

Геморрагические диатезы.

Классификация,
этиология, патогенез,
клиника, диагностика,
лечение.

ВОЛОДИЧЕВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА

Главный гематолог Тульской области

Кандидат мед.наук

*"и свертывает
круто и внезапно
... живую кровь"*

В. Шекспир "Гамлет"



СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

комплекс факторов и механизмов,

обеспечивающих *оптимальное агрегатное состояние крови.*



ГЕМОСТАЗ

(греч. *haima* кровь, *stasis* остановка)

**процесс остановки
Кровотечения.**

Гемостаз – это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой- предупреждение и остановку кровотечений путём поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних.

Биологическая роль системы гемостаза

обеспечение оптимальных реологических свойств крови и реализации процесса гемокоагуляции, адгезии, агрегации и активации форменных элементов крови с образованием тромба при повреждении стенок сосудов или сердца. Это предотвращает или уменьшает потерю крови организмом.

КОМПОНЕНТЫ И РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

**СВЁРТЫВАЮЩАЯ
СИСТЕМА**

**ПРОТИВОСВЁРТЫВАЮЩА
Я
СИСТЕМА**

**ФИБРИНОЛИТИЧЕСКА
Я
СИСТЕМА**

- ОПТИМУМ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ**
- ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СТенок СОСУДОВ ИЛИ СЕРДЦА**

Компоненты системы гемостаза:

- Сосудистый компонент. повреждение сосудистой стенки приводит к высвобождению активной тромбопластической субстанции
- Клеточные факторы свёртывания. Тромбоциты участвуют во всех фазах гемостатического процесса. Также выявлены эритроцитарные, лейкоцитарные факторы свёртывания
- Плазменные факторы свёртывания
В плазме крови имеется 13 факторов свёртывания крови

МЕХАНИЗМЫ ВРЕМЕННОГО ГЕМОСТАЗА

1. СОСУДИСТЫЙ ГЕМОСТАЗ

Вазоконстрикция	Проницаемость
— нейрогуморальная	Эластичность
— аксон-рефлекс	Величина электри-
— метаболическая	ческого заряда

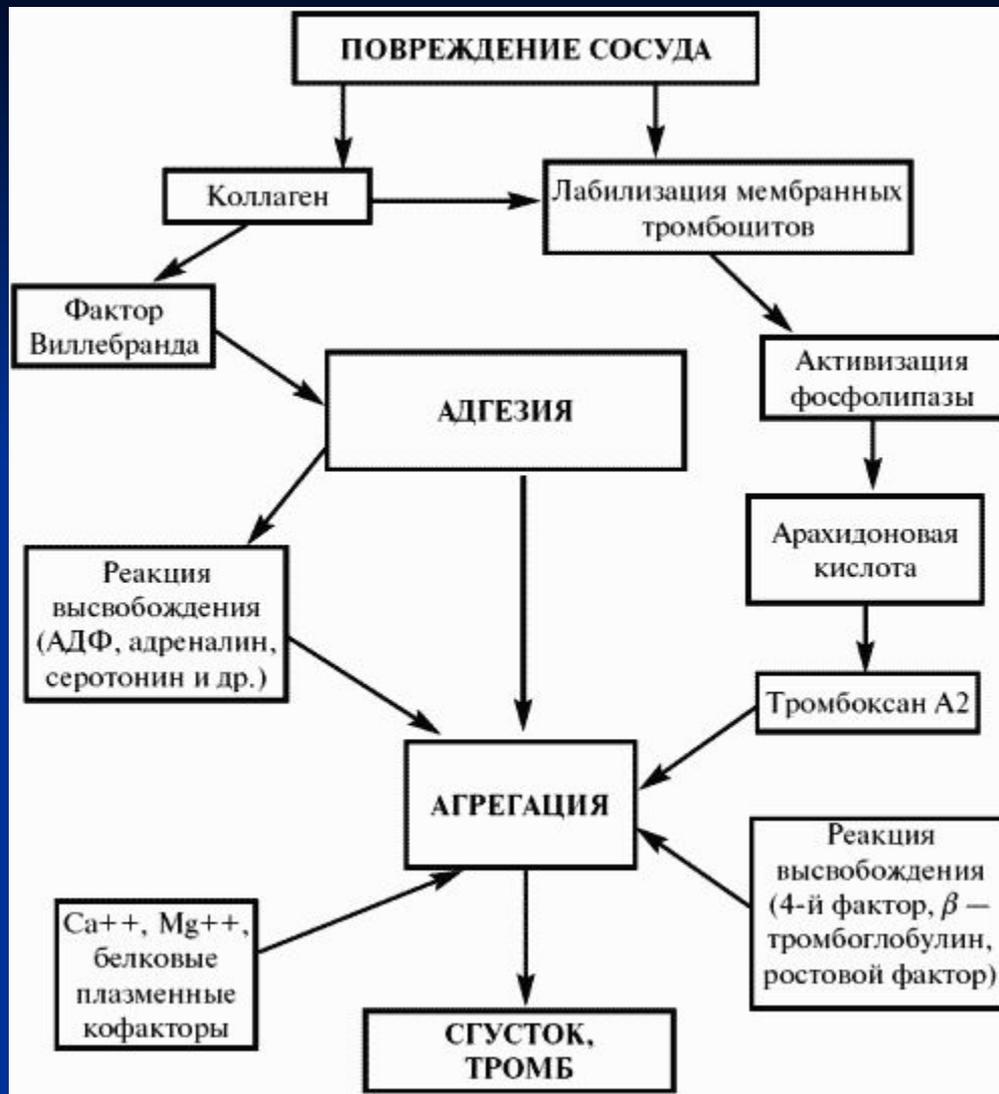
2. ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

