



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

А. В. Моргун, Т. Е. Таранушенко

ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Красноярск
2018

УДК 616-005.108-053.2(075.8)

ББК 57.334.11

М79

Авторы: канд. мед. наук А. В. Моргун;
д-р мед. наук, проф. Т. Е. Таранушенко

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. В. Т. Манчук;
д-р мед. наук, проф. М. Ю. Галактионова

Моргун, А. В. Патология системы гемостаза у детей : учеб.-метод. пособие / А. В. Моргун, Т. Е. Таранушенко. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2018. – 66 с.

Учебно-методическое пособие соответствует требованиям ФГОС ВО (утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 1061 от 25.08.2014 г.). Посвящено методам оценки состояния системы гемостаза у детей, особенностям диагностики и дифференциальной диагностики патологии системы гемостаза, описаны виды нарушений в системе прокоагулянтов, антикоагулянтов и системы фибринолиза, их основные причины и принципы коррекции и терапии. Представлен обзор зарубежных и отечественных методов диагностики уровня и особенностей терапии с учетом существующих клинических рекомендаций. Содержит рисунки, таблицы, тестовые задания и ситуационные задачи. Пособие предназначено для ординаторов, обучающихся по специальности 31.08.19 Педиатрия и слушателей дополнительного профессионального образования.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ (протокол № от « » ____ 2018 г.)

© ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 2018

© Моргун А. В., Таранушенко Т. Е., 2018

ВВЕДЕНИЕ

Патология системы гемостаза встречается в практической деятельности врача любой специальности. При этом самая частая патология, диагностируется реже всего. Основная проблема диагностики и, как следствие, терапии расстройств в системе гемостаза, заключается в том, что многие врачи считают диагностику расстройств гемостаза очень сложной задачей. Связано это, в первую очередь, с недостаточным пониманием основ системы гемостаза, а также не правильной интерпретацией результатов лабораторных обследований, порядков оказания медицинской помощи и подходам к терапии, с точки зрения доказательной медицины.

В пособии рассмотрены основная информация о физиологии системы гемостаза, диагностики ее нарушений, приведена характеристика отдельных фармакологических препаратов. С позиций доказательной медицины представлены подходы к назначению терапии, с учетом современных федеральных клинических рекомендаций.

Оглавление

Введение.....	3
1. Физиология системы гемостаза.....	5
1.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.....	5
1.2. Коагуляционный гемостаз.....	8
1.3. Система физиологических антикоагулянтов.	10
1.4. Система фибринолиза.....	10
2. Диагностика патологии гемостаза.....	13
2.1. Тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза.	13
2.2. Тесты для оценки плазменного звена гемостаза.	14
2.3. Определения физиологических антикоагулянтов.....	17
2.4. Исследования системы фибринолиза.....	17
2.5. Тесты активации свертывания крови.	18
3. Геморрагическая болезнь новорожденного.	19
4. Тромбоцитопении	24
5. Тромбоцитопатии.....	31
5.1. Классификация.	31
5.2. Клиническая картина.....	33
5.3. Принципы диагностики тромбоцитопатий.....	33
5.4. Терапия тромбоцитопатий.....	34
5.5. Диспансерное наблюдение больных тромбоцитопатиями.....	36
6. Расстройства плазменного гемостаза.	37
7. Тромбозы.	44
Словарь терминов.....	52
Тестовые задания для самоподготовки.....	53
Ответы на тестовые задания для самоподготовки.....	57
Задачи для самоподготовки.....	58
Ответы на ситуационные задачи для самоподготовки.....	62
Список литературы	65

1. ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза обеспечивает сохранение жидкого состояния крови, а также останавливает кровотечение при повреждении сосудов. В целом это сложная система взаимодействий между сосудами, тромбоцитами и белками плазмы. Очень часто, упрощенно, выделяют свертывающую и противосвертывающую системы, подчеркивая основные функции. Однако, система гемостаза включает в себя пять различных, но постоянно взаимосвязанных составляющих:

1. Сосудистая стенка;
2. Тромбоциты;
3. Белки свертывания крови (прокоагулянты);
4. Белки противосвертывающей системы (антикоагулянты);
5. Белки, обеспечивающие тромболизис (система фибринолиза).

Реакции сосудистой стенки и тромбоцитов обозначают, как сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза.

Итак, если рассматривать систему гемостаза, с функциональной позиции, то можно выделить три основные составляющие: 1. Свертывающая система, 2. Противосвертывающая система, 3. Система фибринолиза (тромболизиса.)

1.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Термином «сосудисто-тромбоцитарный гемостаз» обозначают процесс формирования тромбоцитарного тромба. Как видно из названия в этом процессе участвуют сосуды (стенка сосудов и эндотелиоциты), периваскулярная ткань и тромбоциты (эритроциты и лейкоциты тоже участвуют в этом процессе, но их ролью можно пренебречь).

Реакция сосудов заключается в развитии временного, локального спазма, при условии наличия мышечных клеток, вворачивании сосудистой стенки внутрь просвета сосуда. В месте повреждения изменяет заряд сосудистой стенки с отрицательного на положительный. При повреждении эндотелиальных клеток выделяется внутриклеточный фактор фон Виллебранда (VWF). Указанные процессы, условно объединяют в первую стадию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Вторая стадия - образование тромбоцитарной пробки. Процесс проходит за счет тромбоцитов, которые активируются при контакте с поврежденной сосудистой стенкой и прилипают к ней. Этот процесс называется адгезией. Адгезия является одной из основных функций тромбоцитов. И при снижении адгезивной функции развиваются тромбоцитопатии. В дальнейшем тромбоциты склеиваются между собой. Процесс называется - агрегация тромбоцитов.

Агрегация является второй основной функцией тромбоцитов. Агрегационная функция активируется под воздействием вышедшего из эндотелиоцитов фактора Виллебранда. При недостаточном количестве или активности фактора Виллебранда (болезнь Виллебранда) наблюдается снижение или отсутствие агрегационной функции тромбоцитов. Нарушения агрегационной функции тромбоцитов наблюдаются и при тромбоцитопатиях.

В целом тромбоцитарная пробка образуется в течение 1 - 3 минут с момента повреждения. Это свойство нашло отражение в диагностике тромбоцитопатий. Речь идет о диагностическом тесте – длительность (время) кровотечения.

Третья стадия - сокращение и уплотнение (ретракция) тромбоцитарного тромба под воздействием актиномиозинового комплекса (тромбостенина). Опять же, это свойство используется в диагностике расстройств гемостаза – время ретракции кровяного сгустка.

Сами тромбоциты образуются в костном мозге из мегакариоцитов, которые очень крупные и не могут выйти в кровоток. Однако цитоплазма мегакариоцитов отшнуровывается и попадает в системный кровоток. По своей сути цитоплазма мегакариоцитов является материалом для образования тромбоцитов.

Тромбоциты имеют круглую или овальную форму, диаметром 2-4 мкм. Длительность жизни тромбоцитов, в среднем, 9 суток (от 8 до 12 суток). У них отсутствует ядро. В цитоплазме находится большое количество гранул с различными биологически-активными веществами. Вещества, находящиеся в тромбоцитах, получили название тромбоцитарных факторов (ТФ) свертывания крови иногда их называют пластинчатыми факторами (ПФ) свертывания. Выделяют эндогенные (образуются в тромбоцитах) и экзогенные (адсорбированные на поверхности клеток) факторы.

В качестве примера, обычно, приводят тромбопластин. По своей природе тромбопластин является липидно-белковым комплексом, на котором, как на матрице, происходит гемокоагуляция.

ТФ-4 - антигепариновый фактор, который обладает выраженной антигепариновой активностью. Именно он нейтрализует гепарин в плазме. Таким образом, становится понятным, почему при тромбоцитопении увеличивается чувствительность к гепарину.

ТФ-5 обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов. По свойствам похож на фибриноген, но отличается от него по своей структуре. Часто называется «агглютинабельный» фактор.

Еще одной особенностью тромбоцитов является то, что их мембрана обладает высокой биологической активностью. При контакте тромбоцитов с поврежденной сосудистой стенкой он активируется, уплощается, расплывается, появляются псевдоподии, которые превышают диаметр самой клетки в 6-8 раз.

Тромбоциты, кроме гемостатической, обладают еще рядом функций. Они принимают участие в обеспечении иммунной защиты организма, обладают фагоцитарной активностью, содержат IgG и факторы, превращающие «нулевые» лимфоциты в Т- и В-лимфоциты, являются источником лизоцима и лизинов. Проявляют ангиотрофическую функцию и обеспечивают нормальное функционирование эндотелиоцитов.

В физиологических условиях эндотелиальные клетки предупреждают адгезию и агрегацию тромбоцитов, предотвращают начало коагуляции. Способность эндотелиоцитов поддерживать жидкое состояние крови обеспечивается ингибитором агрегации тромбоцитов (простациклин),

отрицательным зарядом эндотелиальных клеток, отдельными эндотелиальными белками, ингибирующими начавшуюся коагуляцию (тромбомодулин). С точки зрения практического применения данной информации, можно вспомнить о антиагрегантной терапии.

Кроме этого эндотелий активно участвует в процессе фибринолиза путем синтеза активатора тканевого плазминогена, который способствует превращению плазминогена в плазмин.

Механизмы остановки кровотечения за счет сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

При повреждении мелкие сосуды рефлекторно спазмируются за счет сокращения гладкомышечных клеток (при их наличии). Дальнейший спазм сосудов сохраняется благодаря действию целого ряда биологически активных веществ, которые синтезируются эндотелиоцитами и тромбоцитами (серотонин, тромбоксан, катехоламины).

Одновременно с этим из поврежденных клеток выходит аденозиндифосфат (АДФ), что приводит к активации тромбоцитов. Еще одним дополнительным стимулятором тромбоцитов являются коллагеновые и фибриллярные структуры субэндотелиального слоя (базальной мембраны), которые проникают в просвет сосудов.

Взаимодействие тромбоцитов, коллагена и фактора Виллебранда вызывает активацию адгезии тромбоцитов и, практически сразу, под влиянием АДФ, тромбоксана, катехоламинов, фактора Виллебранда происходит агрегация тромбоцитов. Однако, такая межклеточная связь не достаточно прочная и является обратимой.

Образование более прочной связи между тромбоцитами происходит в результате вторичной агрегации и ретракции (сокращение и уплотнение) тромбоцитарной пробки. Связано это с тем, что при агрегации тромбоцитов форма их изменяется, на поверхности мембраны появляются рецепторы к фибриногену. Фибриноген, при взаимодействии с этими рецепторами, связывает между собой активированные клетки.

Клиническое значение всех указанных выше процессов заключается в остановке кровотечения из мелких сосудов. Зная и понимая указанные механизмы можно установить причастность сосудисто-тромбоцитарного звена к развившейся патологии.

Одним из самых распространенных и простых методов является определение времени кровотечения. Время кровотечения (проба Дьюка) - продолжительность кровотечения при уколе. Для проведения пробы одноразовым ланцетом или иглой от шприца производят укол кончика пальца на глубину 4 мм. Далее через каждые 10-30 секунд фильтровальной бумагой, не касаясь ранки, снимают каплю крови. Отсчет времени начинается с момента появления первой капли крови и заканчивается при остановке кровотечения. В норме кровотечение прекращается через 1,5-3 мин.

1.2. Коагуляционный гемостаз.

При повреждении крупных кровеносных сосудов, где скорость кровотока и давление достаточно высокие, остановка кровотечения за счет реакции сосудов и тромбоцитов невозможна и реализуется путем активации коагуляционного гемостаза.

В коагуляционных реакциях участвуют специализированные белки, фосфолипиды и ионы кальция. Практически все прокоагуляционные белки в плазме циркулируют в неактивной форме и являются проферментами. Активация проферментов происходит путем протеолиза.

Проферменты принято обозначать римскими цифрами. Например, I – фибриноген; II – протромбин и т.д. Активные формы обозначаются римскими цифрами с добавлением буквы «а». Например, Ia – фибрин; IIa – тромбин. Международная номенклатура факторов свертывания крови представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Общие нормативные показатели системы гемостаза (Н.С. Кизилова, 2007).

Название фактора	Количество (активность)	Достаточный минимум	Период полужизни
I. Фибриноген	3 (170-450) г/л	0,5 г/л	100 ч.
II. Протромбин	200 мг/л (70-130%)	80 мкг/40%	72-96 ч
III. Тромбопластин	-	-	-
IV. Ионы Ca ⁺⁺	2,3 - 2,8 ммоль/л	-	-
V. АС-глобулин	25мг/л (80-110%)	2,5-4 мг/л (10-15%)	12-15 ч.
VII. Проконвертин	2 мг/л (70-130%)	0,2 мг/л (10%)	2-6 ч.
VIII. Антигемофильный глобулин	50 мг/л (80-120%)	5-7мг/л (10-15%)	7-8 ч.
IX. Кристмас-фактор	3-4 мг/л (70-130%)	4-6 мг/л (20-30%)	20-30 ч.
X. Стюарта-Прауэра фактор	6-8 мг/л (70-140%)	0,15мг/л (20%)	30-70 ч.
XI. Предшественник тромбопластина	7 мг/л (70-130%)	15 мг/л (15-20%)	30-70 ч.
XII. Хагеманна фактор	40 мг/л	не установлено	50-70 ч.
XIII. Фибриназа, фибрин-стабилизирующий фактор	не установлено	10%	72-100 ч

Кроме общей классификации имеются некоторые особенности, связанные с активацией плазменных факторов и их активностью.

Выделяют, так называемые, «витамин К-зависимые факторы». К ним относятся II, VII, IX, X.

Есть «тромбин-чувствительные факторы»: I, V, VIII, XIII.

Факторы контакта: XII, XI, VM-кининоген, прекалликреин.

Сериновые протеазы: XII, XI, X, IX, VII, II, плазмин.

Дополнительные факторы: фактор Виллебранда, фактор Флетчера, фактор Фитцджеральда.

Обычно, процесс коагуляции описывают, как цепь последовательных ферментативных реакций. В результате этих реакций происходит активация неактивных проферментов, которые становятся активными и, в свою очередь, являются активаторами для других неактивных факторов.

В классической схеме коагуляции, условно, выделяют внутренний и внешний пути или механизмы. Оба механизма приводят к активации фактора X (общего пути). Процесс коагуляции заканчивается образованием тромбина, фибрина и формированием тромба.

Внутренний путь коагуляции начинается с активации XII фактора (фактор Хагеманна) под влиянием активированных тромбоцитов, коллагена, адреналина. В свою очередь активированный XII фактор способствует переходу фактора XI в XIa. Фактор XIa влияет на фактор IX и активирует его (IXa). Фактор IXa работает вместе с фактором VIIIa и ионами Ca^{++} и переводит фактор X в его активированную форму Xa. Далее фактор Xa переводит протромбин (II) в тромбин (IIa). При этом фактор Xa работает совместно с фактором Va, в присутствии которого ускоряется процесс образования тромбина.

Внешний путь коагуляции. Для запуска внешнего пути свертывания необходим фактор III (тканевой фактор), который активирует фактора VII. Фактор VIIa переводит фактор X в Xa, а также активирует фактор IX. Однако активация фактора IX существенной роли в коагуляции не играет, т.к. реализуется очень медленно. Фактор Xa переводит протромбин (II) в тромбин (IIa). Образование фибрина реализуется по внешнему пути в течение секунд, что ведет к быстрому появлению первых порций тромбина, который активирует другие коагуляционные факторы (VIII, V, XIII и др.).

Превращение фибриногена (I) в фибрин (Ia) происходит под действием тромбина (IIa). При этом образуются фибрин-мономеры, из которых формируются димеры, тримеры, олигомеры фибрина и фибриллы растворимого фибрина.

Фибрин-стабилизирующий фактор (XIIIa), который активируется тромбином в присутствии Ca^{2+} переводит нестабильный, растворимый фибрин в стабильный нерастворимый.

Образовавшийся сгусток фибрина уплотняется за счет тромбоцитов, в большом количестве попадающих в структуру сгустка. Наступает ретракция сгустка фибрина. Сгусток, состоящий из тромбоцитов, эритроцитов и

большого числа волокон фибрина, способен остановить кровотечение из крупных сосудов.

Одновременно с развитием коагуляции агрегированные тромбоциты выделяют биологически активные вещества из своих гранул. Результатом этого является локальное повышение концентрации прокоагулянтов и усиление тромбообразования.

1.3. Система физиологических антикоагулянтов.

Среди физиологических антикоагулянтов выделяют первичные, которые всегда присутствуют в плазме и вторичные, которые образуются в процессе коагуляции.

Первичные антикоагулянты: антитромбин III (АТIII), протеин С, протеин S, ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI), кофактор гепарина II.

