тока крови

Связывание фактора VIII:

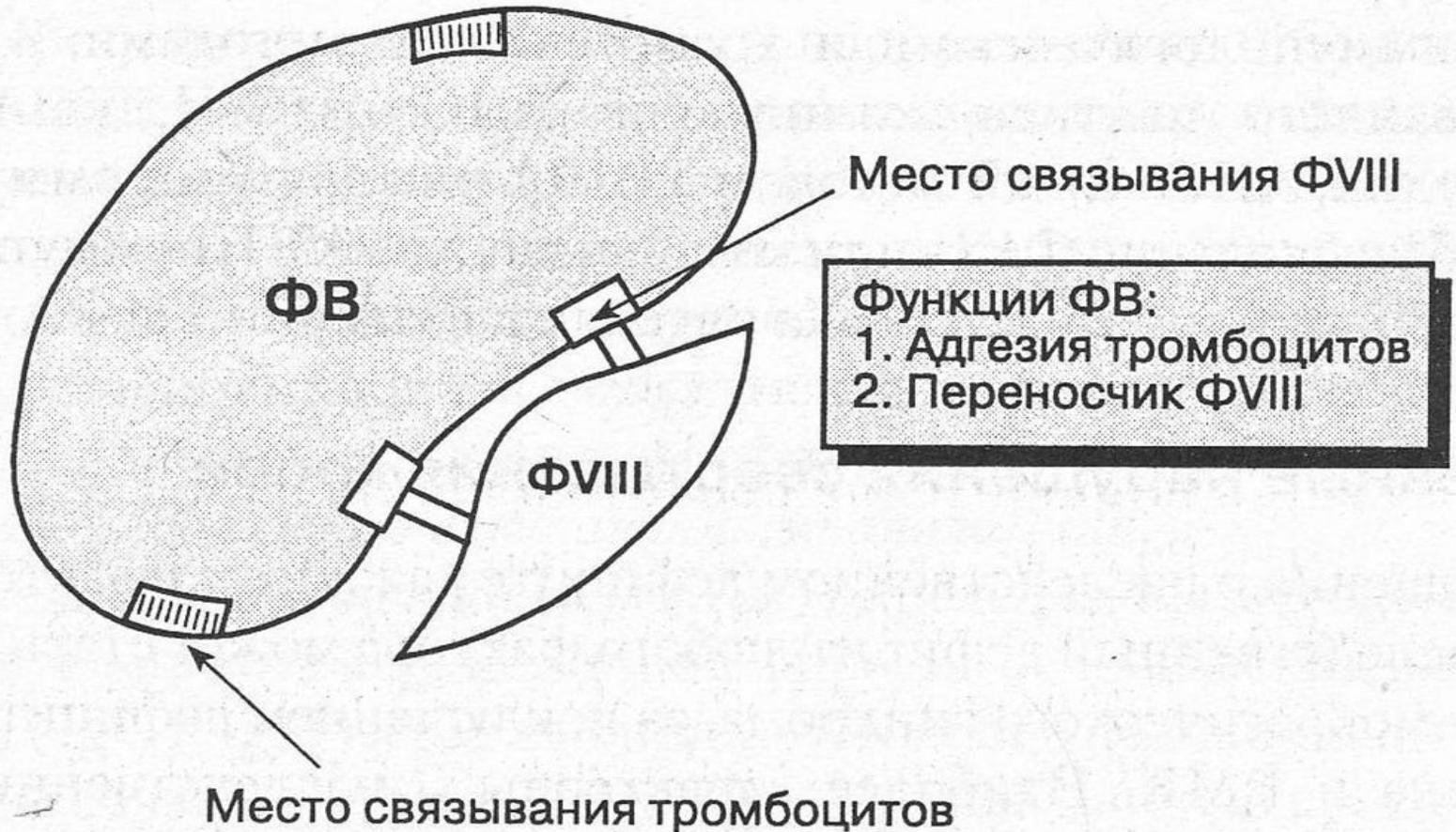
- – Защита от преждевременной протеолитической инактивации
- Доставка и создание высокой концентрации в области повреждения

Активность пропорциональна молекулярной массе (чем больше размеры мультимера, тем он активнее). Синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами

