

Геморрагические диатезы

Врожденная или приобретенная аномалия в системе свертывания крови, проявляющаяся геморрагическим синдромом



Геморрагические диатезы

1. Коагулопатии
 2. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии
 3. Нарушения коагуляционного и тромбоцитарного звена: болезнь Виллебранда, ДВС-синдром, лучевая болезнь и др.
 4. Вазопатии
-

Система гемостаза

□ **3 звена:**

□ **сосуды + тромбоциты + протеины плазмы (факторы свертывания) →
→ коагуляция и фибринолиз.**

□ **2 стадии гемостаза**

1. Первичный Г. = прямая немедленная закупорка поврежденного сосуда (вазоконстрикция +
тромбоцитарный тромб)
 2. Вторичный Г. = плотный тромб (тромбоциты + фибрин + плазменные факторы коагуляции)
 3. **Фибринолиз**
-

Роль сосудов в системе гемостаза

- Гладкая мускулатура **tunica media** контролирует

~~вазоконстрикцию, вазодилатацию, проницаемость~~

- **Интима** → биохимические реакции (секреция эндотелиальных клеток и субэндотелиального мышечного слоя)

- Антитромботическая роль сосудов:

- *Гладкая поверхность* → препятствует активации тромбоцитов

- *Вазодилататоры* : простагландин PGi2-ингибитор

активации тромбоцитов

аденин - нуклеозид-аденозин
(вазодилататор)

- ~~*Антикоагулянты*: тромбомодулин; протеаз - нексин - инактиватор тромбина; гепаран-сульфат - активатор антитромбина-3~~

Факторы, обеспечивающие тромбообразование

- Вазоконстрикция – 2 фазы: 1)нейрогенная (10-30 сек.)
2)миогенная (около 1 часа)
тромбоксан A2 и серотонин (продукты тромбоцитов)

- Тромбогенез – 2 пути (внешний и внутренний)
 - Внешний – тканевой тромбопластин (ф. III) + ф. VII
 - Внутренний – коллаген (фф. XII, X, XI, VIII, прекалликреин, ф. Фиджеральда + тромбоциты)

Эти пути объединяются и требуют для своей реализации фосфолипиды и Ca⁺
→активация ф. X

Международная номенклатура факторов свертывания крови

- I фибриноген
 - II протромбин
 - III тромбопластин
 - IV кальций ионизированный
 - V проакцелерин
 - VII проконвертин
 - VIII антигемофильный фактор А, VIII :С
 - IX антигемофильный фактор В
 - XI плазменный предшественник тромбопластина
 - XII ф. Хагемана
 - XIII фибрин-стабилизирующий ф.
-

5 типов геморрагического синдрома

(по З.С. Баркагану)

1. **Гематомный (гемофилия А и Б)**
 2. ~~**Петехиально-пятнистый**~~ – (синячковый или экхимозный) – в/кожные кровоизлияния (тромбоцитопении и -патии, дефицит факторов. II, X, VII)
 3. **Смешанный** – синячково-гематомный или петехиально-пятнистый с забрюшинными гематомами (дефицит протромбинового комплекса, болезнь Виллебранда, ДВС-синдром, передозировка антикоагулянтов и тромболитиков)
 4. **Васкулитно - пурпурный тип** – сыпи или эритемы на фоне воспаления (гематурия, кишечные кровотечения)
 5. **Ангиоматозный тип** – телеангиоэктазии, ангиомы. Строго локализованы.
-

2 варианта нарушения свертываемости в основе геморрагического диатеза

- Сосудисто-тромбоцитарный – *резко увеличено время кровотечения*
 - Коагуляционный - *резко увеличено время свертывания крови*
-

Методы оценки нарушения гемостаза

Сосудисто-тромбоцитарное звено

□ Сосудистые пробы:

1. Кончаловского-Румпеля-Леёда -5-мин. сдавление при 90-100 мм.Нг.

Число геморрагий в круге \emptyset 5 см ≥ 10 = (+)

2. Длительность капиллярного кровотечения (проба Дюке)

Укол в мочку уха на 3-4 мм. В N < 4 мин.