Антитромбин III является ведущим антикоагулянтом. Однако антитромбин III проявляет максимальный антикоагулянтный эффект только в комплексе с гепарином. Именно комплекс антитромбин III + гепарин блокирует факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa. При недостаточности АТIII, гепарин оказывается практически неэффективным.

Протеин С и протеин S являются витамин К зависимыми белками, которые синтезируются в печени. В плазме они находятся в форме проферментов, которые превращаются в активную форму на поверхности эндотелиальных клеток с помощью комплекса тромбин/тромбомодулин.

Тромбин, который образуется в процессе коагуляции, связывается с тромбомодулином эндотелиоцитов и теряет всю свою прокоагуляционную активность, сохраняя способность активировать протеин С. После активации протеина С происходит его соединение с протеином S (в качестве кофактора). Комплекс протеинов С + S расщепляет фактор Va и фактор VIIIa. При этом эффективно предотвращается дальнейшее образование тромбина, а уже существующий тромбин начинает проявлять свойства активатора антикоагулянтного механизма. То есть диаметрально меняет свою роль.

К вторичными антикоагулянтами относят продукты деградации фибриногена и фибрина, которые тормозят конечный этап коагуляции.

1.4. Система фибринолиза.

Образовавшийся в результате свертывания крови фибриновый сгусток, подвергается лизису под влиянием ферментов фибринолитической системы. Процесс фибринолиза осуществляется основными компонентами к которым относятся: плазмин, плазминоген (неактивный предшественник плазмина), активаторы плазминогена, ингибиторы плазминогена.

Основными активаторами плазминогена являются: тканевый активатор плазминогена, синтезирующийся в эндотелиоцитах; урокиназа; комплекс фактора XIIa с калликреином.

Выделяют первичный и вторичный фибринолиз. Первичный фибринолиз вызывается гиперплазминемией, при поступлении в кровь большого количества активаторов плазминогена при непосредственном повреждении тканей. То есть мы должны понимать, что при повреждении тканей происходит не только активации свертывающей системы, но и противосвертывающей, и системы фибринолиза.

Вторичный фибринолиз развивается в ответ на внутрисосудистое свертывание крови и образование фибринового сгустка. Т.е. после свершившегося факта – образования тромба.

Активаторы плазминогена ферментируют плазминоген до плазмина, который непосредственно вызывает протеолиз фибрина, в результате чего образуются продукты деградации фибрина (ПДФ).

Большое клиническое значение имеет определение в крови одного из ПДФ, а именно D-димера, так как этот показатель является наиболее надежным маркером образования фибрина внутри сосуда и его повышенная концентрация в крови может подтвердить процесс распада тромбов.

Отдельные особенности системы гемостаза в неонатальный период.

Для периода новорожденности характерно укорочение протромбинового и тромбинового времени, повышение содержания в крови протромбина, активатора протеина С, ингибиторов комплекса антитромбин III - тромбин, продуктов деградации фибриногена и фибрина. В целом отмечается склонность к гиперкоагуляции.

Одновременно с этим наблюдается пониженное содержание прокоагулянтов: II, VII, IX, X, XI, XII, а также антикоагулянтов: антитромбин III, протеины С и S, всего 50-60% от показателей, характерных для возраста старше 1 мес.

При этом уровень факторов V, XIII, а также фибриногена находятся в пределах нормы. Еще одной особенностью является меньшая активность фибриногена при более высокой концентрации факторов VIII и Виллебранда, по сравнению с более старшим возрастом.

В первые часы жизни наблюдается усиленный фибринолиз, повышение концентрации гепарина и D-димеров при относительно невысоком уровне плазминогена.

В дальнейшем активность фибринолиза резко снижается. И в конце 1-2 суток, можно зафиксировать дефицит фибринолиза. Эту особенность можно объяснить тем, что плазминоген новорожденных имеет пониженную активность.

Количество тромбоцитов при рождении нормальное - $150 \cdot 10^9/\text{л}$. В конце первых суток может наблюдаться незначительная тромбоцитопения, а также снижение адгезии и агрегации с коллагеном, АДФ и адреналином. В целом не оказывается влияния на длительность времени кровотечения, которое остается нормальным. К 4 суткам жизни адгезия и агрегация тромбоцитов нормализуется.

На 2-3-й день жизни снижается уровень витамин К-зависимых прокоагулянтов (II, VII, IX, X факторы). Их уровень достигает 30-40% от нормы взрослых. В дальнейшем их содержание увеличивается, но может оставаться пониженным на протяжении 4-6 мес. Недостаточность витамин-К-зависимых факторов может быть причиной повышенной кровоточивости у детей до 6 месяцев жизни (витамин-К зависимая коагулопатия).

У недоношенных детей, особенно тех, которые перенесли внутриутробную гипоксию или родились с массой тела менее 1500 г, а также родившихся от матерей с хронической патологией желудочно-кишечного регистрируются более низкие показатели концентрации факторов II, VI, IX, X, XII, свойств тромбоцитов, более выраженный фибринолиз в первые часы жизни с последующим более сильным его угнетением в последующие дни.

Для недоношенных характерна недостаточность плазминогена и антикоагулянтов, высокая проницаемость сосудов.

В целом у недоношенных новорожденных отмечается склонность к повышенной кровоточивости в интра- и ранний постнатальный период. Одновременно с повышенной риском кровоточивости, недоношенные являются группой риска по развитию тромбозов.

Основные нормативные показатели скрининговых тестов системы коагуляции у доношенных и недоношенных детей приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Границы нормы у новорожденных детей.

Показатель	Недоношенный	Доношенный
Протромбиновое время (сек)	11-22	10-16
Активированное частичное тромбопластиновое время (сек)	28-101	31-55
Фибриноген (г/л)	1,5-3,7	1,7-4,0

2. ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА.

Нарушения в системе гемостаза могут проявляться повышенной кровоточивостью (тромбоцитопении, тромбоцитопатии, болезнь Виллебранда, гемофилии, гипофибриногенемия и др.), тромбозами (тромбофилия, ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура) или их сочетанием.

В настоящее время существует достаточно широкий спектр методов для диагностики нарушений в системе гемостаза, как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

Клинико-функциональные пробы. Для определения патологии сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза можно использовать определение времени кровотечения из микрососудов. Существует две основные модификации этого теста: проба Дьюка – без дополнительной компрессии и проба Айви - на фоне венозного стаза путем сдавливания плеча манжетой.

Лабораторные методы позволяют измерить число и функции тромбоцитов (адгезия, агрегация), провести функциональные коагуляционные тесты, определить содержание и активность факторов про- и антикоагуляционной системы, системы фибринолиза, продуктов деградации фибриногена и фибрина, обнаружить искомые антигены или антитела при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, выявить генетические аномалии методом ПЦР (мутации фактора Va, гена протромбина G 20210, гена метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

При обследовании пациентов следует выделять два этапа диагностики: первичный скрининг и уточняющие пробы. На показатели коагулограммы может оказать влияние прием некоторых лекарственных препаратов и фоновых заболеваний пациента, что должно учитываться при интерпретации полученных результатов.

Существенной особенностью лабораторной диагностики является использование референсных значений, принятых в конкретной лаборатории. Референсные значения могут варьировать при смене набора реактивов, используемых в лаборатории. Поэтому необходимо ориентироваться на актуальные референсные значения, которые указываются в бланке результата анализа.

2.1. Тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза.

Время кровотечения - значительно удлиняется при тромбоцитопениях, тяжелых тромбоцитопатиях, дефиците фактора Виллебранда. Кровоточивость связана с недостаточностью адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов и нарушением образования в поврежденных сосудах тромбоцитарной пробки.

Необходимо помнить, что определение времени кровотечения не позволяет выявить все возможные нарушения в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза.

Определение количества тромбоцитов в крови. Норма – $150-350 \times 10^9/\text{л}$. Верхняя граница может варьировать в зависимости от модели гематологического анализатора. В целом все автоматические гематологические анализаторы могут завышать показатель.

Уменьшение количества тромбоцитов говорит о наличии тромбоцитопении. Если это сопровождается геморрагическим синдромом, то говорят о тромбоцитопенической пурпуре. Причинами таких состояний могут быть:

1. острый ДВС-синдром;
2. гипо- и апластические анемии и незрелость костного мозга;
3. нарушение образования в организме тромбопоэтина;
4. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром;
5. спленомегалия и гепатолиенальный синдром;
6. гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
7. иммунные формы тромбоцитопении;
8. дефекты при получении крови для исследования - псевдотромбоцитопения в случае использования этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в качестве стабилизатора крови.

Повышение уровня тромбоцитов:

1. полицитемия;
2. вторичный, реактивный тромбоцитоз при гемолизе, инфекциях, острых кровотечениях;
3. при тромбоцитопатиях (компенсаторно);
4. гемобласты.

Определение функциональной активности тромбоцитов.

Для определения агрегации тромбоцитов используют физиологические индукторы (адреналин, АДФ, коллаген, ристоцетин или ристомидин). Интересным с точки зрения дифференциальной диагностики является использование ристоцетина. Он инициирует взаимодействие фактора Виллебранда с рецепторами тромбоцитов и стимулирует их агрегацию.

Повышение агрегационной активности может наблюдаться при тромбоцитозе и тромбозах.

Снижение агрегации наблюдается при тромбоцитопатиях, болезни Виллебранда, применении антиагрегантов.

2.2. Тесты для оценки плазменного звена гемостаза.

Первоначально рекомендуется провести тесты, отражающие состояние отдельных звеньев системы гемостаза. При этом необходимо помнить, что в различных лабораториях перечень тестов, входящих в гемостатический скрининг может отличаться от такового в других лабораториях. Однако в настоящее время в распоряжении врачей имеются стандарты оказания помощи, в которых регламентирован существующий перечень исследований. Традиционно выделяют скрининговые исследования и подтверждающие. Скрининговые тесты доступны в каждой лаборатории и обязательно выполняются в условиях амбулаторной диагностики, как это регламентируется существующими стандартами и клиническими рекомендациями.

Скрининговые тесты:

1. АПТВ или АЧТВ (активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время);
2. Протромбиновое время (ПТВ) или протромбиновый индекс (ПТИ), или международное нормализованное отношение (МНО);
3. Определение содержания фибриногена.

Проведение скрининговых тестов позволяет определить нарушения со стороны факторов-субстратов, кофакторов, ингибиторов каскада свертывания, а также действие некоторых лекарственных препаратов. Основным тестом на состояние внутреннего каскада свертывания плазмы является АЧТВ, на состояние внешнего каскада - протромбиновое время.

АЧТВ используется для оценки внутреннего каскада свертывания плазмы и антикоагулянтного действия гепаринов. Условно, можно сказать, что АЧТВ показывает эффективность работы VIII-XII факторов. Изолированное удлинение АЧТВ позволяет выявить относительно часто встречающуюся гемофилию А и В (дефицит факторов VIII и IX соответственно), болезнь Виллебранда.

Референсные значения АПТВ: 25-35 секунд (необходимо ориентироваться на референсные значения лаборатории, производившей анализ!)

Укорочение АЧТВ соответствует ускорению процесса свертываемости за счет активации внутреннего механизма, что характерно для тромбозов и тромбоемболий. Достаточно часто такие изменения связаны с резистентностью фактора V к активированному протеину С, повышенным уровнем фактора VIII, фактора Виллебранда или активированных факторов свертывания; при ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза).

Удлинение АЧТВ наблюдается при повышенной кровоточивости в результате дефицита или снижении активности факторов внутреннего пути свертывания (VIII - гемофилия А, IX – гемофилия В, XI – гемофилия С, XII) при условии что результаты ПТВ при этом находятся в пределах нормы.

В случае удлинения ПТВ и удлинения АЧТВ можно думать о дефиците факторов II, VII, IX, X (т.е. нехватка факторов протромбинового комплекса) или V. При недостаточности фактора Виллебранда также удлиняется АЧТВ.

АЧТВ достаточно хорошо отражает эффективность гепаринотерапии, в первую очередь нефракционированным гепарином.

Протромбиновое время.

Протромбиновое время часто используют в клинической практике, как скрининговый тест оценки внешнего каскада свертывания плазмы, определения активности фактора VII, для контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами.

В настоящее время результаты определения протромбинового времени могут быть представлены в форме протромбинового индекса (ПТИ) или международного нормализованного отношения (МНО).

Референсные значения ПТВ: 14-19 секунд. Однако ориентироваться необходимо на значения принятые в лаборатории, проводившей исследования.

Укорочение ПТВ наблюдается при активации внешнего механизма свертывания при различных видах внутрисосудистого свертывания крови; лечение концентратами факторов протромбинового комплекса.

Удлинение ПТВ характерно для дефицита или аномалии факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X), в случаях назначения антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, аценокумарол) и нефракционированного гепарина; болезнях печени и желчевыводящей системы; ДВС-синдрома (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции); для переливаний реополиглюкина и препаратов гидроксипрохлорида;

ПТИ рассчитывается по формуле $\frac{\text{ПТВ контроля}}{\text{ПТВ пациента}} \times 100\%$ и измеряется в процентах.

Из формулы видно, что ПТИ имеет отрицательную связь с ПТВ. При удлинении ПТВ пациента (гипокоагуляция) будет уменьшаться показатель ПТИ. В случае укорочения ПТВ показатель протромбинового индекса будет увеличиваться (гиперкоагуляция).

Нормативные показатели ПТИ составляют 70-110%, при этом необходимо ориентироваться на нормативы лаборатории.

Однако значения ПТВ и ПТИ являются, по сути, качественными показателями. Существенным недостатком определения протромбинового времени в секундах является низкая воспроизводимость из-за нестандартизованного тромбопластина. Получается, что нельзя сопоставлять результаты у одного пациента, полученные в разных лабораториях, на разных приборах или с разными тест-наборами (даже от одного производителя, но разных серий). Между количеством факторов и измерением ПТВ в секундах нет прямой пропорциональной зависимости.

Учитывая эти недостатки в клиническую практику введен показатель МНО (международное нормализованное отношение) – дополнительный способ представления результатов протромбинового теста. По сути, МНО – математическая коррекция и стандартизация протромбинового времени, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях. Нормальные показатели МНО 0,8-1,2. Увеличение значений МНО соответствует повышению АЧТВ и характерно для повышенной кровоточивости. Уменьшение – гиперкоагуляции.

Тромбиновое время.

Тромбиновое время (ТВ) – характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. На показатель тромбинового времени влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина.

Референсные значения ТВ: 18-24 секунд. Более точные показатели предоставляет лаборатория.

Укорочение ТВ характерны для гиперфибриногенемии (более 6,0 г/л), начальной (гиперкоагуляционной) фазы острого и подострого ДВС-синдрома.

Удлинение ТВ наблюдается при гепаринотерапии обычным гепарином; гипофибриногенемии (менее 1,0 г/л), в случаях развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии.

Концентрация фибриногена в плазме.

Фибриноген является острофазным белком, синтезируется в печени.

Референсные значения фибриногена: 2,0-4,0 г/л. Однако, как правило, снижение концентрации фибриногена до 1,0-1,5 г/л не является критическим. Критическим считается снижение фибриногена менее 0,5-1,0 г/л.

Снижение концентрации фибриногена наблюдается при остром ДВС-синдроме, дисфибриногенемии, гипо- и афибриногенемии.

Повышение концентрации фибриногена характерно для инфекционных и воспалительных процессов; подострого и хронического ДВС-синдрома, третьего триместра беременности; тромбофилии.

2.3. Определения физиологических антикоагулянтов.

Протеин С работает только в комплексе с протеином S и инактивирует Va и VIIa, поэтому необходимо параллельно исследовать и протеин С, и протеин S. Протеин С является витамин-К-зависимым.

Референсные значения протеина С - 94-124%.

Снижение протеина С может наблюдаться при врожденном дефиците или аномалии протеина С; геморрагической болезни новорожденных; патологии печени с нарушением ее белковосинтетической функции; ДВС-синдроме; сепсисе. В целом снижение содержания или активности протеина С может привести к развитию тромбоза.

Протеин S является витамин-К-зависимым белком и кофактором протеина С. *Референсные значения протеина S - 81-111%.*

Уменьшение содержания или активности протеина S характерно для наследственного дефицита; патологии печени с нарушением ее функции; ДВС-синдрома; патологии почек; наличия антител к протеину S.

Антитромбин III. Определение содержания или активности антитромбина III используют для диагностики тромбозов, а также контроля лечения гепарином. Длительная гепаринотерапия может приводить к снижению активности АТIII в плазме. Лечение высокими дозами гепарина, особенно нефракционированным гепарином, приводит к транзиторному снижению АТIII по механизму потребления, особенно у больных с тяжелой патологией, при критических состояниях, при ДВС-синдроме, сепсисе. *Референсные значения АТ: 86 - 116%.*

Снижение содержания или активности АТIII наблюдается при наследственном дефиците или аномалии АТIII; заболеваниях печени и почек; ДВС-синдроме.