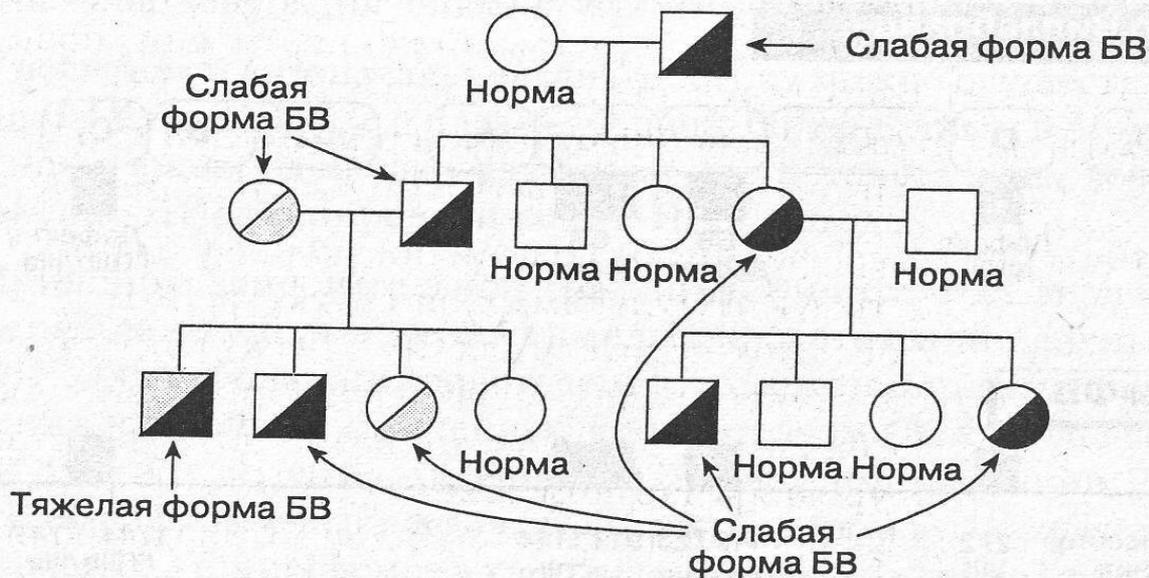
- » **Фактор Виллебранда** - это мультимерный гликопротеин, который необходим для *адгезии тромбоцитов* (прилипание, прикрепление тромбоцитов к сосудистой стенке в зоне



Комплекс ФVIII



Болезнь Виллебранда Способ наследования



Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, генетический риск для потомства составляет 50 % независимо от пола плода. Ген, кодирующий деятельность ФВ расположен на двенадцатой хромосоме. Болезнь Виллебранда 1 и 2 типа, тромбоцитарный тип наследуются по аутосомно-доминантному типу, в то время как 3 тип наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Однако, известны случаи, когда 2 тип также наследовался рецессивно.

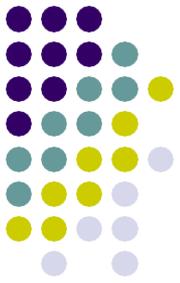
Формы болезни фон Виллебранда



(Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH))

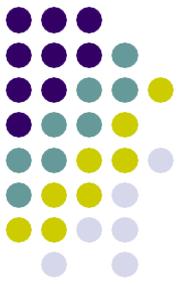
- **Тип 1** (60-80% всех случаев заболевания) - это количественное нарушение, недостаточный уровень ФВ
- **Тип 2** (20-30% всех случаев заболевания) - это качественное нарушение,, уровень фактора Виллебранда - нормальный, но структура нарушена
- **Тип 3** обусловлен нарушением биосинтеза ФВ и характеризуется практически полным его отсутствием в плазме и тромбоцитах. Наследуется тип 3 по аутосомно-рецессивному.
- **Тромбоцитарный тип** (псевдобользнь фон Виллебранда) - это аутосомно-доминантный тип БВ вызван усилением мутаций гена, кодирующего деятельность тромбоцитарного рецептора фактора Виллебранда. В данном случае мутация приводит к изменению участка гликопротеида Ib/IX, который связывает фактор фон Виллебранда . Уровни антигена фактора фон Виллебранда и фактора VIII нормальны. Активность ристоцетина и потеря больших мультимер Виллебранда, делает этот тип похожим на тип 2В, но генетическое тестирование фактора Виллебранда не обнаружит никаких мутаций.

