

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т. Е.

Проверил: к.м.н., Моргун А. В.

Реферат на тему:

Тромбоцитопатии у детей.

Выполнила: врач-ординатор

Козлова А.В.

Красноярск 2018 г.

Оглавление.

1. Введение.
2. Тромбоциты. Строение и функции.
3. Препараты, нарушающие функцию тромбоцитов.
4. Классификация.
5. Патогенез.
6. Клиническая картина.
7. Диагностика.
8. Лечение.
9. Список литературы.

Введение.

Тромбоцитопатия - нарушение системы гемостаза, в основе которого лежат качественный дефект и дисфункция тромбоцитов.

Повышенная кровоточивость является одной из наиболее частых причин обращения детей к гематологу. Геморрагический синдром при этом может быть как симптомом системного заболевания крови, так и проявлением конкретного нарушения в свертывающей системе крови. В последнем случае повышенная кровоточивость может быть обусловлена как нарушениями плазменного (например, гемофилия), тромбоцитарного (например, тромбастения Гланцмана, тромбоцитопении) или сосудистого (например, синдром Казабаха–Меррита) звеньев системы гемостаза, так и сочетанными нарушениями (болезнь Виллебранда, синдром Скотта).

Диагностика нарушений плазменного звена гемостаза в большинстве случаев не представляет сложностей, в то время как выявление геморрагических тромбоцитопатий у детей до сих пор является проблематичным для большинства медицинских учреждений не только в нашей стране, но и за рубежом.

Тромбоциты. Строение и функции.

Тромбоциты – самые мелкие клетки крови (2–4 мкм), которые участвуют в гемостазе, воспалении, ремоделировании тканей и заживлении ран.

Они образуются в красном костном мозге отшнуровыванием участка цитоплазмы с мембраной от мегакариоцитов. Тромбоциты не имеют ядра, но содержат сложную систему органелл. К ним относятся секреторные гранулы, лизосомы, микротрубочки, микрофиламенты, митохондрии. Также внутри тромбоцита находится открытая каналикулярная система канальцев, пронизывающая его насквозь.

Существует 3 типа секреторных гранул, которые отличаются по количеству, внутреннему содержимому и функциям. Каждый тромбоцит содержит около 70 α -гранул, в которых определяются молекулы адгезии, такие как

- Р-селектин, цитокины, факторы коагуляции и фибринолиза,
- факторы роста (тромбоцитарный фактор роста (PDGF),
- трансформирующий фактор роста β (TGF- β),
- фактор роста эндотелия сосудов (VEGF),
- фактор роста эпителия (EGF),
- фактор роста фибробластов (FGF),
- инсулиноподобный фактор роста (IGF).

Плотных, или δ -гранул, гораздо меньше (3–8 на тромбоцит). Они содержат малые молекулы, такие как кальций, аденозиндифосфат (АДФ), аденозинтрифосфат, серотонин и пироген. Тромбоцитарные лизосомы содержат различные протеолитические ферменты и гликозидазы. На наружной мембране тромбоцитов расположены рецепторы, играющие базовую роль в основных функциях тромбоцитов.

Тромбоциты являются важным компонентом системы гемостаза: адгезия тромбоцитов к месту повреждения сосуда, агрегация, секреция факторов свертывания, последующая ретракция сгустка, спазм мелких сосудов и образование белого тромбоцитарного тромба останавливают кровотечение в микроциркуляторных сосудах с диаметром до 100 нм. Активация свертывающей системы индуцирует образование фибрина на поверхности активированных тромбоцитов и формирование полноценного тромба. При активации тромбоцитов естественными стимуляторами, такими как тромбин или коллаген, обнажающиеся при повреждении сосудистой стенки, они способны выбрасывать содержимое своих гранул, содержащих факторы свертывания:

- пероксидазу,
- серотонин,
- ионы кальция – Ca^{2+} ,
- АДФ,
- фактор Виллебранда,
- тромбоцитарный фибриноген,
- фактор роста тромбоцитов.

Поверхность тромбоцитов при высшей степени активации становится прокоагулянтной за счет экспонирования фосфатидилсерина и стимулирует формирование тромба.

Также тромбоциты играют существенную роль в заживлении и регенерации поврежденных тканей, высвобождая факторы роста, которые стимулируют деление и пролиферацию клеток в области повреждения. Наследственные нарушения функции тромбоцитов охватывают разнородную группу геморрагических заболеваний, вызванных врожденными дефектами морфологии и/или функции тромбоцитов при нормальном их количестве. Могут быть повреждены различные структуры и нарушены разнообразные процессы в тромбоцитах: мембранные рецепторы, внутритромбоцитарная сигнализация, гранулы.