- адгезия, агрегация тромбоцитов
- освобождение факторов тромбоцитов

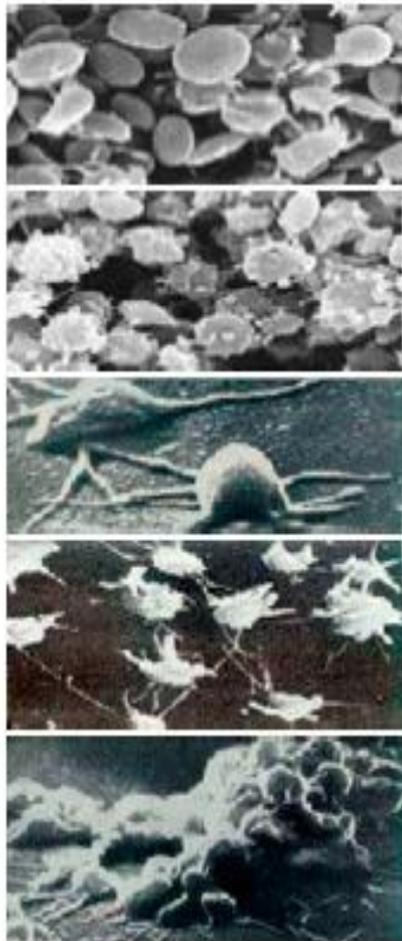
3. КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

- свертывание фибрина

Цифровое обозначение	Наиболее употребительные названия	Время полужизни в циркуляции, ч
I	Фибриноген	100–144
II	Протромбин	72–96
III	Тканевый фактор: тканевый тромбопластин, апопротеин III (в нормальных условиях в плазме не обнаруживается)	
IV	Ионы кальция	
V	Ас-глобулин; проакцелерин; лабильный фактор	15–18
VII	Проконвертин; стабильный фактор	3–5
VIII:C	Антигемофильный глобулин (коагулянтная часть комплекса фактора VIII)	8–12
VIII:ФВ	Фактор Виллебранда (взаимодействующий с тромбоцитами компонент фактора VIII)	24–48
IX	Плазменный компонент тромбопластина (PTC-фактор); фактор Кристмаса	18–24
X	Плазменная протромбиназа; фактор Стюарта-Прауэра	24–60
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (PTA-фактор)	40–70
XII	Контактный фактор; фактор Хагемана	48–52
XIII	Фибринстабилизирующий фактор; фибриназа	100–160



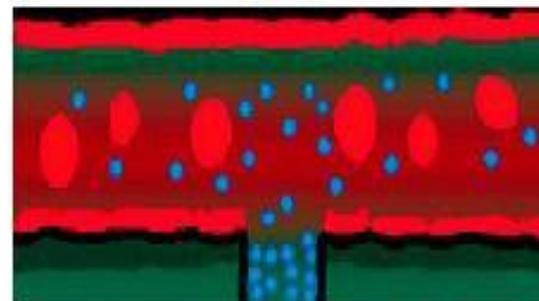
ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ



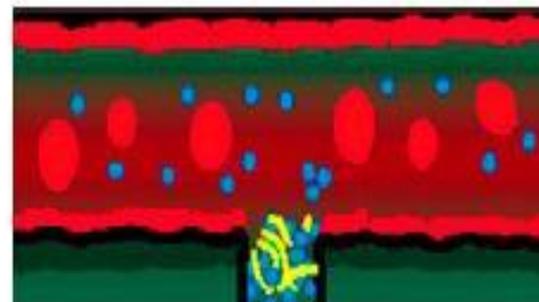
Адгезия
(коллаген - vWF - ТЦ)
~ 3 сек



Агрегация
~10 сек



Белый ТЦ тромб
с фибрином
~5 мин



Внутренний

путь

Внешний

Контактная
поверхность

Тканевой фактор

XII

XI

IX

VIII

VII

нерастворимый
фибрин



Протромбиназа

Протромбин

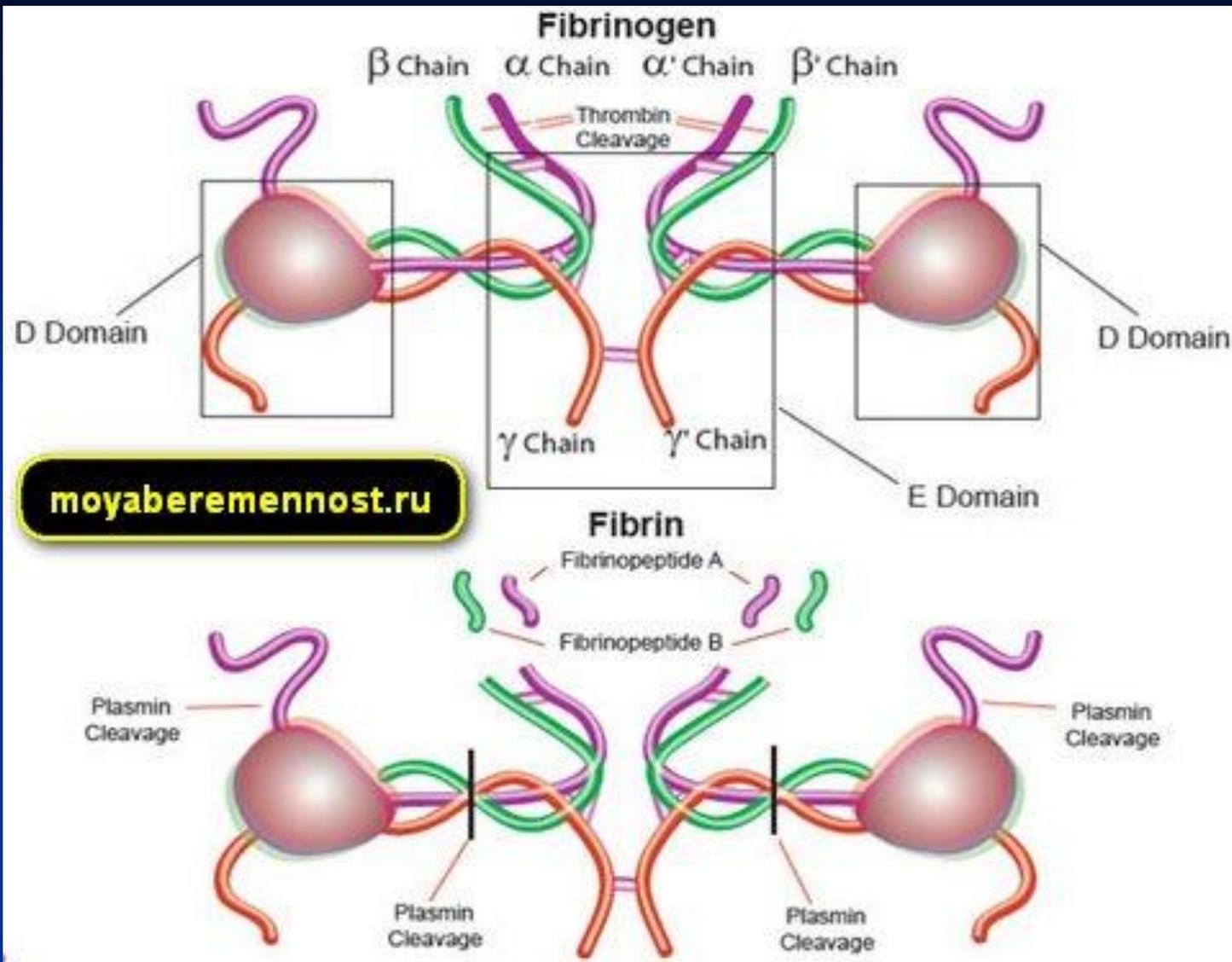
Тромбин

Фибриноген

Фибрин-мономер

Растворимый
фибрин

XIII



АНТИКОАГУЛЯНТЫ

➤ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Натрия цитрат

Гепарин

Кальципарин

Низкомолекулярные
гепарины

Фраксипарин

Дельтепарин

Эноксипарин

➤ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Производные кумарина

Неодикумарин

Варфарин

Аценокумарол

(Синкумар)