Клиника



- Микроциркуляторный или смешанный тип кровоточивости;
- Характерны первичные кровотечения, начинающиеся **сразу после** травмы;
- Кожный геморрагический синдром: экхимозы, петехии;
- Кровотечения из травмированных слизистых оболочек, длительные кровотечения из лунок удаленных или выпавших зубов, рецидивирующие носовые кровотечения;
- Маточные кровотечения у девочек после начала менструаций;
- Интра- и послеоперационные кровотечения;
- Желудочно-кишечные кровотечения,
- Кровотечения из мочевых путей.
- Возможны кровотечения из мест инъекций и гематомы мягких тканей после различных травм

Диагностика



Диагностические критерии болезни фон Виллебранда:

- семейный анамнез,
- смешанный тип кровоточивости,
- увеличение времени кровотечения

Оценка фактора фон Виллебранда:

- количественное содержание фактора фон Виллебранда (исследование ристоцетин-кофакторной активности),
- индуцированная ристоцетином агглютинация тромбоцитов
- антигенная структура фактора Виллебранда, связанного с фактором VIII (VIII-фВ).



Лабораторная диагностика БВ

- Нормальное или субнормальное количество тромбоцитов;
- Нормальная или субнормальная коагуляция по тестам АЧТВ и ПТВ;
- Удлинение времени капиллярного кровотечения при нормальном или субнормальном времени свертывания;
- Удлинение времени ристомицин-индуцированной агрегации (РКА);
- Низкая адгезия Тр к стеклонитям или стеклянным бусинам;
- Снижение активности фактора Виллебранда (менее 50%) или действие ингибиторов.

Лечение БВ



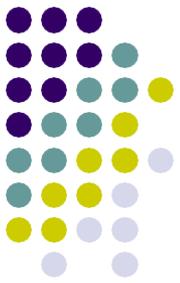
Основной задача - предотвращение тяжелого поражения костно-суставного аппарата, развития тяжелой постгеморрагической анемии.

Проводится заместительная терапия, для чего используются факторы свертывания крови VIII, содержащие фактор Виллебранда, для профилактики геморрагического синдрома.

Высокоэффективны вливания свежезамороженной плазмы (15 мл/кг), криопреципитата или препаратов, содержащих VIII:ФВ. Также как и при гемофилии А, показано назначение аминокaproновой кислоты (0,05 г/кг 4 раза в день), дицинон.

В терапии можно применять аналог естественного антидиуретического гормона- ДДАВП, вводят в/м 0,3 мкг/кг через 12-24 часа.

Тромбоцитопения:
**Хроническая иммунопатологическая
тромбоцитопеническая пурпура
(Болезнь Верльгофа)**



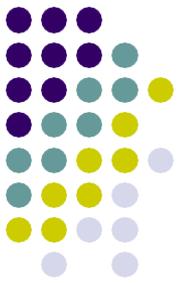
- **Болезнь Верльгофа** первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза.
- Характерными признаками болезни являются **нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза — пурпура** (кровоизлияния в толще кожи и слизистых оболочках) и кровоточивость слизистых, низкое количество тромбоцитов в периферической крови, нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в костном мозге, *отсутствие спленомегалии и системных заболеваний*, течение которых может осложниться тромбоцитопенией.
- Болезнь названа по имени немецкого врача П. Верльгофа, описавшего её в 1735 году.

Этиология и патогенез.



Заболевание с наследственным предрасположением, заключающемся в наличии у больных **наследственной тромбоцитопатии**, в связи с чем перенесенные вирусные инфекции (ОРВИ, корь, краснуха и др.), профилактические прививки, физические и психические травмы, другие внешние факторы, нарушая переваривающую функцию макрофагов, могут привести к возникновению иммунопатологического процесса — *синтезу антитромбоцитарных аутоантител*.

Классификация



По течению: острые (менее 6 месяцев) и хронические формы ИТП; последние подразделяются на варианты: с редкими рецидивами; с частыми рецидивами; непрерывно рецидивирующие

По периоду болезни различают обострение (криз), клиническую ремиссию (отсутствие кровоточивости при сохраняющейся тромбоцитопении) и клинико - гематологическую ремиссию.