Это приводит к различным клиническим проявлениям кровоточивости.

Препараты, нарушающие функцию тромбоцитов.

Влияющие на каскад арахидоновой кислоты в Тр:

- ингибиторы фосфолипазы А2 ингибиторы ЦОГ (НПВС: мефенамовая кислота, напроксен, бутадион, амидопирин, индометацин, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, вольтарен, парацетамол);
- ингибиторы тромбоксансинтетазы (никотиновая кислота).

Влияющие на уровень цАМФ в Тр:

- ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамол, трентал, теofilлин, эуфиллин, папаверин);
- активаторы аденилатциклазы (простагландины А1, F2, D2, I2);

Ингибирующие образование и действие тромбина: гепарин;

Медикаменты, механизм действия которых не ясен:

- антилипемические (клофобрат, мисклерон);
- антиоксиданты (витамин Е);
- пенициллины в больших дозах (особенно карбенициллин);
- антигистаминные препараты (димедрол);
- противосудорожные препараты (фенобарбитал, аминазин);
- фуросемид;
- нитроглицерин;
- делагил;
- антагонисты кальция (верапамил, коринфар);
- нитрофураны;
- алкоголь;
- гемодез;
- флавоноиды (кверцетин, силубин);
- средства для наркоза (эфир, закись азота);
- цитостатики.

Классификация.

Классификация по МКБ – D 69.1 – качественный дефект тромбоцитов.

Тромбоцитопатии характеризуются развитием спонтанных и посттравматических кожно-слизистых кровотечений.

Распознавание и дифференциация тромбоцитопатий основывается на выявлении кровоточивости микроциркуляторного типа с нарушением функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик тромбоцитов. На базе этих проявлений строится современная классификация тромбоцитопатий, которые подразделяются на две большие группы – наследственные и приобретенные.

А. Наследственные формы тромбоцитопатий

Основные патогенетические группы:

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

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 (синдром серых тромбоцитов, APC-синдром, Квебекский тромбоцитарный синдром, синдром Пари-Труссо) δ -гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаси, ТАР-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: дефицит G α q, аномалия G α s, дефицит G α i1
- Дефект метаболизма фосфатидилинозитола – дефицит фосфолипазы C-2
 - Дефект мобилизации кальция
 - Дефект фосфорилирования плекстрина – дефицит протеинкиназы-C
 - Нарушение обмена арахидоновой кислоты и тромбоксана - нарушение высвобождения арахидоновой кислоты - дефицит циклооксигеназы - дефицит тромбоксансинтетазы
 - Аномалии элементов цитоскелета - синдром Вискотта-Олдрича
 - Нарушение взаимодействия тромбоцит-фактор свертывания (дефект фосфолипидов мембраны) – синдром Скотта

- Сочетанные врожденные нарушения – аномалия Мея-Хегглина, болезнь Дауна, синдром мезенхимальной дисплазии, ТАР-синдром

Тромбоцитопатии, сопровождающиеся тромбоцитопенией

1. Малые размеры тромбоцитов – синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения.
2. Нормальные размеры – врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, ТАР-синдром, амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом, аутомно-доминантная тромбоцитопения, семейная тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза.
3. Крупные тромбоциты – синдром Бернара-Сулье, синдром Ди Джорджи, тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, синдром серых тромбоцитов, 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 ДВС-синдрома);
 - 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 ДВС-синдрома).
7. При цинге (нарушение взаимодействия с эндотелием и АДФ-агрегацией).
8. При гормональных нарушениях – гипоестрогении, гипотиреозах
9. Лекарственные и токсигенные формы (при лечении аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками - карбенциллином, пенициллином; транквилизаторами, нитрофуранами, цитостатиками и др.).
10. При лучевой болезни.

11. При массивных гемотрансфузиях и инфузиях реополиглюкина.
12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

Патогенез:

Нарушение синтеза и накопления в тромбоцитах и их гранулах биологически активных веществ: проагрегантов, факторов свертывающей и фибринолитической систем.