Методы оценки нарушения гемостаза

Сосудисто-тромбоцитарное звено

□ Тромбоцитарное звено

1. Количество тромбоцитов (норма 200-300 тыс./мкл)

2. Размеры тромбоцитов (**↓-синдром Вискота-Олдриджа;**

Гигантские формы - синдром Бернара-Сулье)

3. Ретракция кровяного сгустка (норма = 5-18 часов)

4. Тромбоэластография – **адгезивно-агрегационная функция**

В N – 2 волны. Отсутствие 2-й → нарушение высвобождения или синтеза БАВ из гранул тромбоцитов (тромбастения, тромбопатия)

Методы оценки нарушения гемостаза

Сосудисто-тромбоцитарное звено

□ **Дополнительные методы**

1. Содержание мегакариоцитов в пунктате костного мозга (морфология и цитохимия клеток)

2. Продолжительность жизни тромбоцитов (норма – 4-5 дней)

Снижается при тромбоцитопениях иммунного генеза и тромбоцитопениях потребления

Методы оценки нарушения гемостаза

Гуморальное звено

- ~~1. **Время свертывания по Ли-Уайту (N=7-9 мин.)**~~
Выявляет только глубокие нарушения
 2. Тромбиновое или тромбопластиновое время:
аутокоагуляционный тест (микро-тест) по Баркагану.
N= 15 сек. (кровь – из пальца) Отражает внешние механизмы коагуляции
 3. Протромбиновый тест Квика (протромбиновый индекс в %)
Отражает внутренние механизмы коагуляции
- Специальные методы определения дефицита факторов свертывания
- **Иммунологические**
 - **Принцип коррекции при добавлении дефицитного фактора**

Болезни, связанные с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена

- 1. Тромбоцитопатии *число тромбоцитов не изменено*
- 2. Тромбоцитопении *число тромбоцитов менее 150 000/мкл*
- .
- *Деление условно: м.б. –пении + - патии*

и наоборот

Тромбоцитопатии

- ~~Наследственные формы – в 3 раза чаще~~
приобретенных
 - Первые симптомы – в раннем и дошкольном возрасте
 - У большинства детей с геморрагическим синдромом – мезенхимальная дисплазия (ДСТ – *дисплазия соединительной ткани*)
 - В структуре преобладают ТП высвобождения и парциальные.
-

Болезни, связанные с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена



Тромбоцитопении

- **Изоиммунные** – конфликт по системе АВО, Rh. При трансфузиях или трансплацентарно. Материнские АТ → в кровь плода или ребенка. Болеют только новорожденные. Лечения не требуют.
- **Трансиммунные** – у новорожденных от матерей,, больных болезнью Верльгофа. Лечения не требуют
- **Гетероиммунные** – при поражении вирусами ОРВИ, ветряной оспы, паротита по типу АГ/АТ. Комплекс вирус-тромбоцит → к лизису тромбоцитов, их число ↓. В любом возрасте. Течение острое, исход благоприятный.

Аутоиммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) Болезнь Верльгофа

- ~~Начало – 85-90% в связи с ОРВИ; м.б. постепенное, вне связи с инфекцией~~
- Геморрагический синдром**: сыпь **полиморфная** (до «шкуры леопарда»), **полихромная**, петехии на слизистых (рот, миндалины, нёбо, задняя стенка глотки); **асимметричные**; на волосистой части головы – редко; ладони чистые; высыпания **спонтанные**, «без повода», часто – ночью. Выпадение молочных и прорезывание постоянных зубов – без кровотечения. Кровавая рвота – результат заглатывания крови из носа; реже – желудочные кровотечения. У девочек м.б. маточные. Гематурия у детей – редко. Гемартрозы не характерны. Печень и селезенка (-).
- ~~М.б. лимфоаденопатия и артралгии – исключить СКВ!~~



Болезнь Верльгофа

□ **Лабораторная диагностика:** 1.