По клинической картине различаются «сухие» (имеется только кожный геморрагический синдром) и «влажные» (пурпура в сочетании с кровотечениями) пурпуры.

Клиника



Характерными чертами пурпуры у детей являются:

- 1) **полихромность** (одновременно на коже можно обнаружить геморрагии разной окраски — от красновато-синеватых до зеленых и желтых);
- 2) **полиморфность** (наряду с экхимозами разной величины имеются петехии);
- 3) **несимметричность**;
- 4) **спонтанность возникновения**, преимущественно по ночам.
- 5) **умеренная спленомегалия**
- 6) **тромбоцитопения**
- 7) **положительные пробы на резистентность капилляров.**

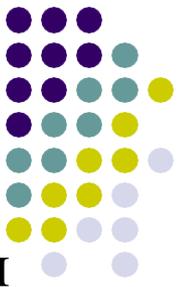
Миелограмма обязательна с целью дифференциального диагноза.

Синячковый тип кровоточивости при ИТП



Рисунок 2. Постинъекционные экхимозы у пациента с тромбоцитопенией

Лечение

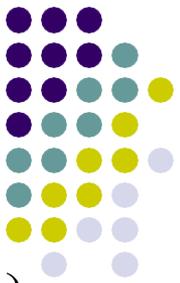


При любой тромбоцитопенической пурпуре (если исключен ДВС-синдром) показано назначение *аминокапроновой кислоты (0,05—0,1 г/кг 4 раза в сутки)*

Показаниями к назначению глюкокортикоидов детям, больным ИТП, являются: генерализованный кожный геморрагический синдром при количестве тромбоцитов менее 20×10^9 /л, сочетающийся с кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза, «влажная» пурпура, осложнившаяся постгеморрагической анемией, кровоизлияния во внутренние органы.

Преднизолон назначают на 2—3 недели в дозе 2 мг/кг в сутки с дальнейшим снижением дозы и отменой препарата.

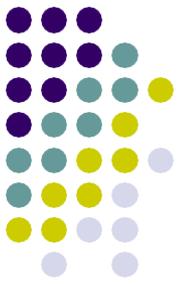
Лечение



Предпочтительно использовать низкомолекулярные гепарины (D) в дозе 65-85 МЕ на кг массы тела в сутки; вводить строго подкожно в течение 3-4 недель. После завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений пациентам назначают антикоагулянты непрямого действия (D) – варфарин. Дозу препарата контролируют по уровню МНО.

□ Для улучшения процессов микроциркуляции применяют пентоксифиллин (D) внутривенно капельно в дозе 20 мг на год жизни в сутки, введение препарата разделяется на 2 приема. Препарат вводится в течение 12-14 дней, затем необходимо перейти на пероральный прием препарата в той же дозе. Длительность приема пентоксифиллина не менее 6-12 месяцев. Дипиридамол (D) назначается в дозе 2,5 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема. Длительность приема препарата не менее 12 мес

Лечение тромбоцитопенической пурпуры с поражением почек

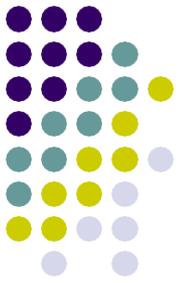


- Детям с нефротической и смешанной формой гломерулонефрита преднизолон (А) назначают в суточной дозе 2 мг/кг на 4-6 недель с постепенным снижением до поддерживающей дозы и отменой в последующем.
- При высокой активности гломерулонефрита с признаками нарушения функции почек, с выраженными иммунологическими нарушениями применяют пульс-терапию метилпреднизолоном (А) по 20-30 мг/кг в/в в течение 3-х дней в сочетании с циклофосфамидом (D) в дозе 2,0 мг/кг в сутки per os в течение 2-3 месяца или пульс-терапией циклофосфамидом (D) в дозе 0,5-0,75 мг/м² 1 раз в 2 недели или 500-1000 мг/кг ежемесячно, или 15 мг/кг (максимально 1 гр) каждые 2 недели трижды, а затем каждые 3 недели. Предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида. Суммарная (курсовая) доза циклофосфана не должна превышать 200 мг/кг.
- При лечении гематурической формы гломерулонефрита с сохранными функциями почек применяют антиагреганты (дипидамол (D)), ингибиторы АПФ (каптоприл (D) 0,1-0,5 мг/кг/сут за 1-2 приема, эналаприл (D)) с нефропротективной целью.