В тромбоцитах дифференцируются четыре типа гранул: I тип, небелковые - содержат небелковые факторы - АТФ, АДФ, серотонин, адреналин, кальций, пироген; II тип, белковый, альфа-гранулы - включает в себя фибриноген, фактор Виллебранда, фосфолипидный компонент - фактор 3 тромбоцитов, антигепариновый фактор; III и IV типы содержат ферменты, главным образом кислые гидролазы.

Нарушение механизма дегрануляции гранул и реакции "высвобождения" тромбоцитарных биологически активных веществ (БАВ) в процессе взаимодействия тромбоцитов с агрегирующими факторами - АДФ, катехоламинами, ТХА₂, коллагеном.

В большинстве случаев это является результатом нарушения активности аденилатциклазы, образования цАМФ, цГМФ, депонирования и высвобождения Са⁺⁺. В указанных случаях так же, как и при нарушении синтеза и/или накопления в гранулах их компонентов, снижается "контактная" (адгезивная и агрегационная), а также "прокоагулянтная" активность тромбоцитов.

Аномалии физико-химических свойств и/или биохимического состава и структуры мембран тромбоцитов. Чаще в них наблюдаются дефицит гликопротеидов, сниженная активность альфа-актина, нарушение структуры и соотношения различных фракций фосфолипидов мембран, изменение поверхностного заряда. Эти изменения также обуславливают нарушение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов.

Клиническая картина.

Клиническая картина зависит от качественных и количественных дефектов тромбоцитов - тяжесть геморрагического синдрома может значительно варьироваться.

При легкой кровоточивости может отмечаться склонность к синяковости при малых и незначительных травмах, на месте сдавливания резинкой; периодические необильные носовые кровотечения, семейные длительные менструации у девушек. В случае развития массивного геморрагического синдрома могут развиваться кровопотери, угрожающие жизни ребенка.

Диагностика.

Дифференциальная диагностика тромбоцитопатий чрезвычайно затруднена. Очень часто тромбоцитопатии маскируются носовыми кровотечениями, меноррагиями и другими кровотечениями слизистых оболочек.

Первым звеном диагностики является подробный сбор анамнеза.

Обязательным является составление родословной с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников. Важными вопросами являются:

первый эпизод кровотечения, наличие кровотечения при прорезывании, смене или экстракции зубов;

проводилась ли тонзилэктомия, были ли осложнения в виде длительного кровотечения;

кровоточивость десен при чистке зубов;

наличие носовых кровотечений, если да, то, когда появляются, частота, длительность;

объем менструации у девочек пубертатного возраста;

проводились ли оперативные вмешательства, были ли геморрагические осложнения.

При наличии клинических признаков тромбоцитопатий вторым звеном диагностики является общий анализ крови. При многих тромбоцитопатиях показатели могут оставаться в пределах нормы. Однако при изменении размеров тромбоцитов автоматический анализатор может не зафиксировать фактическое их количество, поэтому важно проводить подсчет вручную в мазке с окраской по Романовскому–Гимзе.

Морфологический анализ тромбоцитов позволяет получить дополнительную информацию о количестве и размерах тромбоцитов, наличие их конгломератов и другие особенности: отсутствие α -гранул в крупных серых тромбоцитах указывает на болезнь серых тромбоцитов, при включениях в лейкоциты – болезни, обусловленные мутацией гена MYH9, аномалии морфологии эритроцитов могут свидетельствовать о болезнях, связанных с мутацией гена GATA-1. При обнаружении в мазке конгломератов тромбоцитов необходимо провести дифференциальную диагностику с дефектом забора крови.

Псевдотромбоцитопения может быть следствием склеивания тромбоцитов в пробирке с этилендиаминтетраацетатом. Это легко подтвердить, если сделать повторный забор крови в пробирку с цитратом. Несмотря на то что на сегодняшний день было проведено относительно небольшое количество сравнительных исследований агрегации тромбоцитов у взрослых и детей, на основании имеющихся данных мы можем сделать вывод, что различия в

агрегации имеются только у детей до года жизни. Дети с года и до 18 лет не имеют специфических возрастных норм как внутри группы, так и в сравнении со взрослыми.

Скрининговыми тестами, указывающими на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, являются удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви) и автоматический анализ функции тромбоцитов на приборе PFA-100. Однако они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для постановки диагноза.

«Золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов был признан метод оптической агрегометрии (light transmission aggregometry, LTA). Метод основан на оценке фотометром светопропускающей способности (% агрегации) цитратной богатой тромбоцитами плазмы при добавлении в нее агониста агрегации (АДФ, эпинефрин, коллаген, арахидоновая кислота, тромбоксан, ристоцетин).

Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, который активирует связывание фактора Виллебранда с комплексом гликопротеинов GPIIb-IX-V, также измеряется с помощью LTA. При проведении этого анализа необходимо учитывать данные о приеме медикаментозных и гомеопатических препаратов, которые могут влиять на агрегацию тромбоцитов.

На сегодняшний день известны агрегометрические особенности ряда тромбоцитопатий.

Диагноз	Нарушение агрегации	Дополнительные признаки, исследования
Болезнь Бернара-Сулье	Отсутствие ответа на ристоцетин	Макротромбоцитопения. Исключить болезнь Виллебранда. Исследование количества GpIb в проточной цитометрии.
Болезнь Виллебранда тип 2В, псевдоболлезнь Виллебранда	Повышение агглютинации с низкой концентрацией ристоцетина	Тромбоцитопения, возможно наличие склеивания тромбоцитов. Исследования vWF.
Тромбастения Гланцмана	Отсутствие ответа на все агонисты, кроме ристоцетина	Проточная цитометрия – исследование количества $\alpha IIb\beta 3$
Аспириноподобный синдром	Отсутствие ответа на арахидоновую кислоту при нормальном ответе на U46619, понижения	В анамнезе наличие ингибитора к COX-1

	ответа с низкой концентрацией коллагена	
Дефект секреции, дефект δгранул	Наличие сниженного ответа к нескольким агонистам: АДФ, коллаген, эпинефрин	Электронная микроскопия или проточная цитометрия для оценки плотных гранул
Дефект рецепторов АДФ	Снижение или отсутствие ответа на АДФ	В анамнезе наличие ингибиторов АДФ. Проточная цитометрия для оценки количества P2Y12.
Синдром серых тромбоцитов	Понижение ответа на активацию тромбоином и/или коллагеном	Макротромбоцитопения. Наличие серых тромбоцитов (морфология тромбоцитов). Проточная цитометрия для оценки альфагранул.

Отсутствие агрегации со всеми агонистами, кроме ристоцетина, указывает на тромбоастению Гланцмана. Этот диагноз может быть подтвержден проточной цитофлуориметрией – количественной оценкой рецептора мембраны тромбоцитов P2b/P3a.

Значительно пониженный ответ на все концентрации АДФ указывает на наличие дефекта АДФ-рецепторов P2Y12. Понижение второй волны агрегации под действием АДФ и эпинефрина и понижение агрегации с коллагеном может указывать на дефицит пула хранения. С целью подтверждения дефицита плотных гранул необходимо провести исследование функциональной состоятельности плотных гранул методом проточной цитофлуориметрии и электронную микроскопию.

Таким образом, распознавание и дифференциальная диагностика тромбоцитопатий должны базироваться на комплексном исследовании гемостаза, изучении морфологии тромбоцитов методами световой и электронной микроскопии, оценке функциональной активности методом проточной цитофлуориметрии, а также проведении генетического анализа для выявления мутаций, коррелирующих с различными типами тромбоцитопатий.

Лечение.

Дети с диагнозом наследственная тромбоцитопатия наблюдаются в специализированных гематологических центрах.

Данная группа больных нуждается в коррективке диеты: пища должна быть витаминизирована (витамины С, Р, А), исключаются уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов, так же рекомендуется включить в рацион арахис. Исключаются препараты, которые вызывают нарушения свойств тромбоцитов: аспирин, ненаркотические противовоспалительные препараты, дезагреганты, антикоагулянты.

Проводится санация хронических очагов инфекции, лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация против гепатита А и гепатита В.

При развитии легких местных кровотечений возможна их остановка путем компрессии тампоном или салфеткой, пропитанных аминокапроновой или транексамовой кислотой. При развитии кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов:

антифибринолитические средства (транексамовая кислота), десмопрессин (DDAVP) и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (rVIIa). Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции.

Лечение наследственных тромбоцитопатий.

Терапия: Направлена на профилактику и остановку кровотечений.

Тщательный механический (хирургический) гемостаз Дицинон (Этамзилат) – относительно эффективен для профилактики.

Ингибиторы фибринолиза: аминокапроновая кислота (макс. сут доза 0,4 г/кг) и транексамовая кислота (макс. сут. доза 0,02 – 0,025 г/кг).