Определение антикоагулянтов не является скрининговым, проводится по необходимости (подозрении на тромбозы, тромбофилию).

2.4. Исследования системы фибринолиза.

Основные методы оценки состояния системы фибринолиза основаны на: 1) регистрации времени и степени растворения сгустков крови; 2) определении концентрации плазминогена, его активаторов и ингибиторов.

Определение времени лизиса сгустков позволяет оценить состояние механизмов образования плазминогена. Для проведения теста требуется знать исходный уровень фибриногена в плазме. При гипофибриногенемии время

лизиса укорачивается. При гиперфибриногенемии - удлиняется. *Референсные значения XIIa зависимый фибринолиза – 4-10 мин.*

Учитывая ориентировочный характер и недостаточную специфичность этого теста рекомендуется использовать определение отдельных факторов фибринолиза, в первую очередь *плазминогена*.

Плазминоген, а также тканевой активатор плазминогена (ТАП) определяют для диагностики ДВС-синдрома, тромбофилий; регистрации патологии в системе фибринолиза; контроля лечения фибринолитическими препаратами. На самом деле дефицит плазминогена встречается очень редко, наиболее часто выявляют дефицит ТАП. Основной источник ТАП эндотелиальные клетки. *Референсные значения плазминогена 71-101%.*

Недостаток активности плазминогена, чаще из-за дефицита тканевого активатора плазминогена характерен для патологии почек, тромбофилий, сепсиса.

Увеличение содержания плазминогена и его активаторов наблюдается при патологии поджелудочной железы, печени; ДВС-синдроме.

2.5. Тесты активации свертывания крови.

D-димеры – специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба и образующиеся в процессе лизиса сгустка крови. Можно сказать, что концентрация D-димеров пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Благодаря этому тесту можно оценить интенсивность процессов формирования и лизиса сгустков фибрина.

D-димеры долго персистируют в крови, время их полувыведения составляет более 24-48 ч. D-димеры – показатель того, что в процессе фибринолиза расщепляется именно фибрин, а не фибриноген или фибрин-мономер. Это принципиально отличает диагностическую значимость определения D-димеров от РФМК. РФМК могут дополнительно образовываться при деградации фибриногена и фибрин-мономеров.

Референсные значения D-димера - 33,5-727,5 нг/мл.

Повышение уровня D-димеров в крови определяется при развитии тромбозов, тромбоэмболий, ДВС-синдроме.

Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) являются продуктами деградации не только тромба, но и фибриногена, что несколько снижает их диагностическую ценность.

Референсные значения: РФМК по орто-фенантролиновому тесту – до 4,0 мг%.

3. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО.

В настоящее время в России разработаны и утверждены клинические рекомендации по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных.

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) (код МКБ – P53) или витамин-К-дефицитный геморрагический синдром – приобретенное или врожденное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови, активность которых зависит от витамина К (II, VII, IX, X).

В зависимости от сроков возникновения клинической симптоматики существует следующая классификация:

1. Ранняя форма – симптомы появляются в течение 24 часов после рождения. Основные причины – патология ЖКТ матери прием матерью препаратов, нарушающих метаболизм витамина К. Профилактика не разработана и предотвратить развитие этой формы путем назначения витамина К после родов невозможно. Клинические проявления характерные для этой формы - кровавая рвота, легочное кровотечение, мелена, кровоизлияние в органы брюшной полости, надпочечники.

2. Классическая форма – возникновение клинической симптоматики на 2-7 сутки жизни. Чаще развивается у детей при недостаточном позднем прикладывании к груди, недостаточным поступлением грудного молока, а также отсутствии профилактического применения витамина К сразу после рождения.

3. Поздняя форма характеризуется появлением симптомов в период с 8 дня до 6 месяцев жизни. Наиболее частый возраст клинических проявлений - от 2 недель до 3 месяцев жизни включительно. Заболевание встречается у детей, находящихся на исключительном грудном вскармливании и не получивших профилактику витамином К после рождения. В 50% случаев поздняя форма ГрБН развивается на фоне заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (патология ЖКТ).

Этиология и патогенез.

Развитие заболевания связано с биологической ролью витамина К, который активизирует гамма-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в факторах протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX и X), а также протеиназах С и S.

В условиях дефицита витамина К синтез указанных факторов в печени происходит, как обычно. Однако факторы остаются неактивными. Они неспособны связывать ионы кальция. Таким образом, нарушаются процессы коагуляции.

Известно, что транспорт витамина К через плаценту ограничен, вследствие чего его запасы в печени новорожденного ребенка ограничены и недостаточны. Учитывая, что витамин К является жирорастворимым

витамином, то его всасывание в кишечнике возможно только при наличии солей желчных кислот. При этом возможность депонирования витамина К в организме очень низкие. В целом все эти факторы при недостаточном его поступлении приводят к быстрому развитию недостаточности витамина К.

У здоровых новорожденных содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания составляет 30-60% от уровня взрослых.

Единственным источником витамина К в периоде новорожденности является его экзогенное поступление (молоко матери, искусственная питательная смесь, лекарственный препарат).

При этом содержание витамина К1 в искусственных молочных смесях намного выше по сравнению с грудным молоком (50 мкг/л - в смесях для доношенных детей; 60-100 мкг/л - в смесях для недоношенных против 1-10 мкг/л в грудном молоке).

В целом можно обозначить факторы риска развития ГрБН:

1. Исключительно грудное вскармливание.
2. Отсутствие профилактического введения витамина К сразу после рождения ребенка из группы риска.
3. Хроническая гипоксия плода и асфиксия при рождении.
4. Родовая травма.
5. Задержка внутриутробного развития.
6. Роды путем операции кесарева сечения.
7. Недоношенность.
8. Применение антибиотиков широкого спектра действия.
9. Длительное парентеральное питание в условиях неадекватного снабжения витамином К.
10. Заболевания и состояния ребенка, способствующие нарушению синтеза и всасывания витамина К (синдром мальабсорбции, синдром короткой кишки, холестаза, патология печени).
11. Прием матерью во время беременности лекарственных средств: (антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных средств, нестероидных противовоспалительных средств непосредственно перед родами).
12. Преэклампсия.
13. Заболевания ЖКТ у матери.

Клинико-лабораторная характеристика.

Клиническая картина ГрБН характеризуется появлением спонтанных кровотечений любой локализации: из пупочной ранки, кожные геморрагии, из мест инъекций, легочные и носовые, мелена, гематемезис, кровоизлияния в органы брюшной полости и надпочечники.

На фоне дефицита витамина К могут прогрессировать и повторяться гематомы в месте травмы (кефалогематома, экхимозы).

Особенностью поздней формы является развитие внутричерепных кровоизлияний (субдуральные гематомы, паренхиматозные,

внутрижелудочковые и субарахноидальные). При значительных кровотечениях развивается анемия и тромбоцитопения.

Необходимо помнить, что дефицит витамина К может сопровождаться тромбозами. Это связано с тем, что при дефиците витамина К наблюдается дефицит активности протеинов С и S.

Лабораторная диагностика.

Обследование при подозрении на ГрБН включает в себя:

1. Общий анализ крови с определением тромбоцитов для исключения тромбоцитопений.
2. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (или протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение), тромбиновое время. И фибриноген.
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников.
4. Нейросонография (НСГ), обязательно при подозрении на ГрБН, особенно у детей старше 2 недель.

Для ГрБН характерно удлинение АЧТВ и ПТВ (снижение ПТИ, повышение МНО). Нормальное тромбиновое время. Уровень фибриногена и количество тромбоцитов, как правило, в пределах нормы. Изначально при геморрагической болезни новорожденных изменяются показатели протромбиновых тестов (ПТВ, ПТИ, МНО), позднее и при тяжелом течении присоединяется удлинение АЧТВ.

Диагноз подтверждается нормализацией протромбинового времени и прекращением кровотечения после введения витамина К (уровень доказательности А, согласно клиническим рекомендациям).

При оценке коагулограммы необходимо учитывать, что нормативные значения показателей гемостаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни отличаются от референсных значений взрослых и подвержены существенным изменениям сразу после рождения.

Для новорожденных и недоношенных детей характерна гипокоагуляционная направленность плазменно-коагуляционного звена гемостаза на фоне повышения внутрисосудистого свертывания крови и активности фибринолиза.

Дифференциальная диагностика.

Для врачей-педиатров дифференциальная диагностика может представлять некоторые сложности. Необходимо помнить, что показанием для исследования системы гемостаза является любое кровотечение или кровоизлияние. Перечень заболеваний, с которыми необходимо проводить дифдиагностику составляет: врожденные коагулопатии (дефицит плазменных факторов крови), болезнь Виллебранда, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, ДВС.

Необходимо исключить другие причины кровотечения не связанные с системой гемостаза (травмы, эрозии, папилломы ЖКТ, ангиоматоз кишечника, мальформации сосудов и др.).

Терапия.

Основная цель терапии – остановка кровотечения. При подозрении на ГрБН незамедлительно вводят витамин К, не дожидаясь лабораторного подтверждения. Показана срочная госпитализация. Согласно существующим рекомендациям необходимо одновременное введение свежзамороженной плазмы и Менадиона натрия бисульфита ("Викасол», 1% раствора).

Менадион натрия бисульфит является в настоящее время единственным зарегистрированным в России препаратом для лечения витамин-К-дефицитных кровотечений. Необходимо помнить, что действие препарата начинается через 8-24 часа после введения. Препарат вводится внутримышечно. Суточная доза для новорожденных – 1-1,5 мг/кг/сут (0,1-0,15 мл/кг/сут), не более 4 мг/сут; для детей с 28 суток до 1 года – 2-5 мг/сут (0,2-0,5 мл/кг/сут).

Допускается как однократное введение, так и 2-3 раза в сутки. Длительность курса лечения – от 2 до 4 дней. При необходимости курс лечения можно повторить после 4-х дневного перерыва.

Противопоказания для введения: иперкоагуляция, тромбоземболия, гемолитическая болезнь новорожденных. Препарат обладает токсическим действием (гемолиз, образование метгемоглобина).

Учитывая отсроченный эффект «Викасола» необходимо ввести свежзамороженную плазму в дозе 10-15 мл/кг. Допускается использование концентрированного препарата протромбинового комплекса, вместо плазмы.

Согласно Приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» не допускается переливание свежзамороженной плазмы вирус (патоген) инактивированной реципиентам детского возраста, находящимся на фототерапии. Поэтому на время трансфузии вирусинактивированной плазмы следует прекратить фототерапию.

Профилактика.

Учитывая отсутствие в настоящее время зарегистрированного в нашей стране препарата витамина К1, для профилактики витамин-К-дефицитный геморрагического синдрома рекомендуется внутримышечное введение 1% раствора Менадиона натрия бисульфита. С этой целью препарат вводят внутримышечно, в первые часы после рождения, однократно, из расчета 1 мг/кг (0,1 мл/кг), но не более 0,4 мл. При хирургических вмешательствах с возможным сильным паренхиматозным кровотечением рекомендуется профилактическое назначение в течение 2-3 дней перед операцией.

Вопрос о режиме и дозах витамина К для недоношенных детей все еще остается открытым. Поскольку в нашей стране разрешенным для детей первого года жизни является только раствор для внутримышечного введения Менадиона натрия бисульфит, по-видимому, целесообразно его назначение в дозе 1 мг/кг (не более 4 мг) для новорожденных или 2-5 мг для детей 1-12 месяцев 1 раз в неделю под контролем ПТИ. Для повышения концентрации витамина К в грудном молоке кормящим женщинам необходимо рекомендовать продукты, богатые витамином К1, а также поливитаминные

комплексы, содержащие витамин К1, т.к. суточное потребление матерью 2,5-5,0 мг филлохинона приводит к значительному повышению концентрации витамина К в грудном молоке (в 20 раз) и плазме новорожденного.

Новорожденные, перенесшие ГрБН, подлежат стандартной диспансеризации на амбулаторном этапе.

Прогноз заболевания обусловлен тяжестью кровотечений или кровоизлияний. При отсутствии легочного кровотечения и внутричерепных кровоизлияний, как правило, благоприятный.

При наличии внутричерепного кровоизлияния прогноз определяется локализацией и выраженностью кровоизлияния. Смертность при поздней ГрБН в случае развития внутричерепных кровоизлияний составляет 15-20 %, а неблагоприятные отдаленные последствия (двигательный и интеллектуальный дефицит) развивается у 20-50%.

4. ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

В настоящее время существуют Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей.

К тромбоцитопениям относят состояния, сопровождающиеся снижением количества тромбоцитов периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

У детей, достаточно длительное время, снижение количества тромбоцитов не сопровождается геморрагическим синдромом, особенно, когда уровень тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$.

Выделяют следующие степени тяжести тромбоцитопении:

1. Легкая - количество тромбоцитов от 100 000 до 150 000 клеток в мкл;
2. Среднетяжелая или умеренная - от 50 000 до 100 000 клеток в мкл;
3. Тяжелая - менее 50 000 клеток в мкл.

Этиология и патогенез.

В основе развития тромбоцитопений лежат три основных механизма:

1. Уменьшение образования тромбоцитов в костном мозге;
2. Повышенное разрушение или потребление тромбоцитов;
3. Перераспределение или депонирование клеток.

Однако общее количество причин, которые вызывают тромбоцитопению достаточно много.

В целом можно выделить первичные тромбоцитопении, в основе которых, как правило, лежат иммунопатологические процессы и вторичные. Вторичные тромбоцитопении, фактически симптоматические, возникают на фоне различных состояний. Например, при вирусных и бактериальных инфекциях; иммунодефицитных состояниях, ДВС-синдроме.

Механизмы развития тромбоцитопений:

1. Повышенное разрушение тромбоцитов - в результате иммунных процессов:

а) Аллоиммунная (изоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура. Встречается в период новорожденности, в результате иммунологического конфликта, обусловленного несовместимостью плода и матери по антигенам тромбоцитов.

В организме матери образуются антитела к антигенам тромбоцитов ребенка. При проникновении этих антител через плаценту в организм плода происходит разрушение его тромбоцитов.

б) Трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура новорожденных. Характерна для детей, матери которых, страдают аутоиммунной тромбоцитопенией (системной красной волчанкой, аутоиммунном тиреоидите и другими аутоиммунными заболеваниями). В случае проникновения антитромбоцитарных антител матери через плаценту происходит разрушение тромбоцитов плода. Учитывая, что после рождения антитела перестают поступать к ребенку, состояние постепенно улучшается.

в) Гетероиммунные тромбоцитопении – антитела вырабатываются против чужого антигена, который расположен на тромбоците (лекарства, вирусы).

г) Изоиммунные — развивается при повторных переливаниях крови (тромбоцитарной массы)

Также возможно развитие тромбоцитопении в результате изменения антигенной структуры тромбоцитов, под влиянием вирусного воздействия. После выведения лекарства из организма или выздоровления от вирусной инфекции признаки болезни исчезают и больной выздоравливает.

г) Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунный процесс, при котором образуются аутоантитела, направленные против поверхностных гликопротеинов тромбоцитов и мегакариоцитов (гликопротеины GP IIb/IIIa и GPIb/IX и др.).

2. Повышенное потребление тромбоцитов при кровотечениях, ДВС-синдроме, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), гемолитико-уремическом синдроме, аномалиях развития сосудов.

3. Недостаточная продукция тромбоцитов. Выделяют изолированные амегакариоцитарные тромбоцитопении (не сочетаются с какими-либо другими видами патологии); гипомегакариоцитозы (сочетаются с аномалиями развития органов и тканей); панцитопении (сочетаются с аплазией других ростков кроветворения).

Известно, что развитию тромбоцитопении способствует ряд токсических и лекарственных веществ: алкоголь, противовоспалительные, противосудорожные, антигистаминные, тиазидные препараты, антибиотики, сульфаниламиды, фуразолидон, эстрогены, гепарин.

В период новорожденности одной из самых частых причин указывают на внутриутробные инфекции. При этом тромбоцитопеническое состояние может развиваться по нескольким механизмам: недостаточная продукция тромбоцитов костным мозгом, угнетение мегакариоцитарного ростка токсинами возбудителя, гиперспленизм, ДВС-синдромом, влияние медикаментов.

В более старшем возрасте самой частой тромбоцитопенической пурпурой считается идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Клинические проявления типичные – петехиальная геморрагическая сыпь, кровотечения из слизистых. Геморрагический синдром появляется, обычно, при уровне тромбоцитов менее 50000 клеток в мкл. При сочетании тромбоцитопении и нарушения функции тромбоцитов геморрагический синдром может появиться и при более высоких показателях количества тромбоцитов.

Геморрагический синдром при тромбоцитопениях характеризуется несимметричностью, полиморфностью и полихромностью.

Диагностика.

Алгоритм диагностического поиска включает в себя: сбор анамнеза, определение клинических проявлений, выраженность геморрагического синдрома, оценку лабораторных показателей.