Длительность кровотечения резко ↑ (до 30-35', N=2-3')

2. Агрегац. способность тромбоцитов ↓ или (-)

3. Время ретракции сгустка – более 2-3 суток (N=5-18 ч)

4. Время свертывания (Ли-Уайт) – несколько ↑ (N=7-9')

5. Сосудистые симптомы (+)

Болезнь Верльгофа

□ **Течение:** острое (менее 6 месяцев)

хроническое: редко
рецидивирующее

часто —»--»--»--»--»

--»--

непрерывно—»--»--»--»--»--

»--

Выздоровление – в 80%

Диагноз весьма вероятен, если:

Не было признаков заболевания в раннем возрасте;

Нормальные морфометрические признаки тромбоцитов

(+) эффект от терапии кортикостероидами

Обнаружены тромбоцитарные антитела

Болезнь Верльгофа - лечение

- **Режим** – постельный на 3-4 недели (пока есть геморрагии)
- **Диета** – гипохлоридная, с ограничением жиров, щадящая, исключить консервы (салицилаты!) уксус, пряности. Включить арахис.
- **Патогенетическая:** 1. Преднизолон 1,5-2 мг/кг/сут. на 2-3 недели. 2. Антирезусный иммуноглобулин (анти-D-IgG). Rh + больным в/в по 25-75 мкг/кг в теч. 2-5 дней. Блокада РЭС (После спленэктомии – (-))
3. Интерферон α2 (реаферон, интрон А, реаферон А) До 5 лет – 500 000 МЕ/сут. 5-12 лет – 1 млн. МЕ/сут, старше 12 лет – 2 млн.;
~~3 раза в неделю 3 мес. (+) – через 2-7 недель~~

Болезнь Верльгофа - лечение 2

- **Спленэктомия** – сейчас редко; через 3-4 мес. при (-) эффекта от комплексной терапии
 - **Цитостатики:** азатиоприн (имуран)
50 мг/м²/сутки
циклофосфан – 2-4 мг/кг/сут.; винкристин 1-2 мг/м²
1 раз в неделю в течение 1,5-2 месяцев
 - **Плазмаферез**
 - **Переливание крови и тромбоцитарной массы не показано!**
-

Болезнь Верльгофа - лечение 3

□ **Симптоматическая терапия**

1. ~~ξ-аминокапроновая кислота 0,05-0,1 г/кг/сут. per os~~
3-4 раза в день
 2. АТФ – по 1-2 мл 1% р-ра в/м ежедневно 3-4 недели
 3. Сульфат магния – 25% р-р в/м (1 мл/год) или тиосульфат магния 0,2-0,5 г 3 раза в день после еды
 4. Рибоксин
 5. Тиамин не назначать! →↓ агрегацию тромбоцитов.
 6. Препараты парааминобензойной кислоты
 7. Моносемикарбазон адренохрома (адроксон, хромаген, адреноксил)
 8. Серотонин-адипинат или С.-креатинсульфат в/в
 9. Дицинон
-

Гемофилии

- Гемофилия А – дефицит 8 фактора
 - Гемофилия В – дефицит 9 фактора, болезнь Кристмаса
 - Гемофилия С – дефицит 11 фактора (фактор Розенталя), наиболее тяжелая, болеют и женщины и мужчины
 - В основе – мутация гена в обл. Q27-q28 X-хромосомы (30% - спонтанная мутация)
-

Гемофилия

□ От деда → к внуку

□ От матери-носительницы:

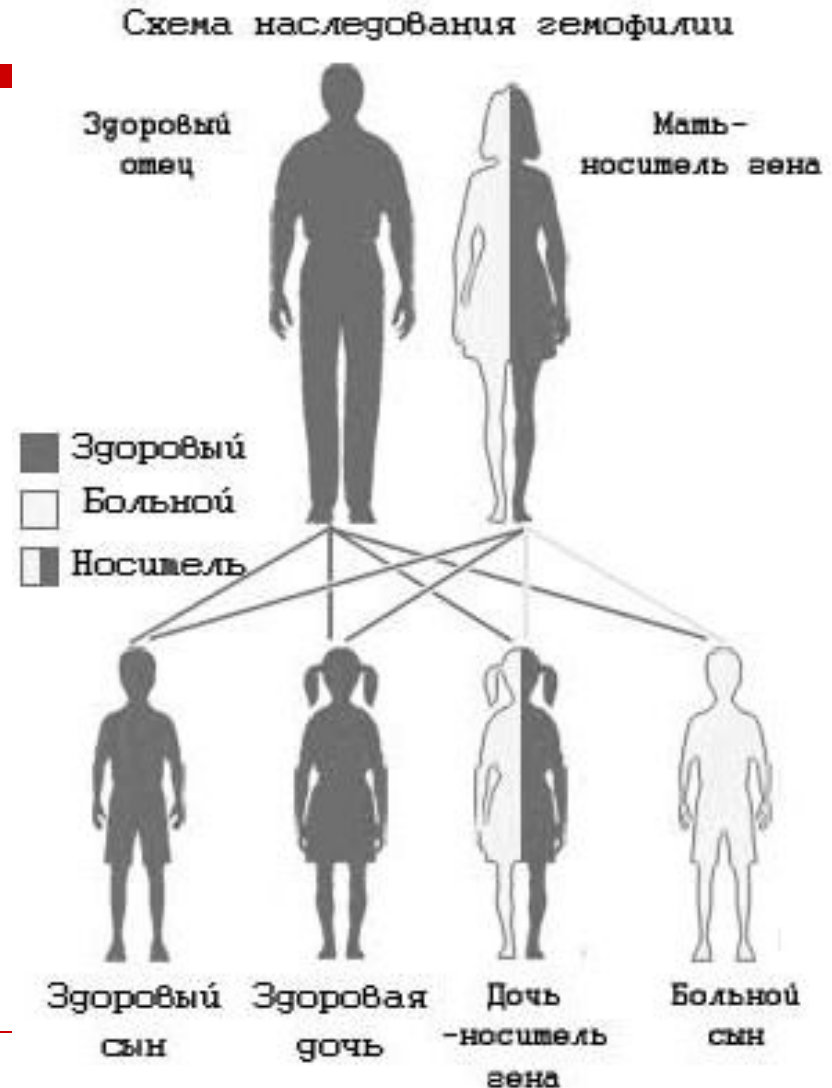
* 50% дочерей – носительницы;

* 50% сыновей – больны

□ От отца, больного гемофилией:

* все сыновья здоровы

* все дочери – носительницы





BASSANO
PHOTO.

VICTORIA QUEEN OF GREAT BRITAIN
EMPERESS OF INDIA

G. F. & CO.
LONDON.

1837—JUBILEE—1887.



Особенности кровотечения при гемофилии

1. Возникает не сразу после травмы (легкие формы)
 2. Выраженность кровотечения неадекватна травме
 3. Продолжительность до нескольких часов и дней
 4. Сгусток образуется, но кровь продолжает течь (просачивается)
 5. Кровотечения в мышцы, суставы, во внутренние органы
 6. Кровотечение м.б. из одного и того же места (кровотечение рецидивирует)
-



Medical-Enc.ru



Гемофилия

□ Диагностика:

- Время свертывания по Ли-Уайту резко увеличено
 - Потребление протромбина – снижено
 - Тромбопластиновое время – увеличено
 - Уровень 8 (или 9) фактора понижен
-

Гемофилия- тяжесть

□ Степень дефицита YIII (IX) фактора

- 0 – 1% - крайне тяжелая форма
 - 1 – 2 % тяжелая форма (70% г.А и 50% г.В)
 - 2 – 5% среднетяжелая форма (15% г.А; 30% г.В)
 - Более 5% - легкая форма (15% г.А; 20% г.В)

 - Активность факторов YIII и IX – в единицах на 1 мл плазмы. 1 ед./мл соответствует 100% фактора в 1 мл нормальной плазмы.
 - Активность **нормальной плазмы** -0,5 – 1,5 ед./мл
 - (50 – 100%)
-

Лечение гемофилии – общие принципы

- Максимально раннее назначение заместительной терапии
 - При выборе **препарата** учитывается:
 - характер, интенсивность и продолжительность кровотечения
 - Концентрация ф. VIII (IX) в препарате
 - Биологический период полужизни ф. VIII в препарате (7-18 часов)
 - Необходимая частота введения ф. VIII (2-3 раза/ сутки)
 - Максимально достижимый уровень ф. VIII при максимальной суточной дозе
-