ИТП – носовое кровотечение ИТП- кровоизлияния на слизистых,



Лечение



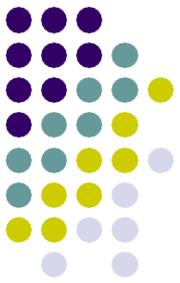
Показания к спленэктомии у больных ИТП:

- «влажная» пурпура, продолжающаяся более 6 месяцев и требующая назначения повторных курсов глюкокортикоидов
- острая пурпура при наличии тяжелой кровоточивости, не купирующейся на фоне современной комплексной терапии
- подозрение на кровоизлияние в мозг.

Спленэктомия нежелательна у детей в возрасте до 5 лет (особенно до года), так как риск сепсиса в этом случае около 1—2%.

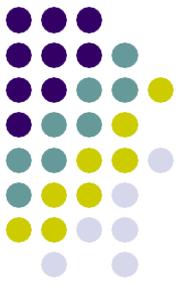
Вазопатии:

Геморрагический васкулит (болезнь Шёнлейна — Геноха)



- Геморрагический васкулит (синонимы: пурпура Шёнлейна — Геноха, болезнь Шёнлейна — Геноха, ревматическая пурпура, аллергическая пурпура) — заболевание, характеризующееся системным, васкулитом и проявляющееся симметричными, чаще мелкоточечными кровоизлияниями на коже, обычно в сочетании с болью и отечностью суставов, болями в животе, поражением почек.
- В его основе лежит асептическое воспаление стенок микрососудов, множественное микротромбообразование, поражающее сосуды кожи и внутренних органов (чаще всего почек и кишечника).

Этиология и патогенез



Причина болезни не установлена, но у некоторых детей отмечена связь ее с перенесенными острыми вирусными, бактериальными инфекциями (чаще стрептококковыми — у 50% больных), профилактическими прививками, введениями у-глобулина, лекарственной аллергией, гельминтозами.

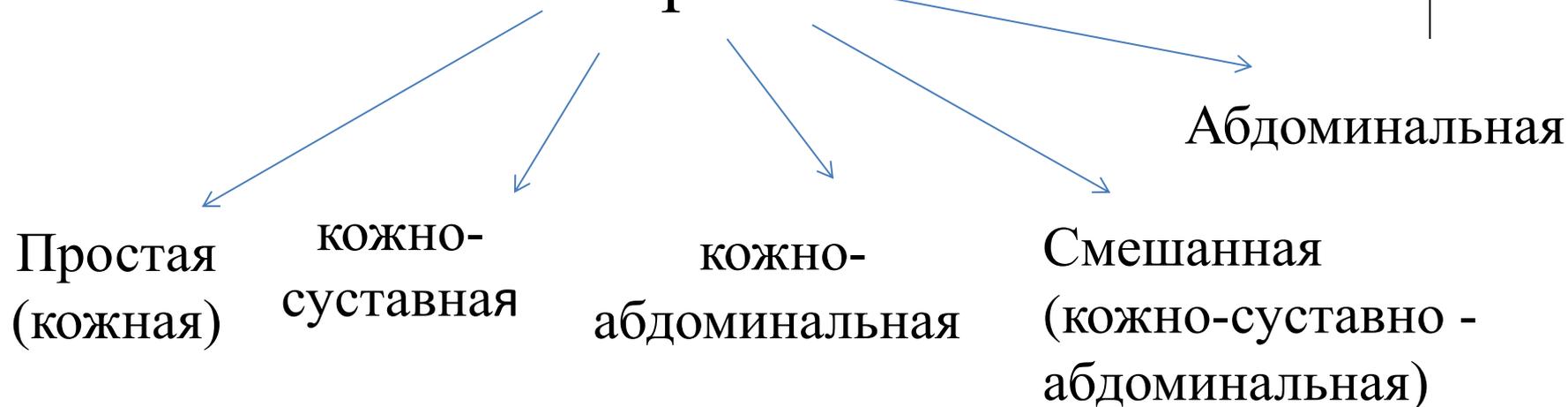
Ведущую роль в патогенезе играет III тип аллергических реакций — иммунокомплексный, приводящий к лейкоцитокластическому васкулиту.