Характерными для тромбоцитопении лабораторными изменениями являются:

1. Количество тромбоцитов в периферической крови менее 150×10^9 кл/л. При этом другие показатели – нормальные. Однако могут быть признаки анемии при выраженном геморрагическом синдроме.

2. Удлинение времени кровотечения по Дукке более 4 мин.

3. Реакции адгезии и агрегации тромбоцитов в пределах нормы. Необходимо помнить, что при низком содержании тромбоцитов в крови исследование агрегации и адгезии может быть затруднено или невозможно. Выявление нарушений функции тромбоцитов подтверждает сочетание тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

4. Снижение ретракции кровяного сгустка менее 60%;

5. Нормальные показатели в тестах, которые характеризуют коагуляционное звено гемостаза (АЧТВ, ПТВ, фибриноген).

6. Изменения, которые могут быть обнаружены при исследовании пунктата костного мозга зависят от конкретной причины, которая привела к тромбоцитопении. Например, гиперплазия мегакриоцитарного ростка (более 54–114 в 1 мкл) характерна для иммунной тромбоцитопенической пурпуры, гипоплазия для нарушений синтеза тромбоцитов.

7. Обнаружение антитромбоцитарных антител подтверждает иммунный характер заболевания.

8. Выявление диагностически значимого повышения титра антител к какому-либо возбудителю (цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, вирусу краснухи, простого герпеса и др.) может быть при вторичных тромбоцитопенических состояниях.

Дифференциальная диагностика проводится между различными формами тромбоцитопенической пурпуры, болезнью Виллебранда, тромбоцитопатиями, патологией плазменного гемостаза, васкулитами. Несмотря на то, что ИТП является одним из самых частых диагнозов, она остается диагнозом исключения. В связи с этим диагностический поиск должен быть направлен на исключение неиммунных причин тромбоцитопении. Например, миелодиспластический синдром, тромботические микроангиопатии, наследственная тромбоцитопения, лимфопролиферативные расстройства, апластическая анемия.

Терапия тромбоцитопенических состояний зависит от конкретной причины и варианта заболевания.

Согласно существующим рекомендациям при иммунных тромбоцитопениях основным подходом при впервые выявленной ИТП является ожидание и наблюдение за пациентом. Данные рекомендации связаны с тем, что в подавляющем большинстве случаев наступает спонтанная ремиссия в течение 2-х месяцев. Необходимость начала лекарственной терапии определяется индивидуальными особенностями клинической симптоматики и, в первую очередь, риском развития жизнеугрожающих кровотечений.

Количество тромбоцитов более 30×10^9 /л, как правило не требует лечения, особенно при отсутствии клинической симптоматики. В стационарных условиях методом выбора является введение внутривенных

иммуноглобулинов. При назначении глюкокортикоидов (в стационаре или амбулаторно) общая длительность терапии не должна превышать 2-х недель. У пациентов с хроническим течением ИТП необходимо стараться минимизировать медикаментозное лечение. Основная цель терапии – обеспечение нормального качества жизни. В таблице 3 представлены рекомендации по терапии ИТП.

Если рассматривать существующие рекомендации и стандарты, то необходимо отметить наличие Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1237н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В, болезни Виллебранда, редких геморрагических коагулопатиях и тромбоцитопатиях, протромботических состояниях, плановая первичная диагностика" и приложения к нему. Также есть Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 833н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (обострение, рецидив)" и соответствующее приложение к нему. Также имеется протокол ведения больных «Диагностика и лечение пациентов с синдромом ИТП» и Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей.

Таблица 3.

**Шкала кровоточивости и рекомендации по подходу к терапии
(Румянцев, 2015)**

Кровоточивость/качество жизни	Лечебный подход
<p align="center">Степень 1.</p> <p>Минорная кровоточивость, <100 петехий и/или < 5 мелких синяков (<3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых</p>	Наблюдение
<p align="center">Степень 2.</p> <p>Легкая кровоточивость. Множественные петехии > 100; и/или > 5 крупных синяков (>3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых</p>	Наблюдение или, у некоторых пациентов, лечение
<p align="center">Степень 3.</p> <p>Умеренная кровоточивость. Наличие кровоточивости слизистых, «опасный» стиль жизни</p>	Лечение для некоторых пациентов
<p align="center">Степень 4.</p> <p>Кровоточивость слизистых или подозрения на внутреннее кровотечение</p>	Лечение у всех пациентов

В случае легкого течения заболевания, сопровождающегося только кожным синдромом препаратом выбора служат ангиопротекторы - этамзилат 12,5% раствор по 0,1 мл/кг в/в или в/м 2–4 раза в сутки. Фармакологическое действие препарата связано с повышением устойчивости капилляров,

уменьшением их проницаемости, улучшением микроциркуляции, а также стимуляцией образования фактора свертывания крови III, нормализации адгезии тромбоцитов и усилением синтеза фактора Виллебранда.

Ингибиторы фибринолиза - эпсилон-аминокапроновая кислота в дозе 50 мг/кг в/в капельно один раз в сутки. Ее действие основано на ингибировании активирующего влияния стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз, нейтрализации эффектов калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшении проницаемости капилляров. Возможно применение транексамовой кислоты, которая относится к ингибиторам фибринолиза.

Назначение иммуносупрессивной терапии при иммунной тромбоцитопенической пурпуре показано в тех случаях, когда количество тромбоцитов снижается до $50 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, а геморрагический синдром прогрессирует (см. таблицу) Разрешено применение глюкокортикоидов - преднизолон в дозе не менее 1-2 мг/кг в сутки. Кроме преднизолона допускается применение дексаметазона и метилпреднизолона.

Возможно применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Доказано, что терапевтический эффект ВВИГ достигается при курсовой дозе 2 г/кг, которую вводят за 5 ежедневных инфузий (0,4 на кг в сутки) или за 2 ежедневных введения (1 г/кг). Согласно клиническим рекомендациям, предпочтение отдается высокодозной терапии.

Положительный эффект иммуноглобулинов обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. Доказана примерно одинаковая терапевтическая эффективность применения глюкокортикоидов и ВВИГ. Разрешается комбинированное использование этих препаратов.

В случае развития жизнеугрожающих кровотечений показано применение тромбоцитарного концентрата. К его применению необходим тщательный и взвешенный подход, поскольку при иммунных формах переливание тромбоконцентрата противопоказано - его использование может вызвать дополнительный избыточный синтез антител и, как следствие, усугубить течение заболевания.

Показанием к трансфузии тромбоцитов является число тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ без признаков кровотечения и менее $30 \times 10^9/\text{л}$ при наличии кровотечения. Расчетной дозой для переливания тромбоконцентрата является 10-20 мл/кг (оптимальная доза может быть рассчитана на массу тела, объем циркулирующей крови или площадь тела).

После трансфузии необходим контроль уровня тромбоцитов. Клиническим критерием эффективности трансфузий тромбоконцентрата служит купирование геморрагического синдрома, увеличение количества тромбоцитов у больного через 1 час после трансфузии не менее чем на $50-60 \times 10^9/\text{л}$ и удержание количества тромбоцитов в течение 24 часов. Однако необходимо помнить, что в случае иммунной тромбоцитопенической пурпуры, применение тромбоконцентрата может привести к усилению образования антител к тромбоцитам и ухудшению состояния пациента.

При неэффективности гормональной терапии и при отсутствии эффекта от применения ВВИГ допускается применение антиметаболитов (меркаптопурин), противоопухолевых препаратов (винкристин), иммунодепрессантов (циклоспорин).

Большой проблемой остается лечение детей с персистирующей и хронической ИТП (хИТП). При этом целью терапии является предупреждение и лечение кровоточивости и обеспечение качества жизни, а не достижение определенного числа тромбоцитов. Собственно тяжелая хИТП встречается не часто. Подавляющее большинство детей с хИТП не имеет кровоточивости или кровоточивость минимальна. То есть терапия при хИТП, при отсутствии клинических проявлений не требует медикаментозного лечения. Но в случае необходимости (оперативное вмешательство, травма) может быть проведено. В таких ситуациях предпочтение отдается коротким ВВИГ или повышенным дозам глюкокортикоидов. Следует отметить, что следует избегать пролонгированных курсов глюкокортикоидов при лечении хИТП. Согласно клиническим рекомендациям существуют следующие схемы глюкокортикоидной терапии: высокие дозы метилпреднизолона в/в 30 мг/кг, в течение 3 дней, затем 20 мг/кг в течение 4 дней. Возможно применение дексаметазона 28 мг/м² в течение 4 дней.

Применение стимуляторов тромбопоэза (Элтромбопаг) разрешается существующими стандартами и клиническими рекомендациями. Но необходимо помнить, ответ на них зачастую отсрочен и не очень продолжительный. Учитывая ограниченный эффект, дефицит препарата, обычно его применение рекомендуется, как подготовка к спленэктомии. Исследования показали, что ответ достигается у 80% пациентов, однако снижение тромбоцитов до исходного уровня происходит в течение 3 недель после прекращения терапии.

Учитывая, что у детей, ИТП имеет тенденцию к спонтанному разрешению, то спленэктомия, за исключением крайних обстоятельств, не рекомендуется ранее 12 месяцев от установления диагноза. То есть показана только детям с хроническим течением заболевания. Принятие решения о спленэктомии всегда является индивидуальным, поскольку показания к ее проведению у детей достаточно не точны.

К этим показаниям можно отнести тяжелую рефрактерную ИТП или ИТП, требующую для поддержания безопасного числа тромбоцитов повторного токсичного/дорогостоящего лечения.

Особенностью ИТП в детском возрасте является то, что выздоровление наступает в 80-90% случаев в срок от 2 до 12 месяцев после установления диагноза. При этом может быть стойкое выздоровление (отсутствие клинической симптоматики и нормализация анализов крови) или частичное (отсутствие клинической симптоматики, но сниженное количество тромбоцитов в анализах крови) с последующим полным выздоровлением.

При сохранении геморрагического синдрома и тромбоцитопении, которые наблюдаются более 12 месяцев говорят о развитии хронической ИТП (10-20% пациентов).

Не смотря на то, что ИТП пурпура достаточно хорошо описана в литературе и имеются соответствующие стандарты оказания помощи и клинические рекомендации у врачей-педиатров возникают вопросы касающиеся наблюдению таких пациентов в амбулаторной практике.

Рекомендуется осуществление диспансерного наблюдения пациентов с впервые выявленной ИТП в течение не менее 2-х лет (раньше рекомендовали 5 лет). Продолжительность диспансеризации определяется наступлением стабильной клинико-гематологической ремиссии. Так как пусковым фактором рецидивов ИТП рассматривают различные инфекции, аллергические реакции, физические нагрузки и психические травмы, то, рекомендуется организация лечебно-профилактических мероприятий по санации очагов хронической, инфекции, своевременной терапии интеркуррентных заболеваний и терапия сопутствующей патологии.

Существующие клинические рекомендации позволяют направлять на медико-социальную экспертизу для оформления инвалидности пациентов с хИТП и угрозой развития кровотечений. При этом критически значимым уровнем тромбоцитопении является 100×10^9 кл/л и/или рецидивирующий характер течения заболевания с развитием симптомов кровоточивости.

Достаточно серьезной проблемой является решение вопроса о вакцинации пациентов с ИТП. Исследований риска вакцинации у детей с ИТП нет. Группой экспертов рекомендовано воздерживаться от вакцинации против краснухи, учитывая повышенную частоту ИТП после такой вакцинации. Данных о риске рецидива ИТП в состоянии ремиссии или усугубления тяжести течения ИТП после вакцинации нет, поэтому можно рекомендовать вакцинацию согласно календарю.

При вторичных тромбоцитопенических пурпурах, учитывая, что они развиваются на фоне основного заболевания, основные терапевтические мероприятия направлены на лечение основного заболевания.

5. ТРОМБОЦИТОПАТИИ.

Тромбоцитопатии – группа заболеваний, которая характеризуется нарушением системы гемостаза, в основе которого лежат качественный дефект и дисфункция тромбоцитов.

Тромбоцитопатии являются самой частой причиной развития кровотечений, до 80%. Однако, в силу ряда обстоятельств, диагноз выставляется только у каждого пятого пациента. Вариантов тромбоцитопатий очень много. Существует несколько вариантов классификаций. Принятая в РФ классификация приведена ниже.

5.1. Классификация.

А. Наследственные формы тромбоцитопатий

Основные патогенетические группы

1. Связанные с мембранными аномалиями (синдромы Бернара–Сулье, Скотт, псевдоблезнь Виллебранда, тромбастения Гланцмана и др.).
2. Связанные с внутриклеточными аномалиями:
 - болезни недостаточного пула хранения – дефицит плотных и α -гранул (болезнь Германского–Пудлака, TАР-синдром, синдром серых тромбоцитов (ССТ), синдромы Чедиака–Хигаси, Грисцелли, дефицит плотных гранул и др.);
 - нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов (дефект циклооксигеназы, тромбоксансинтетазы, липоксигеназы и др.).
3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (синдромы Мея–Хегглина, Вискотта–Олдрича (СВО) и др.).
4. Дисфункция тромбоцитов плазменного генеза и при сосудистых дисплазиях (болезнь Виллебранда, болезнь Элерса–Данлоса и др.).

Функционально-морфологические формы

1. Нарушение адгезии тромбоцитов:
 - синдром Бернара–Сулье (дефицит или дефект комплекса GPIb-IX-V);
 - болезнь Виллебранда (дефицит или дефект vWF).
2. Нарушение агрегации тромбоцитов:
 - тромбастения Гланцмана (дефицит или дефект GPIIb-IIIa);
 - наследственная афибриногенемия (дефицит или дефект α IIb β 3, фибриногена).
3. Нарушение высвобождения и дефицит гранул:
 - дефицит пула хранения α -гранул (ССТ, APC-синдром, синдромы Квебека, Пари–Труссо); δ -гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского–Пудлака, синдром Чедиака–Хигаси, TАР-синдром); α - и δ -гранул (дефицит плотных и α -гранул).
4. Нарушение формирования и дефицит сигнальных путей:
 - дефекты рецепторов агонистов: тромбоксана A2, коллагена, АДФ, эпинефрина;
 - дефект активации G-протеина;
 - дефект метаболизма фосфатидилинозитола;

- дефект мобилизации кальция;
- дефект фосфорилирования плекстрина;
- нарушение обмена арахидоновой кислоты и тромбоксана (нарушение высвобождения арахидоновой кислоты; дефицит циклооксигеназы, тромбоксансинтетазы);
- аномалии элементов цитоскелета;
- нарушение взаимодействия тромбоцитов – фактор свертывания (дефект фосфолипидов мембраны) – синдром Скотт;
- сочетанные врожденные нарушения – аномалия Мея–Хегглина, болезнь Дауна, синдром мезенхимальной дисплазии, ТАР-синдром.

Тромбоцитопатии, сопровождающиеся тромбоцитопенией

1. Малые размеры тромбоцитов – СВО, X-сцепленная тромбоцитопения.
2. Нормальные размеры – врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, ТАР-синдром, амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом, аутосомно-доминантная тромбоцитопения, семейная тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза.
3. Крупные тромбоциты – синдромы Бернара–Сулье, Ди Джорджи, тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, ССТ, АРС-синдром, группа синдромов МУН9, X-сцепленная тромбоцитопения с талассемией, синдром Пари–Труссо, средиземноморская макроцитопатическая тромбоцитопения, дизэритропоэтическая анемия с тромбоцитопенией.

Б. Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии

1. При гемобластозах:
 - дизагрегационные гипорегенераторные;
 - формы потребления (при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания);
 - смешанного типа.
2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии.
3. При витамин В12-дефицитной анемии.
4. При уремии (нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, реже – ретракции сгустка).
5. При миеломной болезни, болезни Вальденстрема, гаммапатиях (блокаде тромбоцитов макро- и парапротеинами).
6. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие метаболических нарушений, секвестрация тромбоцитов в портальной системе, потребление кровяных пластинок при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания).
7. При цинге (нарушение взаимодействия с эндотелием и АДФ-агрегацией).
8. При гормональных нарушениях – гипопострогении, гипотиреозах.
9. Лекарственные и токсигенные формы (при лечении аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками –

карбенициллином, пенициллином; транквилизаторами, нитрофуранами, цитостатиками и др.).

10. При лучевой болезни.

11. При массивных гемотрансфузиях и инфузиях реополиглокина.

12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

5.2. Клиническая картина.

Клинические проявления зависят от особенностей качественных дефектов тромбоцитов. По сути не отличается от тромбоцитопений. Тяжесть геморрагического синдрома может значительно варьировать и при этом не зависеть напрямую от степени дефекта.

При легкой кровоточивости может отмечаться склонность к синяковости при малых и незначительных травмах, в месте сдавливания одеждой; периодические необильные носовые кровотечения; нарушения менструального цикла. В случае развития массивного геморрагического синдрома могут развиваться жизнеугрожающие кровопотери.