Десмопрессин (ДДАВП, эмосинт, др.) 1 р/сут 0,3 мкг/кг в/в 300 мкг интраназально. Рекомбинантный активированный фактор VII (эптаког альфа): разовая доза: 90 – 120 мкг/кг с интервалом 2 – 4 часа 270 мкг/кг, с интервалом 6 – 8 часов.

Концентрат тромбоцитов (только при отсутствии эффективности от других препаратов!)

1 доза / 10 – 20 кг. УГРОЗА РАЗВИТИЯ ИНГИБИТОРА!

Гормональный гемостаз при маточных кровотечениях: синтетические эстрогенсодержащие препараты (нон-овлон, марвелон, жанин, норколут) ТКМ

Хирургическое лечение Оперативное лечение назначать с учётом высокой степени риска интра- и послеоперационного кровотечения Тщательный хирургический гемостаз. Все время вести в тесном сотрудничестве с гематологом!

Тщательный лабораторный и клинический контроль.

Лечение приобретенных тромбоцитопатий.

Специфическая терапия: Заместительная терапия препаратами ф. VIII с фВ
Десмопрессин.

Тромбоконцентрат.

Неспецифическая терапия: Тщательный хирургический (механический)
гемостаз.

Дицинон.

Аминокапроновая кислота.

Местные кровоостанавливающие средства.

Механический гемостаз.

Выбор лечения в зависимости от типа:

1 тип – Десмопрессин (Концентрат фVIII+фВ).

1 тип тяжелый – Концентрат фVIII+фВ (Тромбоконцентрат).

2 тип А Концентрат фVIII+фВ (Десмопрессин).

2 тип В Концентрат фVIII+фВ.

2 тип М Концентрат фVIII+фВ (Десмопрессин).

2 тип N Концентрат фVIII+фВ (Десмопрессин).

3 тип Концентрат фVIII+фВ (Тромбоконцентрат).

Десмопрессин (DDAVP): 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.

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

Показан при типе I.

Внутривенно - 0,3 мкг/кг (не более 20 мг) или интраназально - 300мкг (по 150 мкг в каждую ноздрю) x 1 раз в сутки – не более 3 последовательных дней.

Возможно повторное введение на следующий день. Развивается тахифилаксия.

Противопоказан у детей до 4х лет: может приводить к гипонатриемии, эпилепсия. Сердечная недостаточность и прогрессирующий атеросклероз. Желательно проводить анализ эффективности у каждого пациента. Дозировка концентратов фVIII-ФВ при болезни Виллебранда, не отвечающей на десмопрессин (по Мануччи, 1997).

Расчет дозы концентрата ф. VIII с ф.Виллебранда (рекомендации ГНЦ РАМН) $X = M \times (L-P) \times 0,5$.

Где X - доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ);
M - масса тела пациента, кг;

L - процент желаемого уровня фактора в плазме пациента;

P - исходный уровень фактора у пациента до введения препарата.

При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора VIII, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание фактора VIII в плазме пациента на 2 %.

Профилактическое лечение при болезни Виллебранда.

Дозировки не отработаны (можно ориентироваться на лечебные дозы).

Показания: Тип 3.

Гемартрозы.

Рецидивирующие носовые кровотечения.

Маточные кровотечения.

Риск кровотечений другой локализации.

Предстоящее оперативное лечение.

Отношение к оперативному лечению.

Возможно плановое хирургическое лечение.

Риск выше, чем у «обычных» пациентов.

Применение препаратов фактора VIII с фактором Виллебранда.

Требуется координации с гематологом.

Тщательный хирургический гемостаз.

Выбор наименее инвазивных методов.

Тщательный лабораторный и клинический контроль гемостаза.

Антифибринолитические препараты - транексамовая кислота, аминокaproновая кислота - ингибируют действие активатора плазмина и плазминогена, 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 кислоты. По сравнению с аминокaproновой кислотой она обладает в 8 раз большей антифибринолитической активностью. Доза транексамовой кислоты 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.

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 Ха, 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.

Список литературы.

- 1) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбоцитопатий у детей и подростков. Москва 2014, 2015 г.
- 2) Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. 2014 г.
- 3) Эрудиция. Российская электронная библиотека. Тромбоцитопатии. Основные формы, патогенез и проявления.
- 4) StudFiles. Гемостаз и гемореология.
- 5) <http://mrmarker.ru/> Презентация. Тромбоцитопатии и болезнь Виллебранда.