Маркером васкулита может служить высокий уровень в крови *фактора Виллебранда (ФВ)*. Грубых изменений свертывающей системы крови обычно не находят, но, как правило, регистрируют тенденцию к гиперкоагуляции. У 1/3 детей с ГВ имеется ДВС-синдром.

Классификация



ФОРМЫ:



Степень тяжести: легкая, средняя, тяжелая.

Фазы — активная и стихания.

Течение — острое, подострое и хроническое рецидивирующее.

Геморрагический васкулит – кожные проявления



Клиника



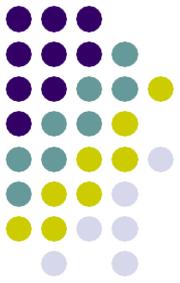
Кожные поражения чаще симметричные, группируются вокруг суставов, на ягодицах, внутренней поверхности бедер, разгибательных поверхностях конечностей. Могут быть полиморфными за счет дальнейших «подсыпаний», волнообразность которых — типичный признак.

Суставной синдром — припухлость, болезненность, гиперемия бывает у 2/3 больных в крупных суставах (коленных, локтевых, голеностопных и др.).

Чаще поражение несимметричное!!!

Артрит при ГВ обычно быстро проходит и стойких деформаций после себя не вызывает.

Клиника



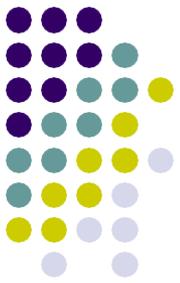
Абдоминальный синдром развивается у детей чаще, чем у взрослых (приблизительно у 2/3 больных) и характеризуется внезапными схваткообразными, очень резкими болями, которые чаще локализуются возле пупка, могут сопровождаться стулом черного или алого цвета (мелена), тошнотой, повторной детей рвотой.

Живот слегка вздут, но напряжение брюшной стенки при неосложненном течении обычно отсутствует.

Стул может учащаться. Нарушения моторики могут привести к непроходимости, инвагинации, инфарктам, перфорации кишки и перитониту (у 2—3% больных).

Анализ на скрытую кровь в стуле (**реакция Грегерсена**) положителен при серийном исследовании у 80% больных.

Клиника



Почечный синдром в виде очагового или сегментарного, диффузного гломерулонефрита, подострого нефрита.

Выделяются четыре клинические формы поражения почек:

- 1) *транзиторная гематурия;*
- 2) *капилляротоксический нефрит, гематурическая форма;*
- 3) *капилляротоксический нефрит с нефротическим синдромом и гематурией;*
- 4) *быстропрогрессирующий гломерулонефрит.*

Диагностика



Анализ периферической крови: лейкоцитоз (чаще умеренный), нейтрофилез, эозинофилию, тромбоцитоз, увеличенную СОЭ, ЦИК.

Коагулограмма: состояние гиперкоагуляции за счет снижения антикоагулянтных свойств — сокращение тромбинового времени, повышение толерантности плазмы к гепарину, нарастание продуктов деградации фибрина.

Возможен ДВС-синдром, необходимо подсчитывать количество тромбоцитов, в разгар болезни изучить состояние гемостаза больного (время свертывания венозной крови, парциальное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, продуктов деградации фибриногена и фибрина в крови).

Лечение



Режим постельный на 2-3 недели, затем его постепенно расширяют. Диета в остром периоде с ограничением белков, соли, экстрактивных веществ.

Специфической терапии не существует. Базисная терапия: никотиновая кислота и её производные (теоникол, компламин), дезагреганты. При необходимости курс антибиотиков.

Показания к назначению гепарина:

- 1) наличие рецидивирующей сливной кожной сыпи, особенно с язвенно-некротическими элементами;
- 2) наличие абдоминального и почечного синдромов;
- 3) наличие гиперкоагуляционного сдвига;
- 4) положительные реакции паракоагуляционных тестов.

Гепарин вводится 6 раз в сутки, подкожно, либо внутривенно-капельно в стартовой дозе 200-250 ЕД на кг массы тела в сутки (РФМК-тест).

Возможно применение преднизолона 1-2 мг/кг.

При тяжелых формах-плазмаферез.



Спасибо за внимание!