Сыпь типичная, от мелких точек, до синяков. Локализация разнообразна, излюбленной нет. Характерна полиморфность и полихромность высыпаний. Кровотечения, в основном, из слизистых оболочек.

5.3. Принципы диагностики тромбоцитопатий.

Диагностика тромбоцитопатий имеет сложности. Учитывая, что самым частым клиническим проявлением является носовое кровотечение, меноррагии и незначительная сыпь на коже, то длительность диагностики очень большая и не всегда эффективна. Поэтому при наличии в анамнезе кровотечений по микроциркуляторному типу необходимо проводить подробный сбор анамнеза и соответствующие диагностические исследования, что делается не всегда. Или ограничивается оценкой количества тромбоцитов.

Необходимо проанализировать особенности семейного анамнеза с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников. Очень часто родственники не обращают на такую кровоточивость внимания.

Важными вопросами являются: время появления первого эпизода кровотечения, наличие кровотечения при прорезывании или смене зубов, чистке; длительность кровотечения при экстракции зубов, тонзилэктомии, были ли осложнения в виде длительного кровотечения; наличие носовых кровотечений, связь их с каким-либо событием; особенности менструации у девочек пубертатного возраста; наличие геморрагических осложнений при операциях (если они были)?

Выявление аномалий развития, уродств, генетических синдромов может помочь в диагностике, т.к. тромбоцитопатия при указанных состояниях – частое явление.

При наличии клинических признаков необходимо проанализировать общий анализ крови и произвести подсчет тромбоцитов в ручном режиме в мазке.

Для тромбоцитопатий очень часто характерна нормальная картина общего анализ крови. В некоторых случаях возможен тромбоцитоз (компенсаторный) или тромбоцитопения (при изменении размеров тромбоцитов, особенно увеличении). В последнем случае автоматический анализатор может не зафиксировать фактическое их количество. В таких случаях, часто, выставляется диагноз «Тромбоцитопения». Поэтому необходимо проводить подсчет количества тромбоцитов в ручном режиме. В случае, когда у пациента зарегистрирована тромбоцитопения, необходимо оценить размер тромбоцитов. Это можно сделать по показателю MPV (mean platelet volume) в геманализаторе. MPV - среднее значение объема измеренных тромбоцитов. Подтверждающим исследованием является оценка размера тромбоцитов при исследовании морфологии тромбоцитов в мазке.

Следующим этапом является исследование функциональных нарушений тромбоцитов. Скрининговыми тестами, указывающими на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза являются удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви) и PFA-100 (автоматический анализатор функции тромбоцитов). При выявлении изменения скрининговых тестов, необходимо провести оценка адгезивной и агрегационных функций тромбоцитов, а также активность фактора Виллебранда (для исключения болезни Виллебранда).

При их нарушении диагноз можно выставлять в виде: *Тромбоцитопения с нарушением адгезивной (агрегационной) функции тромбоцитов, носовое кровотечение. Хроническая постгеморрагическая анемия.*

5.4. Терапия тромбоцитопатий.

Терапия тромбоцитопатий достаточно сложная. Связано это с ограниченными возможностями современной медицины. Дети с диагнозом наследственная тромбоцитопатия наблюдаются в специализированных гематологических центрах (согласно Федеральным клиническим рекомендациям), а при невозможности – у гематолога.

Пациенты нуждается в корректировке диеты: пища должна быть витаминизирована, исключаются уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов, рекомендуется арахис.

Исключаются полностью или ограничиваются препараты, с дезагрегационными свойствами (аспирин, НПВС, дезагреганты, антикоагулянты).

При развитии легких местных кровотечений возможна их остановка путем компрессии тампоном или салфеткой, пропитанных аминокaproновой или транексамовой кислотой. Можно использовать гемостатическую губку.

В случаях кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов: антифибринолитические средства (транексамовая кислота), десмопрессин (DDAVP) и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (rVIIa). Таким образом, в случае развития кровотечений дома, средства для амбулаторного оказания помощи ограничены, что требует госпитализации пациента.

Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции. Сама по себе факт нормального содержания количества тромбоцитов в крови, является ограничивающим фактором для врачей.

Антифибринолитические препараты - транексамовая кислота, аминокaproновая кислота - ингибируют действие активатора плазмينا и пламиногена, обладают гемостатическим действием при кровотечениях, кроме того, оказывают противоаллергический и противовоспалительный эффект за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. У пациентов с тромбоцитопатиями их чаще всего применяют в случае развития носовых, десневых кровотечений, меноррагии. Также их назначают с целью предупреждения развития кровотечений при проведении малых оперативных вмешательств и стоматологического лечения. Возможен пероральный и внутривенный метод введения.

Препаратом выбора в данной группе является транексамовая кислота, у которой, по сравнению с аминокaproновой кислотой в 8 раз большая антифибринолитическая активность. Доза составляет 15-25 мг/кг перорально 3-4 раза в день или 10 мг/кг внутривенно 3-4 раза в день. Ее также можно использовать для полоскания для рта в случае десневых кровотечений – по 10 мл 5% раствора 4-6 раз в день, в случае заглатывания эквивалентная доза составляет 500 мг. Антифибринолитики противопоказаны при гематурии из-за опасности развития острой почечной недостаточности.

Десмопрессин является синтетическим аналогом вазопрессина (антидиуретического гормона). Имеет выраженный прокоагулянтный эффект – повышает концентрацию фактора свертывания крови VIII (FVIII) и vWF в плазме. Назначается при количественном дефиците фактора Виллебранда. Его можно вводить внутривенно, подкожно и интраназально. Стандартная доза DDAVP составляет 0,3 мг/кг (не более 20 мг) внутривенно (или подкожно) или 300 мг интраназально (150 мг у детей с весом менее 50 кг). Максимальные значения vWF в плазме достигаются через 30 – 60 минут при внутривенной инъекции и через 90 – 120 минут при назальной и подкожной администрации препарата.

Ответ на лечение DDAVP может быть различным. Поэтому перед назначением данного препарата необходимо ввести пробную терапевтическую дозу при отсутствии кровотечения. Если через 30 минут или 60 минут (внутривенное и подкожное введение, соответственно) у пациента наблюдается ожидаемый подъем концентрации FVIII, то DDAVP назначают в качестве гемостатической терапии. При терапии DDAVP может наблюдаться задержка жидкости в организме и гипонатриемия, поэтому в течение 24-х часов после введения препарата пациентам рекомендуется ограничить объем потребляемой жидкости. По этой же причине, десмопрессин не применяется у детей младше 2-х лет.

DDAVP следует назначать с осторожностью у пациентов с гипертонией, бронхиальной астмой, тиреотоксикозом и хроническим нефритом. Абсолютным

противопоказанием являются эпилепсия, беременность, сердечная недостаточность и прогрессирующий атеросклероз.

Трансфузия тромбоцитов - краеугольным камнем в терапии наследственных тромбоцитопатий с угрожающими жизни кровотечениями и у пациентов с неэффективной гемостатической терапией неспецифическими препаратами. Больные с тяжелыми наследственными дефектами тромбоцитов (синдром Бернара-Сулье, синдром Вискотта-Олдрича, тромбастения Гланцмана) часто нуждаются в регулярных трансфузиях тромбоцитов, несмотря на риск развития аллоиммунизации либо к HLA антигенам, либо к поверхностным гликопротеинам тромбоцитов (GpI-b-IX-V или α IIb β 3). Развитие рефрактерности к трансфузии характеризуется быстрым нивелированием перелитых тромбоцитов из кровотока и отсутствием терапевтического эффекта. Специалисты United Kingdom Hemophilia Center Doctor's Organization (UKHCDO) рекомендуют проводить трансфузии тромбоцитов, совместимых по HLA, с целью понижения риска развития аллоиммунизации у данной группы пациентов. Однако, это не всегда возможно, особенно в случае развития острого, жизнеугрожающего кровотечения.

Рекомбинантный активированный фактор свертываемости крови VII (rFVIIa) является эффективным гемостатическим средством у детей и взрослых с диагнозом тромбоцитопатия, особенно у пациентов с тромбастенией Гланцмана и болезнью Бернара-Сулье. В терапевтических дозах rFVIIa напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует фактор X на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протромбина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора. Другими словами, фармакодинамический эффект фактора VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора Xa, тромбина и фибрина. rFVIIa является препаратом выбора у больных тромбастенией Гланцмана с аллоиммунизацией или с рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов. Стартовая доза составляет 90 мкг/кг с повторным введением каждые 2-3 часа до момента остановки кровотечения. Однако, на сегодняшний день нет достаточного объема клинических данных об эффективности действия препарата у больных с тромбоцитопатиями.

5.5. Диспансерное наблюдение больных тромбоцитопатиями.

Пациенты с тромбоцитопатиями должны проходить регулярные диспансеризации, независимо от наличия геморрагических эпизодов. Осмотр педиатра и гематолога минимум 1 раз в 6 месяцев, осмотр отоларинголога и стоматолога минимум 1 раз в год. Кроме того, необходимо проводить лабораторный контроль - общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, агрегация тромбоцитов с АДФ, эпинефрином, коллагеном, арахидоновой кислотой, тромбоксаном - минимум 1 раз в 6 месяцев

6. РАССТРОЙСТВА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА.

Патология плазменного гемостаза представлена чаще всего гемофилией А, реже встречается гемофилия В и С. На самом деле, нехватка активности любого из плазменных факторов вызывает однотипную клиническую картину.

Такие состояния, как гипофибриногемия (снижение фибриногена до 0,5 г/л) или афибриногемия (уровень фибриногена менее 0,5 г/л) выявляются достаточно редко. Если первое состояние достаточно долго протекает легко, без серьезных кровотечений (не считая операции и несчастные случаи, связанные с травмами), то второе встречается редко, так как патология очень тяжелая и пациенты погибают очень рано или происходит гибель плода.

Клиническая симптоматика складывается из кровотечений и кровоизлияний различной локализации. По типу кровотечения – по гематомному типу. Тяжесть кровотечений зависит от степени активности соответствующих факторов.

Для лабораторной диагностики на начальном этапе исследуют скрининговые показатели (АЧТВ, ПТВ, фибриноген). В таблице 4 представлены возможные варианты патологии и изменения в анализах.

Самой распространенной патологией плазменного гемостаза являются гемофилии. Поэтому в нашем пособии более подробно остановимся на этой патологии.

Гемофилия.

Гемофилия – это сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свёртываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII (FVIII) - гемофилия А или фактора свертывания крови IX (FIX) - гемофилия В.

Таблица 4.

Дифференциальная диагностика заболеваний системы гемостаза на основании скрининговых тестов.

Состояния	АЧТВ	ПТВ	ТВ	Фибриноген	Тромбоциты
ГрБН	↑	↑	Н	Н	Н
Гемофилия	↑	Н	Н	Н	Н
ДВС	↑	↑	↑	↓	↓
Тромбоцитопения	Н	Н	Н	Н	↓
Патология печени	↑/Н	↑/Н	↑/Н	↓/Н	Н/↓
Нарушения фибриногена	Н/↑	Н/↑	↑	↓	Н
Дефицит фактора VII	Н	↑	Н	Н	Н
Дефицит факторов	↑	↑	Н	Н	Н

V, X, II					
Дефицит факторов XI, XII	↑	Н	Н	Н	Н
Тромбоцитопатии	Н	Н	Н	Н	Н/↓
Болезнь Виллебранда	↑	Н	Н	Н	Н/↓
Дефицит фактора XIII	Н	Н	Н	Н	Н

Гемофилия передается по X-сцепленному рецессивному пути наследования, около 70% больных гемофилией имеют положительный семейный анамнез.

Итак, когда речь идет о гемофилии, подразумевается, что это наследственная (врожденная) патология. Приобретенные формы тоже существуют, но возникают спонтанно или при появлении в крови ингибиторов к соответствующим факторам. В таком случае говорят о приобретенной недостаточности факторов.

Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности факторов VIII и IX. Она одинакова для ГА и ГВ. Различают 3 формы тяжести гемофилии:

тяжелая: активность фактора свертывания крови менее 1%;

средней тяжести: активность фактора свертывания крови более 1%, но менее 5%;

легкая: активность фактора свертывания крови – выше 5%, но меньше < 40% (по отдельным авторам, менее 50%).

Степень тяжести нарушений свертывания крови и клинических проявлений при гемофилии зависит, как правило, от уровня активности фактора в крови, однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторным и клиническим фенотипами заболевания.

Примерно 70% всех случаев заболевания составляют тяжелые формы заболевания. Связано это, в первую очередь, с типичной клинической картиной – спонтанные кровотечения. Основным клиническим симптомом является развития гемартрозов, гематом мягких тканей различных локализаций, кровоизлияния в слизистые ротовой полости, носа, мочевыделительной системы.

Выделяются жизнеугрожающие кровотечения и кровоизлияния, при которых показана экстренная госпитализация независимо от диагноза:

- кровотечения/кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС);
- кровотечения/кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ);
- кровотечения/кровоизлияния в шею/горло;
- забрюшинная гематома.

В случаях тяжелой гемофилии характерен геморрагический синдром на первом году жизни. Принцип достаточно простой, чем тяжелее – тем быстрее. В том числе, в неонатальном периоде или сразу после рождения (повторные кефалогематомы или гематомы мягких тканей, возникающие после инъекций или вследствие тяжелых родов, кровотечения из пупочного канатика, послеоперационные кровотечения).

Первые экхимозы – спонтанные или при незначительном физическом воздействии регистрируются в первое полугодие. Например, после массажа. Со второго полугодия жизни ведущими симптомами становятся межмышечные гематомы (как вариант, в подвздошно-поясничную мышцу), гемартрозы, кровотечения из слизистых. Для гемартрозов при гемофилии характерно поражение крупных суставов: коленные, голеностопные, локтевые и тазобедренные. Бывают гематурия, кровотечения из ЖКТ (в зоне внимания пациенты с патологией ЖКТ: эрозии, язвы, полипы, воспаление), поражение ЦНС.

Среднетяжелая форма болезни, практически не отличается от тяжелой, однако первые проявления, развиваются после года. В случаях, когда активность фактора составляет более 2% кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурия встречаются реже. Чаше кровотечения и кровоизлияния развиваются после травм.

Легкое течение гемофилии долгие годы (как, вариант, всю жизнь) может не проявляться. Патологические кровотечения и кровоизлияния характерны для значительных травм или операций. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается чрезвычайно редко. Но учитывая, что кровотечения серьезные, длительные, анемизирующие, диагностика происходит намного быстрее, по сравнению с тромбоцитопатиями, которые встречаются в десятки раз чаще.

Учитывая, что кровотечения и кровоизлияния могут быть различными, то для их диагностики и подтверждения может понадобиться консультация(и) специалистов, которые позволяют определить нарушения в различных органах и системах вследствие состоявшегося (перенесенного ранее) кровотечения/кровоизлияния: травматолога-ортопеда, хирурга, уролога, невролога, оториноларинголога, стоматолога. Безусловно, всем пациентам необходима консультация гематолога (гемостазиолога).

Учитывая, что любые нарушения в системе гемостаза требуют проведения лабораторной оценки системы гемостаза, остановимся на подтверждающих диагноз исследованиях.

1. Общий анализ крови. Изменения, которые мы можем увидеть могут быть следствием основного заболевания.

Снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита. Эти изменения характерны для анемии. Анемия может носить острой постгеморрагической или хронической постгеморрагической. В этом случае разобраться помогает определение количества ретикулоцитов. Для острой анемии характерно повышение их количества, а для хронической – снижение. Количество тромбоцитов обычно повышается в первые трое суток при острой

постгеморрагической анемии. Для острой постгеморрагической анемии характерны нормальные показатели эритроцитарных индексов, а для хронической уменьшение показателей.

Снижение количества тромбоцитов поднимает несколько вопросов. Это снижение является следствием кровотечения (тромбоцитопения), причиной или развивается вследствие истощения ресурсов костного мозга?

Изменение количества лейкоцитов – лейкоцитоз может быть реакцией на острое кровотечение, а также свидетельствовать о сопутствующей воспалительной патологии. Что требует некоторых усилий в плане диагностики. Лейкопения, особенно в сочетании с анемией и тромбоцитопенией требует исключения апластического состояния костного мозга.

2. Скрининг системы гемостаза. Для гемофилии А, а также С характерно удлинение АЧТВ при нормальных показателях ПТВ (ПТИ или МНО), ТВ и фибриногена. При гемофилии В может быть удлинение и ПТВ, так как IX фактор характеризуется этим показателем. Необходимо помнить, что изменение АЧТВ и ПТВ, обычно наблюдаются, когда активность факторов снижается менее 50% (по отдельным авторам -30%).