Препараты при гемофилии

- *Свежеконсервированная кровь* – минимальный эффект; ф. VIII нестабилен. Используется для восстановления ОЦК.
 - *Свежезамороженная плазма* – для лечения легких кровотечений (↑ ф. VIII до 15-20% от нормы)
 - *Криопреципитат* = медленно оттаявшая смесь свежезамороженной плазмы от многих (до 2000) доноров – концентрированный препарат ф. VIII; может ↑ ф. VIII до 100%
 - *Очищенный концентрат ф. VIII* – методы генной инженерии.
-

Препараты для лечения гемофилии



Препараты при гемофилии А, В и болезни Виллебранда

Гемате П – концентрат факторов vIII и vIII:ф В; используется при Г.А

Фактор IX П – при Г.В для профилактики и лечения небольших спонтанных кровотечений

Лиофилизированный концентрат факторов протромбинового комплекса (PPSB) – препарат фф. II, vII, xI, x; для лечения Г. А и В

Концентрат нативной плазмы – содержит ф. IX и витамин К - зависимые факторы свертывания крови

~~*Агемофил В* - ф. IX + ф. X~~

Десмопрессин - ↑ активность ф. vIII

Препараты местного гемостатического действия

- *Берипласт ХС* – 4 флакона (фибриноген, XIII ф., аprotин (ингибитор протеаз); тромбин; кальция хлорид)
 - *Берипласт ХС 0,5мл/3 мл* – комбинированный фибрино - тромбиновый клей
 - *Тахокомб* – пластины (коллаген + тромбин + аprotин)
 - *Геласпон* – губка, содержащая желатин
 - *Гельфоум* – набор губок разных размеров
 - *Спец. лента лейкопластыря, пропитанная феракрилом* – гемостатиком.
-

Профилактика кровотечений у больных гемофилией

- ❑ Своевременная заместительная терапия
 - ❑ Предупреждение травматизма
 - ❑ Введение лекарств per os или в/в
 - ❑ Исключить в/м инъекции (п/к инъекции допустимы объемом до 2 мл)
 - ❑ Введение γ -глобулина под защитой антигемофильного глобулина
 - ❑ Исключить ацетилсалициловую кислоту (заменить на парацетамол –панадол).
 - ❑ Санация зубов, укрепление десен.
-

Диспансерное наблюдение больных гемофилией

- *Осмотры специалистов:* педиатр, стоматолог, гематолог, ЛОР- врач – 1 раз в 3 мес. Ортопед – при гемартрозах и анкилозах.
- *Лаборатория:* анализ крови клинический + время свертывания – 1 раз/3 мес.; коагулограмма – 2 раза/год, анализ мочи – 1 раз в 3 мес., Rg суставов – по показаниям.
- *Реабилитация:* освобождение от уроков физкультуры; ЛФК – обязательно! Освобождение от профилактических прививок. С учета не снимать!

Ортопедическая помощь.

Болезнь Виллебранда

- **Аутосомно наследуемый дефицит или аномальная структура синтезируемого в эндотелии сосудов макромолекулярного компонента фактора 8**
- **Самое распространенное среди наследственных геморрагических заболеваний (до 1% в популяции)**
- ♀ = ♂

Болезнь Виллебранда

- **Ф.В. необходим:**
 - Для адгезии и агрегации тромбоцитов и
 - Для поддержания антигемофильного глобулина
 - **Дефицит ф.В.** → к нарушению **сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза**
 - **Болезнь Виллебранда** напоминает одновременно тромбоцитопатию и гемофилию
-

Болезнь Виллебранда

□ 3 основные типа:

- ↓ количества плазменного ф.В. – наиболее частый
 - Качественный дефект строения молекулы фактора Виллебранда при нормальном или субнормальном его содержании в плазме
 - Глубокий дефицит ф.В. – нет ни в плазме, ни в тромбоцитах. Наиболее тяжелый тип!
-

Болезнь Виллебранда- клиника

- Начало – от 1 года до 5 лет в виде подкожных геморрагий и кровотечений из носа и рта (травмы, хирургические вмешательства; самопроизвольно на фоне ОРВИ)
 - У девушек *Menses* - от недели до месяца
 - Семейный анамнез
 - Носовые кровотечения преобладают над кожным синдромом
 - ↑ длительности кровотечения при *N* времени свертывания крови; нарушение функций тромбоцитов
-

Вопрос:

**□ Характер сыпи
при болезни Верльгофа?**

Благодарю за внимание!