Такие показатели, как длительность кровотечения, адгезия и агрегация тромбоцитов остаются в пределах нормы. Однако возможны нарушения, которые носят компенсаторный характер и являются, по сути, показателями развития декомпенсации или ДВС-синдрома.

3. Подтверждающие тесты. В случае подозрения на гемофилию А и С необходимо определить активность (идеально, и количественные показатели) факторов VIII, IX, XI (для определения типа гемофилии), XI и XII (для исключения редких нарушений системы гемостаза), а также фактора Виллебранда (для исключения болезни Виллебранда). Для подтверждения гемофилии В, витамин К ассоциированной коагулопатии, а также исключения редких нарушений требуется определения соответствующих факторов: II, VII, IX, X.

После определения недостаточности конкретного фактора быдтт выставляться диагноз. Учитывая, сложность и стоимость подтверждающих исследований, а также факт того, что они не включены в стандарты для амбулаторного звена медицинской помощи, все дети с подозрением на расстройства плазменного гемостаза должны быть госпитализированы или направлены в соответствующие учреждения, где возможно проведение диагностики.

Лечение гемофилии.

Терапия гемофилии включает в себя консервативное (по требованию) и профилактическое лечение. Консервативное лечение рекомендовано во всех ситуациях, когда развивается кровотечение/кровоизлияние. Необходимо сразу использовать расчетную дозу, которая необходима для надежного гемостаза, а также соблюдать кратность введения препарата. Для правильного расчета дозы необходимо знать период полувыведения для VIII фактора – 12 часов и IX фактора- 24 часа. Доза из расчета 1 ед на кг вес пациента

повышает активность фактора в крови на 2% (для фактора VIII) и на 1% (для IX фактора). Достаточной активностью в крови для VIII фактора является уровень в 80-100% и для фактора IX – 60-80%.

Учитывая базовый уровень активности факторов у пациента, обычно доза препарата составляет 25-40 Ед/кг при гемофилии А (кратность введения 1 раз в два дня, три раза в неделю) и 40-60 Ед/кг при гемофилии В (кратность 1 раз в три дня, два раза в неделю). Учитывая особенности организации медицинского обеспечения и финансирования, расчетные дозы могут отличаться от реального медицинского обеспечения.

Гемостатическую терапию (введение концентратов факторов свертывания крови) необходимо начинать как можно раньше (в максимально сжатые сроки настолько насколько это возможно, желательно в течение первых 2-х часов после получения травмы или появления первых субъективных или объективных признаков кровоизлияния). Поэтому основанием для начала терапии могут быть субъективные ощущения пациента или факт травмы. Введение препарата должно быть выполнено обязательно. Необходимо стремиться остановить кровотечение или кровоизлияние до развития значимых клинических проявлений. При наличии травмы пациент должен быть осмотрен гематологом в обязательном порядке.

Лечение легких и средних кровотечений должно проводиться на дому пациентом или его родственниками в соответствии с рекомендациями гематолога. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением гематолога стационарно или амбулаторно.

Пациенты не должны использовать препараты, нарушающие функцию тромбоцитов и угнетающие свертывание крови, особенно ацетилсалициловую кислоту и др. НПВП (за исключением некоторых ЦОГ-2: целекоксиб, парекоксиб и др.). Альтернативным менее безопасным болеутоляющим средством является парацетамол/ацетаминофен и флупиртин.

Профилактическое лечение направлено на предупреждение развития гемофилической артропатии и инвалидизацию пациентов. По сути, профилактическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови – необходимое условие сохранения физического и психологического здоровья пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией.

Профилактика заключается в систематическом применении факторов свертывания крови с целью предотвращения кровотечений и развития гемофилической артропатии. Профилактическая терапия, которая начинается до 2 лет жизни или сразу после развития первого гемартроза называется первичной.

В случае уже свершившихся гемартрозов, профилактическую терапию называют вторичной. Необходимо помнить, что профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение сустава, но уменьшает частоту кровотечений и может замедлить прогрессирование заболевания суставов и улучшить качество жизни.

Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии являются: тяжелая форма гемофилии, среднетяжелая форма гемофилии при развитии хотя бы одного эпизода гемартроза или выраженных геморрагических проявлений другой локализации.

Отдельную проблему представляет необходимость терапии сопутствующей патологии, проведения оперативных вмешательств, стоматологической помощи. Общим правилом считается обеспечени компенсированного состояния и применение препаратов до полного заживления раны.

Вопросы реабилитации пациентов с гемофилией.

Для пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата рекомендуется долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, и функциональная реабилитация. Санаторно-курортное лечение рекомендовано этим пациентам с целью предотвращения прогрессирования нарушений опорно-двигательного аппарата и улучшения их ортопедического статуса. Учитывая, что основным клиническим проявлением гемофилии являются рецидивирующие гемартрозы, что вызывает формирование деформирующей артропатии и синовита у этих пациентов, то внимание к проблема опорно-двигательного аппарата и является основной проблемой. Именно поражение костно-суставной системы ограничивает социальную адаптацию детей, ухудшает качество жизни и вызывает приводит к инвалидности.

Лечение рекомендуется проводить в санаторно-курортных организациях в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах. Разработка реабилитационных мероприятий должна проводиться совместно специалистами по реабилитации, курортологии и гематологами, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови.

При гладком течении заболевания рекомендуется проводить осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом не менее 2-х раз в год, а остальными специалистами только в случаях необходимости.

В целом диспансерное наблюдение за пациентами с гемофилией включает:

1. динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии (появление ингибиторов к фактору свертывания крови, индивидуальная непереносимость препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента).
2. Оценка состояния периферической венозной системы;
3. Лечение осложнений гемофилии (коррекция дефицита железа, ингибиторов).
4. Выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др.

Следует избегать внутримышечных инъекций и пункции артерий.

Следует поощрять регулярные занятия физическими упражнениями, способствующими развитию мускулатуры, защите суставов и улучшению физического состояния (например, лечебная гимнастика, плавание).

Необходимо избегать ситуаций, связанных с риском травм: занятия контактными видами единоборств, игр с тяжелым мячом, занятий на спортивных снарядах.

Стоматологическая помощь.

Проведение местной анестезии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии возможно только после введения концентрата фактора свертывания.

В случае легкой формы, введение концентрата фактора свертывания не является обязательным, у этой группы пациентов может быть использована терапия DDAVP.

В целом, соблюдение гигиены полости рта помогает предотвратить развитие пародонтоза и кариеса, то есть снизить потребность в стоматологической помощи. Рекомендуются использовать мягкую зубную щетку. Плановые стоматологические осмотры должны проводиться не менее 2 раз в год. Обычные осмотры стоматолога и профессиональная чистка зубов могут проводиться без заместительной терапии факторами, при отсутствии клинической симптоматики.

В случаях необходимости экстракции зуба или проведении хирургических процедур их выполнение можно выполнять под строгим контролем гемостаза и после консультации гематолога.

При проведении стоматологических процедур возможно применение транексамовой кислоты (антифибринолитических препаратов) с целью уменьшения необходимости в заместительной терапии концентратом фактора. Возможно использование местных гемостатических препаратов после удаления зубов.

При обширных стоматологических процедурах (наложение швов, множественная экстракция зубов) может понадобиться госпитализация пациента в стационар.

Вакцинация.

Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае необходимо проводить заместительную терапию за 1-2 дня до и через 1-2 дня после вакцинации. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.

7. ТРОМБОЗЫ.

Тромбофилия (от греч. thrombos — ком, сгусток, phileo — склонность к чему-либо, любить) - состояние, характеризующееся повышенной коагуляцией крови и тромбообразованием. В результате этого развивается ишемия и гипоксемия тканей и органов.

Тромбоз – патологическое развитие тромба с полной или частичной окклюзией сосуда и нарушением тканевого или органного кровотока. Венозные тромбозы приводят к тяжелым трофическим нарушениям органов и тканей, артериальные – к ишемии и гибели ишемизированной ткани. Частые исходы тромбозов – инвалидизация и гибель ребенка.

Вследствие физиологических особенностей тромбозы в неонатальном периоде наблюдаются чаще, чем у детей более старшего возраста.

У новорожденных, в том числе недоношенных, тромбозы часто связаны с катетеризацией сосудов, соматической патологией и инфекцией. В большинстве случаев развитие тромбоза связано с воздействием нескольких протромботических факторов.

При развитии любого тромбоза антикоагулянтную терапию необходимо начать как можно скорее под контролем лабораторных показателей. Зачастую для терапии тромбозов новорожденных необходимо участие нескольких специалистов (неонатолог, гематолог, сосудистый хирург и др.).

Если тромбоз связан с низкой активностью естественных антикоагулянтов, для эффективного лечения тромбоза требуется проведение заместительной терапии препаратами, содержащими дефицитные белки в достаточной концентрации.

Дети, переносящие или перенесшие эпизод тромбоза (за исключением пристеночного субклинического катетер-ассоциированного), нуждаются в обследовании и лабораторном контроле для выявления факторов патологического тромбообразования и решения вопроса о тактике лечения и долгосрочной профилактике рецидивов.

В целом, тромбозы у новорожденных встречаются реже, чем у взрослых. Частота составляет 5 : 100 000 новорожденных детей.

Этиология и патогенез.

Патогенез тромбозов у детей почти всегда комплексный. Эпизоды тромбозов у детей, как правило, возникают вследствие сочетания нескольких протромботических факторов.

1. Особенности системы гемостаза новорожденных детей. У новорожденных активность многих прокоагулянтов и антикоагулянтов значительно ниже по сравнению со взрослой нормой. Активность прокоагулянтов (факторы II, VII, IX, X, XI и XII) первые недели жизни относительно низкая. Активность же основного ингибитора – антитромбина III - приближается к норме детей более старшего возраста.

При этом активность кофакторов системы свертывания крови (факторов V и VIII) достаточно высокая, а активность их ингибиторов (протеин C и S) в первые недели после родов низкая. То есть существует дисбаланс между

прокоагулянтами и их ингибиторами. Дополнительным фактором является относительно высокий гематокрит у новорожденных.

2. Применение катетеров. Примерно, 80% всех эпизодов неонатальных тромбозов связаны с применением катетеров (центральные венозные, пупочный).

3. Дефицит естественных антикоагулянтов или снижение их активности является ведущим фактором развития тромбозов у новорожденных детей. Несмотря на то, что генетически обусловленные (гомо- и гетерозиготный дефицит протеинов C, S, антитромбина III) состояния встречаются довольно редко, у новорожденных именно они проявляются тяжелыми протромботическими состояниями.

Классическое проявление гомозиготного дефицита протеинов C или S - фульминантная пурпура, характеризующаяся триадой симптомов: поражением мелких церебральных артерий, поражением глаз и кожной пурпурой. Первые симптомы часто возникают внутриутробно. Кожная пурпура проявляется в течение нескольких часов или суток после рождения.

Гомозиготный дефицит антитромбина III может проявиться артериальными или венозными тромбозами у новорожденных детей. Как правило, активность антитромбина при гомозиготном дефиците не превышает 10%.

Гетерозиготные варианты дефицита антитромбина III, протеинов C и S редко проявляются в периоде новорожденности. Однако такое возможно в сочетании с другими протромботическими факторами.

Приобретенное снижение естественных антикоагулянтов у новорожденных детей в первую очередь связано с течением сепсиса.

4. Другие приобретенные протромботические факторы. Значимыми факторами патогенеза тромбоза в неонатальном периоде являются инфекция, сепсис, обезвоживание, асфиксия, патология печени, антифосфолипидный синдром являются.

5. Врожденные протромботические факторы. Врожденные пороки развития сердца и сосудов приводят к полицитемии, реологическим нарушениям и гипоксии.

Клинико-лабораторные проявления.

Клиническую симптоматику условно делят на острую и позднюю.

Острые признаки венозного тромбоза конечности: отек, боль, цианотичность или гиперемия кожи конечности.

Признаки тромбоза почечной вены – пальпируемое образование в брюшной полости, гематурия, протеинурия.

Тромбоз нижней полой вены: отек и изменение цвета нижних конечностей, дополнительно возможно появление респираторного дистресс-синдрома, повышения давления.

Синдром верхней полой вены проявляется синюшным отеком лица и шеи.

Тромбоз воротной вены: нарушения функции печени, гепатомегалия, спленомегалия.

Проявления тромбоза легочной артерии: нарушения вентиляционно-перфузионного отношения, дефицит оксигенации, признаки недостаточности правых отделов сердца.

Артериальные тромбозы – признаки ишемии конечности или туловища (изменение температуры, снижение или отсутствие пульса, снижение артериального давления).

Тромбоз мезентериальных артерий: проявления некротического энтероколита (непереносимость пищи, выделение желчи по желудочному катетеру, кровь в стуле, пневматизация стенок толстой кишки).

Тромбоз почечных артерий не имеет специфических проявлений. Возможно повышение артериального давления.

Церебральные тромбозы проявляются общемозговыми симптомами (судороги и заторможенность). Очаговые неврологические проявления не характерны. Симптомы нарушения венозного оттока от кожи волосистой части головы и области глаз (синюшность и отечность).

Затруднения, возникающие при использовании катетера (невозможность введения жидкости или получения крови), могут говорить о начинающемся тромбозе и требуют ультразвукового контроля.

Поздние проявления тромбоза.

Поздние проявления тромбоза конечностей: развитие видимых подкожных коллатералей, задержка роста конечности, посттромботическая болезнь.

Поздними проявлениями тромбоза системы воротной вены являются развитие синдрома портальной гипертензии, спленомегалия, желудочно-пищеводные кровотечения.

Последствия почечного тромбоза: устойчивая гипертензия, почечная недостаточность, гипоплазия почки.

Поздние последствия тромбозов магистральных сосудов - боли в ногах, абдоминальные боли, варикозное расширение вен, признаки ишемии конечностей, синдром верхней полой вены.

Тромботические нарушения ЦНС – нарушения нервнопсихического развития, когнитивные нарушения, парезы.

Последствия тромбоза легочной артерии - гипертрофия правых отделов сердца, клиника легочной гипертензии.

Диагностика.

В типичных случаях предположить развившийся тромбоз позволяет клиническая картина. Тромбозы, как сожалению, не имеют специфической клиники и требуют проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний. Необходимо уточнить локализацию, распространенность и характер (флотирующий, окклюзирующий, пристеночный) тромба.

Наиболее доступным и чаще всего применяемым методом визуализации тромбов у новорожденных детей является ультразвуковая диагностика. Однако, более точный метод исследования – ангиография. Но это инвазивный метод, требующий использования наркоза и введения

контрастного вещества и его использование у новорожденных, особенно в тяжелом состоянии, часто неоправданно и затруднено.

Магнитно-резонансная и компьютерная томография могут использоваться для диагностики церебральных тромбозов или тромбоэмболии легочной артерии.

Терапия тромбозов.

Чем раньше начато лечение, тем больше шансов благополучного исхода. При артериальных тромбозах для уменьшения степени повреждения необходимо устранить окклюзию в течение нескольких часов. Венозные тромбозы позволяют потратить больше времени для диагностики и решения вопроса о характере терапии.

Особенности физиологии новорожденных и грудных детей могут приводить к тому, что применение одинаковой относительной дозы препарата у разных детей или при изменении состояния одного и того же пациента может оказать избыточную, ожидаемую или недостаточную гипокоагуляцию.

Терапию тромбоза у детей начинают с применения гепаринов. Нефракционированный (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) являются препаратами выбора. Достоверной разницы их эффективности не выявлено, но начинать следует с НФГ. Выбор стартовой терапии определяется: доступностью препарата на момент выявления тромбоза, возможностью мониторинга лечения, удобством применения.

Начинают лечение с болюсного введения гепарина (НФГ) из расчета от 75 до 100 Ед/кг за 10-25 минут. Затем переходят на поддерживающую терапию в дозе 20 Ед/кг/час. Учитывая особенности нефракционированного гепарина, дозировка может подбираться индивидуально.

Возможно использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ). В настоящее время допускается использование Эноксапарина (Клексан) и Дальтепарина (Фрагмин). Механизм действия НМГ - связывание с антитромбином III и ускорение процесса торможения активности фактора свертывания крови Ха и тромбина. Начальная терапия Эноксапарином (Клексан) - 1,5 мг/кг 2 раза в сутки. Дальтепарин (Фрагмин) - 129±43 Ед/кг 1 раз в сутки.

Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) применяются в неонатальной практике ограничено. У новорожденных из-за небольшой массы тела дозировка непрямых антикоагулянтов затруднена. Подавление активности протеинов С и S вследствие применения непрямых антикоагулянтов на фоне их физиологически низкой активности может привести к рецидивам тромбозов. Основным показанием является необходимость длительной терапии или профилактики рецидивов тромбозов.

Тромболитическая терапия.

Применение тромболитика в педиатрической практике, а тем более в неонатологии, ограничено. Тромболитическая терапия наиболее эффективна при артериальных тромбозах и тромбоэмболии легочной артерии. При этом эффективность при венозных тромбозах невысока, поэтому применение этого

метода при венозных тромбозах ограничено ситуациями, в которых имеется значительный риск органного повреждения.

Основной причиной ограниченного применения тромболиза является высокий риск геморрагических осложнений. Частота значимых геморрагических осложнений достигает 20%. Зарегистрированы случаи летальных исходов от кровотечения вследствие проведения тромболитической терапии.

Альтернатива тромболизу – хирургическое удаление тромба. Однако хирургическое лечение требует подготовленного персонала. Кроме того, хирургическое лечение малоэффективно при распространенном тромбозе.

При выборе между тромболизом и хирургическим лечением учитывают: распространенность тромба, степень угрозы, доступность хирургического лечения, время, необходимое для начала лечения, наличие противопоказаний тромболизу или хирургическому вмешательству.

И тромболиз, и хирургическое удаление тромба эффективны в первые часы и дни после развития тромбоза. В дальнейшем риск от вмешательства превышает пользу и проведение тромболиза или удаление тромба не показано. В этих случаях проводится гепаринотерапия.

Существует ряд состояний и обстоятельств, снижающих эффективность терапии: сочетание тромбоза с геморрагическими состояниями, высокий риск геморрагических осложнений; низкая активность антитромбина III и как следствие гепаринорезистентность; низкая активность плазминогена, как следствие недостаточная эффективность тромболиза; дефицит протеинов C, S.

Заместительная терапия.

Важным этиопатогенетическим фактором развития тромбоза является уменьшение активности физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S). Недостаточность может быть абсолютной (нехватает самих факторов) или относительной - связана с высокой активностью прокоагулянтов (фактор VIII, фактор Виллебранда) на фоне невысокой активности протеинов C или S.

В настоящее время для проведения заместительной терапии доступны очищенные препараты антитромбина III и протеина C. При необходимости восполнения дефицита протеина S или плазминогена показано применение свежезамороженной плазмы.

При сочетанном применении гепарина и препаратов антитромбина III необходим регулярный контроль эффективности и безопасности терапии - определение активности антитромбина III в крови и анти-Xa активности либо АЧТВ.

Показание к проведению заместительной терапии препаратом антитромбин III в комплексной терапии тромбоза является активность АТIII менее 30% у новорожденных (менее 50% у детей с 1 мес); активность антитромбина III неизвестна или менее 50% при терапии артериальных тромбозов, тромбоза основного ствола воротной вены, синдрома верхней полой вены, тромбоза венозных синусов, окклюзии нижней полой вены,

почечных вен, при других угрожающих тромбозах; недостаточная клиническая и лабораторная эффективность терапии гепаринами.

Расчет дозы АТШ, в ситуации, когда собственный уровень известен представлен формулой:

$$ME = \frac{\text{Требуемая активность (\%)} - \text{реальная активность (\%)}}{1,4} \times \text{масса тела (кг)}$$

В этом режиме антитромбин вводится внутривенно струйно 1 раз в сут. Минимальная активность (активность перед очередным введением) не должна быть ниже 80%.

При отсутствии информации о собственном уровне АТШ вводят в разовой дозе 50-100 МЕ/кг под контролем АЧТВ или анти-Ха активности. Длительность и частота определяются клиническим состоянием и лабораторными данными. В наиболее тяжелых случаях возможно ежедневное введение до момента восстановления кровотока.

Заместительная терапия препаратами неактивированного протеина С проводится при активности протеина С менее 25% у новорожденных. Болюсное введение из расчета 30-60 МЕ/кг каждые 6-12 ч. Длительность - до купирования клинических проявлений.

Плазма при проведении тромболизиса применяется 1-2 раза за весь период тромболизиса с целью дотации плазминогена.

Разовая доза 10-20 мл/кг. При возможности определения активности антикоагулянтов вводится в сочетании с препаратом протеина С; возможно использование при сниженной активности протеина S или отсутствии препаратов АТШ, протеина S.

Дозы при дефиците протеинов S, C и отсутствии данных об активности антикоагулянтов составляют 10-20 мл/кг 2 раза в сут. При дефиците антитромбина III от 15 до 30 мл/кг 1 раз в сут.

Ведение острых тромбозов.

Артериальный тромбоз конечностей, тромбоз аорты, тромбоз почечной артерии (одно- или двусторонний)

1. Сразу после выявления признаков тромбоза (в течение 1-2 ч):
 - если тромбоз связан с применением катетера, катетер необходимо удалить;
 - отбор проб крови для выполнения коагулологических тестов, оценка состояния системы гемостаза:
 - АЧТВ, ПВ, ТВ, время кровотечения (ВК), количество тромбоцитов;
 - активность протеинов С, S, антитромбина III, плазминогена;
 - начало терапии антикоагулянтами:
 - НФГ в/в непрерывно. Применение НМГ в качестве стартовых препаратов нежелательно из-за длительного периода нарастания активности при подкожном введении (4-6 ч);
 - консультация сосудистого хирурга (как можно раньше);
 - решение вопроса об интенсивной терапии и начало терапии;
 - введение препаратов витамина К;

- визуализация тромба.
- 2. В течение суток после выявления тромбоза:
 - визуализация тромба;
 - постоянный мониторинг эффективности терапии;
 - осмотр сосудистого хирурга, решение вопроса о возможности оперативного лечения;
 - получение результатов анализов и решение вопроса о заместительной терапии:
 - антитромбин III;
 - протеин С;
 - плазма.

В дальнейшем осуществляется контроль за эффективностью терапии, мониторинг состояния пациента и размеров тромба.

3. После окончания тромболитической терапии или после хирургического удаления тромба показано проведение терапии антикоагулянтами.

Терапия антикоагулянтами, как и заместительная терапия, проводится до восстановления проходимости сосуда, но не менее 10 дней. При сохранении минимальных инструментальных или клинических признаков окклюзии терапию продолжают. Прекращение заместительной терапии возможно при стабилизации активности естественных антикоагулянтов на нормальном уровне и положительной динамике течения тромбоза.

Венозный тромбоз конечностей, тромбоз нижней и верхней полой вены, тромбоз системы воротной вены, односторонний тромбоз почечной вены, тромбоз внутричерепных венозных синусов:

1. Сразу после выявления достоверных признаков тромбоза:
 - отбор проб крови для выполнения коагулологических тестов, оценка состояния системы гемостаза:
 - АЧТВ, ПВ, ТВ, ВК, количество тромбоцитов;
 - активность протеинов С, S, антитромбина III, плазминогена;
 - начало терапии антикоагулянтами.
 - консультация сосудистого хирурга для решения вопроса о возможности и необходимости оперативного лечения;
 - введение препаратов витамина К;
 - по возможности - визуализация тромба;
 - если тромбоз связан с катетером, но функция катетера сохранена, катетер можно не удалять и использовать для проведения инфузионной терапии. В случае окклюзии катетер удаляют.
2. В течение суток после выявления тромбоза:
 - визуализация тромба;
 - постоянный мониторинг эффективности лечения;
 - осмотр сосудистого хирурга, решение вопроса о возможности оперативного лечения (в том числе противопоказания к тромболитису, недостаточная эффективность тромболитиса или гепаринотерапии);

— получение результатов анализов и решение вопроса о заместительной терапии (антитромбин III, протеин С, плазма).

3. Со 2-х суток после выявления тромбоза: мониторинг терапии, состояния пациента и размеров тромба.

Терапия антикоагулянтами проводится до восстановления проходимости тромбированного сосуда (не менее 6 недель).

Если прогнозируется необходимость длительного применения антикоагулянтов, с возраста 6 мес можно использовать непрямые антикоагулянты.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.

1. **АЧТВ** - активированное частичное тромбопластиновое время.
2. **Гемартроз** – кровоизлияние в полость сустава.
3. **Гематома** - ограниченное скопление крови при закрытых и открытых повреждениях органов и тканей с разрывом сосудов, в результате чего образуется полость, содержащая жидкую или свернувшуюся кровь.
4. **Гематурия** — наличие эритроцитов в моче сверх физиологических норм.
5. **Гемостатическая терапия** – терапия, направленная на остановку кровотечения.
6. **Гемофилия А** – наследственный дефицит фактора свертывания крови VIII.
7. **Гемофилия В** - наследственный дефицит фактора свертывания крови IX.
8. **ЖКТ** - желудочно-кишечный тракт.
9. **Ингибиторы** – антитела, вырабатываемые на экзогенно введенный белок.
10. **Каскад** - простая однонаправленная цепочка событий.
11. **Коагулограмма** – исследование свертывающей системы крови.
12. **Мониторинг** - непрерывный процесс наблюдения и регистрации параметров, в сравнении с заданными критериями.
13. **НПВС** - нестероидные противовоспалительные средства.
14. **ПТВ** - протромбиновое время
15. **ПТИ** – протромбиновый индекс.
16. **Скрининг** - система первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления случаев заболевания.
17. **ТВ** - тромбиновое время.
18. **Фактор свертывания крови** - белок, содержащийся в плазме крови и тромбоцитах и обеспечивающий свертывание крови.
19. **ЦНС** - центральная нервная система.
20. **DDAVP** – десмопрессин.
21. **фIX** - фактор свертывания крови IX.
22. **фVIII** - фактор свертывания крови VIII.
23. **фXI** - фактор свертывания крови XI.
24. **фXII** - фактор свертывания крови XII.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ.

1. КАКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОТВЕЧАЮТ ЗА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ?
 - 1) АЧТВ.
 - 2) ПТВ.
 - 3) Фибриноген.
 - 4) уровень СРБ.
 - 5) время кровотечения.

2. НА СОДЕРЖАНИЕ И/ИЛИ АКТИВНОСТЬ КАКИХ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА УКАЗЫВАЕТ АЧТВ?
 - 1) резистентность сосудистой стенки.
 - 2) адгезия тромбоцитов.
 - 3) агрегация тромбоцитов.
 - 4) фактор I.
 - 5) факторы VIII, IX, X, XI, XII.

3. ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИВАЕТСЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ?
 - 1) фактора VIII.
 - 2) фактора XIII.
 - 3) избытка антитромбина III и гепарина.
 - 4) недостаточности витамин К зависимых факторов.
 - 5) нарушения функции тромбоцитов.

4. КАКИЕ ФОРМЫ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ВЫДЕЛЯЮТСЯ В КЛАССИФИКАЦИИ?
 - 1) Острая, подострая и хроническая.
 - 2) ранняя, отсроченная и хроническая.
 - 3) сухая, влажная и поздняя.
 - 4) компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная.
 - 5) ранняя, классическая, поздняя.

5. ЧТО НАЗЫВАЕТСЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ?
 - 1) менее $30 \times 10^9/\text{л}$.
 - 2) менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
 - 3) менее $100 \times 10^9/\text{л}$.
 - 4) менее $150 \times 10^9/\text{л}$.
 - 5) количество тромбоцитов не имеет значения – основное это снижение адгезии и агрегации.

6. ЧТО ПЕРЕВОДИТ ФИБРИНОГЕН В ФИБРИН?
 - 1) Стрептокиназа.
 - 2) Плазминоген.
 - 3) Тромбин.

- 4) Плазмин.
 - 5) Фибринстабилизирующий фактор.
7. КАКОЙ МИНИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ФИБРИНОГЕНА, ДОСТАТОЧЕН ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ГЕМОСТАЗА?
- 1) Не менее 2 г/л.
 - 2) 3-4 г/л.
 - 3) 5-6 г/л.
 - 4) Фибриноген не участвует в гемостазе.
 - 5) 0,5-1,5 г/л.
8. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ПОКАЗАНИЕМ К ОДНОВРЕМЕННОМУ НАЗНАЧЕНИЮ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ВИКАСОЛА?
- 1) Любой геморрагический синдром.
 - 2) Тромбоз поверхностных вен конечностей.
 - 3) Тромбофилия.
 - 4) Плановая профилактика кровотечений.
 - 5) Геморрагическая болезнь новорожденных.
9. КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛИБРАНДА?
- 1) Удлинение протромбинового времени.
 - 2) Ускорение фибринолиза.
 - 3) Снижение концентрации фибриногена.
 - 4) Удлинение времени кровотечения.
 - 5) Укорочение активированного частичного тромбопластинового времени.
10. ЧТО ОТНОСЯТ К ОСНОВНЫМ АНТИКОАГУЛЯНТАМ?
- 1) Прокальцитонин.
 - 2) Фактор Виллебранда.
 - 3) Тканевой фактор III, протромбин и фибриноген.
 - 4) Антигемофильные факторы А, В и С.
 - 5) Протеин С, протеин S, антитромбин III.
11. О ЧЕМ НЕОБХОДИМО ДУМАТЬ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ ГЕПАРИНАМИ?
- 1) О неправильном диагнозе.
 - 2) О необходимости проведения УЗИ.
 - 3) О недостаточности функции тромбоцитов.
 - 4) О недостаточности антитромбина III.
 - 5) О недостаточности фибриногена.
12. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ ТРОМБОФИЛИИ?
- 1) Недостаток антигемофильных факторов.
 - 2) Угнетение или нехватка плазмينا.
 - 3) Увеличение активности антитромбина III.

- 4) Тромбоцитопения.
- 5) Избыток плазмينا в плазме.

13. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ОПТИМАЛЬНЫМ ВАРИАНТОМ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИЙ?

- 1) Терапия «Викасолом».
- 2) Оперативное лечение.
- 3) Заместительная терапия концентратами факторов свертываемости.
- 4) Физиотерапия.
- 5) Заместительная терапия плазмой крови.

14. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАНИЕМ К ИССЛЕДОВАНИЮ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КОНСУЛЬТАЦИИ ГЕМАТОЛОГА?

- 1) Всем детям с повышенной кровоточивостью.
- 2) Только мальчикам с повышенной кровоточивостью.
- 3) Только девочкам с повышенной кровоточивостью.
- 4) Не является обязательной и выполняется по желанию врача.
- 5) Стандартами не регламентируется.

15. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАНИЕМ К ИССЛЕДОВАНИЮ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КОНСУЛЬТАЦИИ ГЕМАТОЛОГА?

- 1) Желание пациентов.
- 2) Не регламентируется документами.
- 3) Лимфаденопатия у пациента.
- 4) Тромбозом.
- 5) Желание врача.

16. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ДУМАТЬ ПРИ ПОВЫШЕНИИ КРОВОТОЧИВОСТИ У ДЕВОЧКИ (ЧАСТЫЕ НОСОВЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ) С НОРМАЛЬНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ ТРОМБОЦИТОВ?

- 1) Тромбоцитопатия.
- 2) Гемофилия В.
- 3) Тромбоцитопения.
- 4) Гемофилия А.
- 5) Гипофибриногенемия.

17. ЧТО СЧИТАЕТСЯ ОПАСНЫМ ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ?

- 1) Комбинация внутривенных иммуноглобулинов и преднизолона.
- 2) Применение преднизолона.
- 3) Санация очагов хронической инфекции.
- 4) Применение внутривенных иммуноглобулинов.
- 5) Переливание тромбоконцентрата.

18. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ РИСКА ТРОМБОЗОВ?

- 1) Избыточное поступление жидкости в организм.
- 2) Тромбоцитопатия.
- 3) Прием антикоагулянтов.
- 4) Дегидратация
- 5) Закаливания ребенка

19. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ РИСКА ТРОМБОЗОВ?

- 1) Занятия спиритизмом.
- 2) Анемия.
- 3) Прием антикоагулянтов.
- 4) Подвижные игры у детей.
- 5) Длительная иммобилизация и неподвижность пациента.

20. С ЧЕМ НЕОБХОДИМО ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ?

- 1) С аллергической сыпью.
- 2) С геморрагической болезнью новорожденных.
- 3) С гемолитической анемией.
- 4) С тромбоцитопатией.
- 5) С железодефицитной анемией.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	5	4	5	4	3	5	5	4	5
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
4	2	3	1	4	1	5	4	5	4

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ.

Задача №1.

Ребенок в возрасте 1 мес. 7 дней направлен участковым врачом-педиатром на госпитализацию в связи с частыми срыгиваниями и появлением прожилок коричневатого цвета в рвотных массах.

Из анамнеза: девочка от соматически здоровой женщины 22 лет, от второй беременности, протекавшей без особенностей. Роды 2-е, самостоятельные на 39 неделе. Масса тела при рождении – 3300 г, рост – 54 см. Оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. К груди приложена в родовом зале сразу после рождения. Грудь взяла активно. В родильном доме вакцинирована против туберкулеза и гепатита В. Выписана из родильного дома на 4-е сут в удовлетворительном состоянии.

На грудном вскармливании в свободном режиме. Прибавка массы тела за первый месяц жизни составила 1000 г. На фоне грудного вскармливания с первых дней жизни отмечались необильные срыгивания после кормления, расцененные как проявления младенческой регургитации, терапия не проводилась. За 1 неделю до госпитализации срыгивания участились.

При поступлении в отделение состояние ребенка средней тяжести. Умеренно выраженная вялость. Кожные покровы бледные. На правом плече и в области левой груди плотноватые подкожные узелки до 1,0 и 0,5 см в диаметре соответственно. Слизистые влажные, чистые. Тоны сердца звучные, ритмичные, нежный систолический шум на верхушке. В легких дыхание пуэрильное. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +0,5 см. Мочеиспускание свободное, достаточное.

Стул самостоятельный, кашицеобразный, с небольшой примесью слизи. Очаговая и менингеальная симптоматика отсутствует. В рефлюктате – скудные прожилки крови.

В анализе крови, сделанном амбулаторно перед поступлением выявлены легкая нормохромная, нормоцитарная анемия: HGB 100 г/л, эритроциты $3,4 \times 10^{12}$, MCV 81 фл, MCH 26,1 пг, ЦП 0,93, умеренно выраженный тромбоцитоз: 500×10^9 . В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 25 мкмоль/л, прямой – 9 мкмоль/л, умеренное повышение ЛДГ (1020 ед./л).

Геморрагический синдром сохраняется (кровотечение из мест инъекций, прожилки крови в рвотных массах). При пальпации опухолевидного образования в области левой грудной железы обнаружено геморрагическое отделяемое из соска. После оттока геморрагического отделяемого «узелок» перестал пальпироваться, но ограниченная синева кожи в этом месте сохранилась. В течение 1 сут пребывания ребенка в отделении обратили внимание на продолжающееся кровотечение из мест забора крови для исследований.

Анализ результатов проведенного (cito!) обследования позволил выявить изменения в клиническом анализе крови в виде появления гипохромной гиперрегенераторной анемии средней тяжести (Hb – 88 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$, цветной показатель – 0,83, ретикулоциты – 5,3%),

сохраняющийся тромбоцитоз (520×10^9) и нормальный уровень длительности кровотечения (по Дукке – 2 мин).

При этом по данным коагулограммы обращало на себя внимание отсутствие коагуляции по внутреннему (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – нет сгустка) и внешнему (протромбиновый индекс – нет сгустка) путям свертывания при нормальных уровне фибриногена (4 г/л) и конечном этапе свертывания (тромбиновое время (ТВ) – 15,1 с).

Задания

1. Какой диагноз можно выставить ребенку?
2. Назначьте необходимую терапию.
3. Какие рекомендации необходимо дать матери и участковому педиатру?
4. Что является причиной заболевания.
5. Прогноз заболевания у этого пациента?

Задача №2.

У мальчиков А. и М., возраст 7 и 9 лет, соответственно, обнаружены большие экхимозы после незначительных травм и длительные кровотечения из ранок после выпадения молочных зубов. Ребенок А., в отличие от М., жалуется на периодические кровотечения из десен, особенно после чистки зубов. Такие же симптомы имеются у матери А. У родственников М., с их слов, отсутствует склонность к кровотечениям. При обследовании А. обнаружено увеличение времени капиллярного кровотечения. У М. этот показатель находится в пределах нормы. И у А., и у М. установлено уменьшение частичного тромбопластинового времени. Протромбиновое время, число тромбоцитов, содержание протромбина и фибриногена у больных А. и М. находятся в пределах нормы.

Задания

1. Какие нарушения компонентов системы гемостаза (сосуды, тромбоциты, свертывающая и противосвертывающая система крови) имеются у детей?
2. Каково Ваше предположительное заключение?
3. Какие дополнительные лабораторные исследования необходимы Вам для уточнения заключения?
4. Дефицит каких факторов свертывания крови можно ожидать у А. и у М. при проведении дополнительных исследований?
5. Почему у пациентов имеются различия в симптомах? Каковы механизмы их развития?

Задача №3.

Больной П., 10 лет поступил в отделение с носовым кровотечением.

Из анамнеза известно, что за 2 недели до настоящего заболевания перенес ОРВИ, после чего на различных участках тела, без определенной локализации появились синяки различной величины и мелкоточечная геморрагическая сыпь.

Участковым врачом поставлен диагноз: геморрагический васкулит. При поступлении состояние ребенка тяжелое. При осмотре обращает на себя внимание обильный геморрагический синдром в виде экхимозов различной величины и давности, на лице, шее и руках, присутствует большое количество петехиальных элементов.

В носовых ходах тампоны, пропитанные кровью. Периферические лимфатические узлы мелкие, подвижные. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются

Общий анализ крови: Гемоглобин - 101 г/л, Эритроциты - $3,2 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты - 12×10^9 /л, Лейкоциты - $6,4 \times 10^9$ /л, п/я - 2%, с - 59%, э - 3%, л - 28%, м - 8%, СОЭ - 5 мм/час.

Миелограмма: костный мозг клеточный, бластные клетки - 2%, нейтрофильный росток - 62%, эозинофильный росток - 4%, лимфоциты - 5%, эритроидный росток - 27%, мегакарициты - 1 на 120 миелокарицитов, отшнуровка тромбоцитов не нарушена.

Общий анализ мочи; цвет - соломенно-желтый, удельный вес - 1008, белок - нет, эпителий плоский - 2-4 в п/з, лейкоциты - 2-4 в п/з, эритроциты - нет, цилиндры - нет, слизь - нет, бактерии - нет.

Задания

1. Какой предварительный диагноз?
2. План обследования?
3. Вид и объем лечения?
4. Реабилитация и диспансеризация?

Задача №4.

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

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

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

Общий анализ крови: гемоглобин - 100 г/л, Эритроциты - $3,0 \times 10^{12}$ /л, Ретикулоциты - 3%, Тромбоциты - 300×10^9 /л, Лейкоциты - $9,3 \times 10^9$ /л, п/я - 3%, с - 63%, э - 3%, л - 22%, м - 9%, СОЭ - 12 мм/час.

Длительность кровотечения по Дьюку - 2 мин 30 сек.

Время свертывания крови по Ли-Уайту более 15 мин.

Задания

1. Какой предварительный диагноз?
2. План обследования?
3. Вид и объем лечения?
4. Реабилитация и диспансеризация?

Задача №5.

Ребенку 10 лет. Жалобы на частые носовые кровотечения и кровоизлияния на коже в течении последних 2 месяцев. Объективно: состояние удовлетворительное, самочувствие нарушено из-за носового кровотечения. В носовых ходах тампоны, пропитанные кровью. На коже туловища, лица, конечностей имеются кровоизлияния различной величины и давности. Суставы не изменены. Периферические лимфатические узлы мелкие, подвижные. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются

В клиническом анализе крови: Эритроциты– $3,8 \times 10^{12}$, гемоглобин - 100 г/л, тромбоциты- 30×10^9 /л, СОЭ - 24 мм в час.

Время кровотечения 18 мин. Свертываемость крови: начало 2 мин., конец - 7 мин. Ретракции кровяного сгустка нет.

1. Какой предварительный диагноз?
2. План обследования?
3. Вид и объем лечения?
4. Реабилитация и диспансеризация

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Эталон ответа на задание №1:

1. Геморрагическая болезнь новорожденных, поздняя форма, желудочно-кишечное кровотечение, постгеморрагическая анемия.
2. Плазма в/в из расчета 10-15 мл/кг, в/м Викасол из расчета 0,1 мл/кг, три дня подряд.
3. Контроль за геморрагическим синдромом клинически, полноценное адекватное питание. Препараты железа для лечения анемии.
4. Недостаток витамина К привел к недостатку факторов протромбинового комплекса.
5. Благоприятный прогноз для здоровья и качества жизни.

Эталон ответа на задание №2:

1. У А. и М. имеются нарушения свертывающей системы крови, в основном внутреннего пути коагуляции. Об этом свидетельствуют эххимозы, увеличенная кровоточивость при выпадении зубов, увеличение частичного тромбопластинового времени. Наличие петехий, в особенности на слизистой оболочке ротовой полости, возможно при болезни фон Виллебранда. Нормальные показатели времени капиллярного кровотечения, как и других лабораторных тестов, как правило, имеют место при вазопатиях. Появление петехий на слизистых оболочках и коже может наблюдаться при тромбоцитопатиях, однако при этом частичное тромбопластиновое время остается в пределах нормы.
2. Имеющиеся симптомы и результаты лабораторных исследований позволяют говорить о наличии у А. болезни фон Виллебранда, а у М. - гемофилии А или В
3. Необходимо провести ристоцетиновый тест и определить активность факторов VIII, IX, XI.
4. У пациента А возможно нарушение АЧТВ и низкая активность ф. Виллебранда, а также возможно одновременное уменьшение активности VIII фактора. У пациента М – удлинение АЧТВ, снижение активности VIII и/или IX.
5. При болезни фон Виллебранда нарушается адгезия тромбоцитов к стенке сосудов, а также к поверхности других тромбоцитов. Это может приводить к избыточной кровоточивости слизистых оболочек. Эххимозы и сильные кровотечения после травм и выпадения зубов связаны с нарушением внутреннего пути коагуляции. Фактор фон Виллебранда определяет время полужизни фактора VIII, поэтому при этой болезни клиническая картина имеет много общего с симптоматикой при гемофилиях.

Эталон ответа на задание №3:

1. Тромбоцитопеническая пурпура, острая, тяжелая. Носовое кровотечение, постгеморрагическая анемия легкая.
2. Консультация врача-гематолога. Общий анализ крови. Биохимический анализ крови (уровень железа, ферритина, мочевой кислоты,

лактатдегидрогеназы, ЩФ). Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус –принадлежности. Исследование времени кровотечения. Исследование агрегации тромбоцитов. Исследование коагуляционного гемостаза. Определение антител к тромбоцитам, возбудителям инфекций. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

3. Зависит от причины тромбоцитопении. При вторичных вариантах – симптоматическое лечение и терапия основного заболевания. При иммунной тромбоцитопенической пурпуре – преднизолон 1-2 мг/кг, внутривенные иммуноглобулины (терапия первой линии). При неэффективности терапии решение вопроса о цитостатиках, альфа2-интерферонах, андрогенах (препарат Даназол), спленэктомии.

4. Диспансерное наблюдение пациентов с впервые выявленной ИТП осуществляется в течение не менее 2-х лет. Учитывая возможную триггерную роль инфекций, аллергических реакций, психических травм в развитии рецидивов ИТП, рекомендуется организация лечебно-профилактических мероприятий по санации очагов хронической инфекции, своевременной терапии интеркуррентных заболеваний, лечению сопутствующей патологии. Продолжительность диспансеризации определяется наступлением стабильной клинико-гематологической ремиссии. Основное наблюдение у гематолога. Кратность лабораторных исследований зависит от тяжести состояния и эффективности терапии – от 1 раза в месяц до 2 раз в год.

Эталон ответа на задание №4:

1. Гемофилия неуточненная в фазе обострения; гемартроз правого коленного и левого локтевого суставов с нарушением их функции, постгеморрагическая анемия средней степени.

2. Консультация гематолога. Консультация ортопеда. Определение основных групп крови (А, В, 0). Определение резус-принадлежности. Исследование уровня фибриногена в крови. Исследование времени кровотечения. Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме. Определение тромбинового времени в крови. Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови. Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином. Определение активности фактора VIII, IX в сыворотке крови. УЗИ внутренних органов. УЗИ суставов. Рентгенологическое исследование суставов.

3. Заместительная терапия дефицитным фактором. Неспецифическая терапия гемостатическими средствами, лечение гемартроза.

Наблюдение у гематолога: анализ крови, определение ретикулоцитов и тромбоцитов; анализ мочи; определение времени свертывания крови, содержания в крови антигемофильного глобулина; рентгенография пораженных суставов.

4. Ограждение больных от травм; отказ от занятий видами спорта, связанными с опасностью травматизма (гимнастика, бег, прыжки, езда на велосипеде). Своевременная профориентация, профконсультирование,

профподбор, профотбор. Соблюдение осторожности при проведении медицинских манипуляций — эндоскопии, катетеризации. Повышение концентрации недостающего фактора в крови до 40-60% перед оперативным вмешательством и продолжение коррекционной терапии в послеоперационном периоде. При развитии артроза, контрактур, патологических переломов — хирургическое и ортопедическое лечение. Использование методов физиотерапии, бальнеотерапии и круглогодичной лечебной физкультуры.

Эталон ответа на задание №5:

1. Тромбоцитопеническая пурпура, острая, тяжелая. Носовое кровотечение, постгеморрагическая анемия легкая.
2. Консультация врача-гематолога. Общий анализ крови. Биохимический анализ крови (уровень железа, ферритина, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы, сыворотки крови). Определение основных групп крови (A, B, 0) и резус –принадлежности. Исследование времени кровотечения. Исследование агрегации тромбоцитов. Исследование коагуляционного гемостаза. Определение антител к тромбоцитам, возбудителям инфекций. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.
3. Зависит от причины тромбоцитопении. При вторичных вариантах – симптоматическое лечение и терапия основного заболевания. При иммунной тромбоцитопенической пурпуре – преднизолон 1-2 мг/кг, внутривенные иммуноглобулины (терапия первой линии). При неэффективности терапии решение вопроса о цитостатиках, альфа2-интерферонах, андрогенах (препарат Даназол), спленэктомии.
4. Диспансерное наблюдение пациентов с впервые выявленной ИТП осуществляется в течение не менее 2-х лет. Учитывая возможную триггерную роль инфекций, аллергических реакций, психических травм в развитии рецидивов ИТП, рекомендуется организация лечебно-профилактических мероприятий по санации очагов хронической инфекции, своевременной терапии интеркуррентных заболеваний, лечению сопутствующей патологии. Продолжительность диспансеризации определяется наступлением стабильной клинико-гематологической ремиссии. Основное наблюдение у гематолога. Кратность лабораторных исследований зависит от тяжести состояния и эффективности терапии – от 1 раза в месяц до 2 раз в год.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гематология : нац. рук. / гл. ред. О. А. Рукавицын. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 776 с.
2. Запруднов, А. М. Детские болезни : учебник : в 2 т. / А. М. Запруднов, К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - Т. 1. - 765 с.
3. Запруднов, А. М. Детские болезни : учебник : в 2 т. / А. М. Запруднов, К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - Т. 2. - 750 с.
4. Здоровый ребенок: амбулаторное наблюдение, схемы обследования, нормативные таблицы основных физиологических показателей : учеб.-метод. пособие / Т. Е. Таранушенко, Е. Ю. Емельянчик, С. И. Устинова [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2015. - 144 с.
5. Избранные клинические рекомендации по неонатологии / ред. Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 240 с.
6. Методы обследования в педиатрии : учеб. пособие для врачей : в 2 ч. / Т. Е. Таранушенко, Е. Ю. Емельянчик, С. В. Бычковская [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Новые компьютерные технологии, 2013. - Ч. 1. - 230 с.
7. Методы обследования в педиатрии : учеб. пособие для врачей : в 2 ч. / Т. Е. Таранушенко, В. Н. Панфилова, Н. Г. Киселева [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Новые компьютерные технологии, 2013. - Ч. 2. - 203 с.
8. Никифоров, А. С. Частная неврология : учеб. пособие / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 768 с.
9. Педиатрия : нац. рук. : крат. изд. / гл. ред. А. А. Баранов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 768 с.
10. Педиатрия. Основы ухода за больными : учебник / ред. А. С. Калмыкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 320 с.
11. Петриков, А. С. Многофакторный анализ риска тромбозов вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии на основе маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции : монография / А. С. Петриков, Я. Н. Шойхет, В. И. Белых. - Барнаул : АлтГУ, 2014. - 261 с.
12. Поликлиническая и неотложная педиатрия : учебник / ред. А. С. Калмыкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 895 с.
13. Практика педиатра: первичная медицинская помощь : учеб. пособие для врачей : в 2 ч. / Т. Е. Таранушенко, Е. Ю. Емельянчик, В. Н. Панфилова [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Новые компьютерные технологии, 2013. - Ч. 1. - 255 с.
14. Практика педиатра: первичная медицинская помощь : учеб. пособие для врачей : в 2 ч. / Т. Е. Таранушенко, Е. Ю. Емельянчик, В. Н. Панфилова [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Новые компьютерные технологии, 2013. - Ч. 2. - 224 с.

15. Шабалов, Н. П. Детские болезни : учебник : в 2 т. / Н. П. Шабалов. - 8-е изд., перераб. и доп. - СПб. : Питер, 2017. - Т. 1. - 880 с.
16. Шабалов, Н. П. Детские болезни : учебник : в 2 т. / Н. П. Шабалов. - 8-е изд., перераб. и доп. - СПб. : Питер, 2017. - Т. 2. - 896 с.

Типография КрасГМУ
Подписано в печать 24.05.18. Заказ № 11966
Тираж 3 экз.
660022, г.Красноярск, ул.П.Железняка, 1