Производные индандиона

Фениндион

(Фенилин)

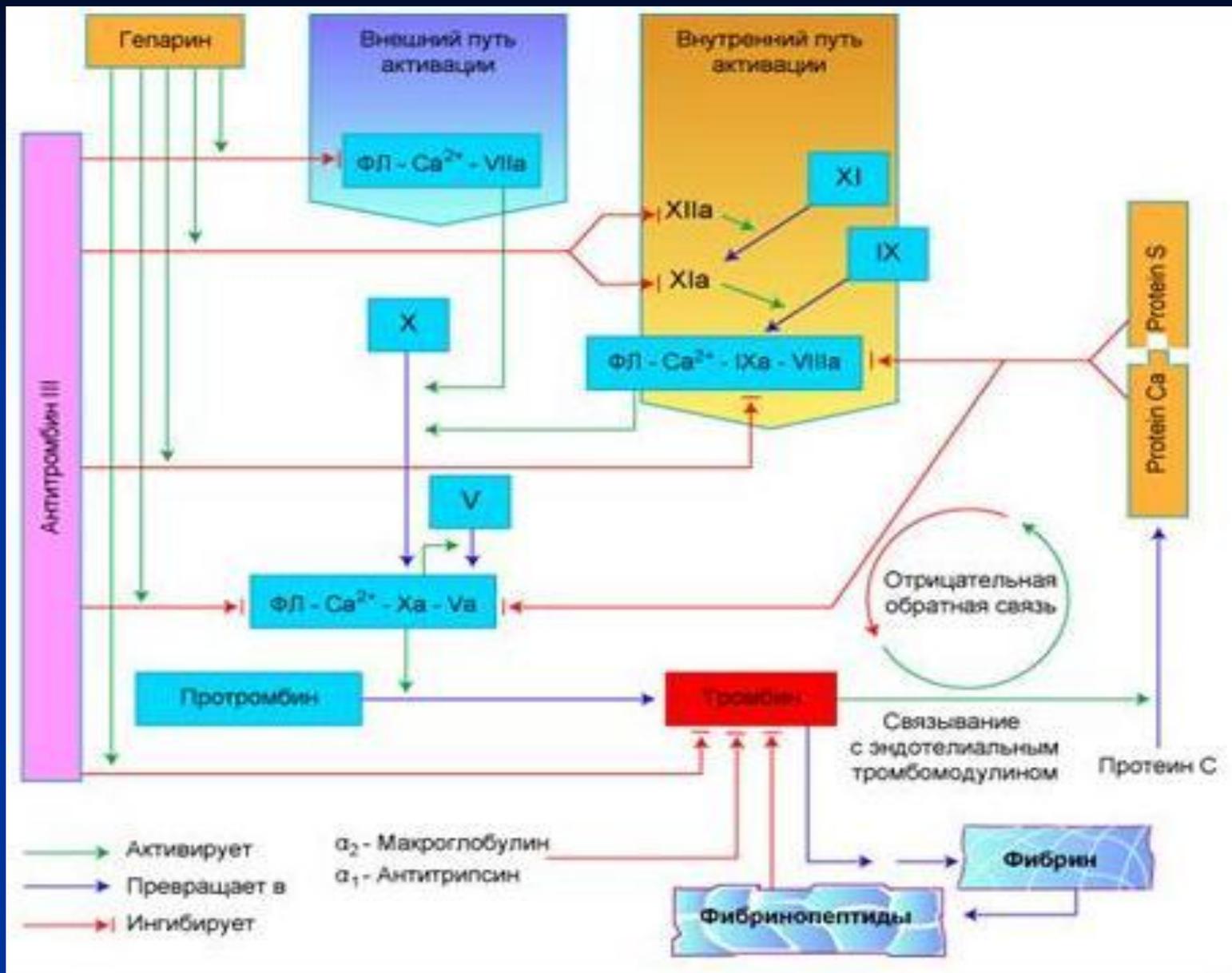
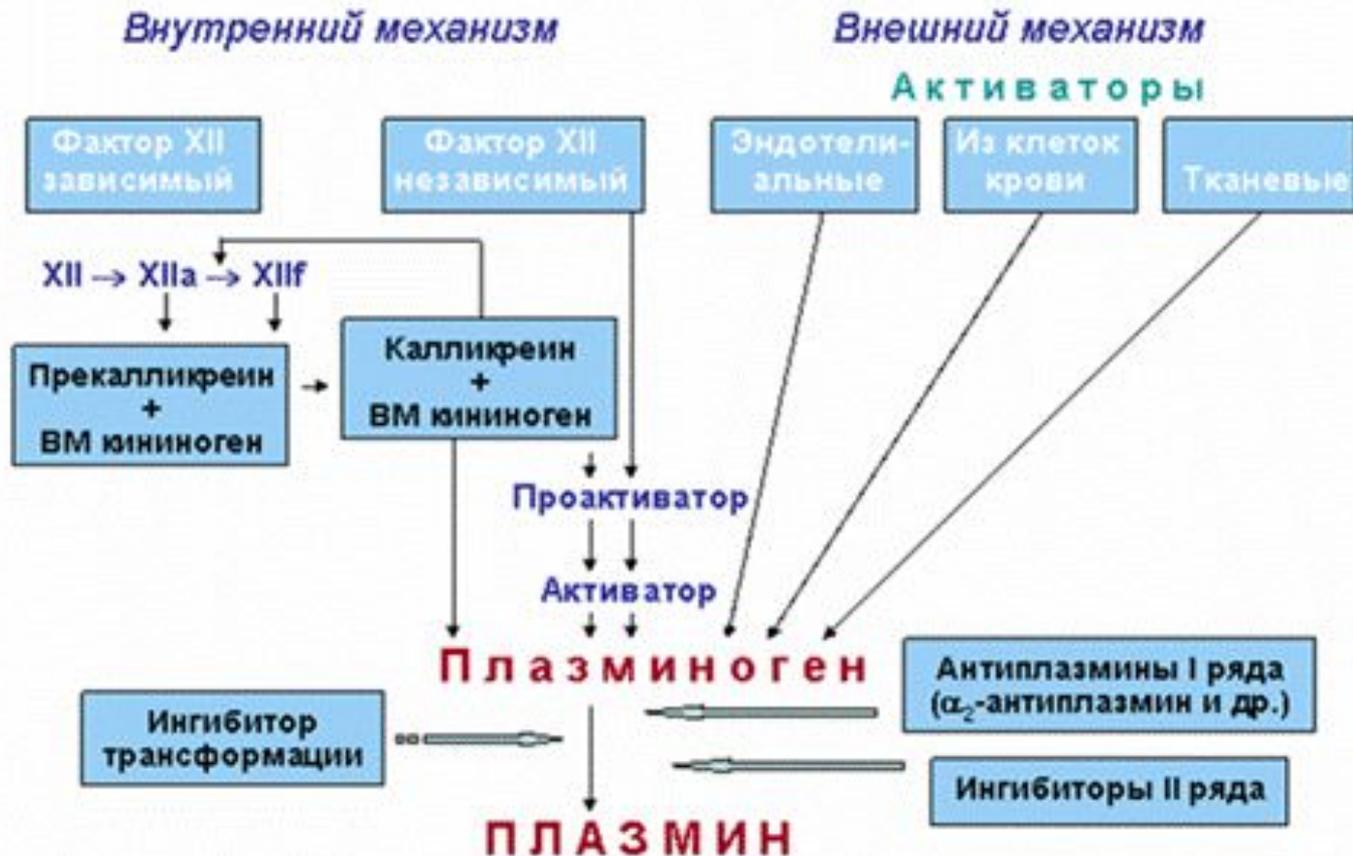


Схема фибринолиза





- **Коагулограмма** (лат. coagulatio свертывание, сгущение + греч, грамма линия, изображение) или **гемостазиограмма** - сложный комплексный анализ.

- **Клинико-функциональные пробы** при исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза (в клинике проводятся редко):
 - **определение ломкости микрососудов с помощью пробы манжеточной компрессии (проба Кончаловского-Румпель-Леёде);**
 - **определение времени кровотечения из микрососудов без дополнительной компрессии (проба Дьюка с проколом уха и др.), либо на фоне венозного стаза (сдавление плеча манжетой до 40 мм.рт.ст. с проколами или надрезами кожи предплечья) – пробы Айви и Борхгревинка и др.**

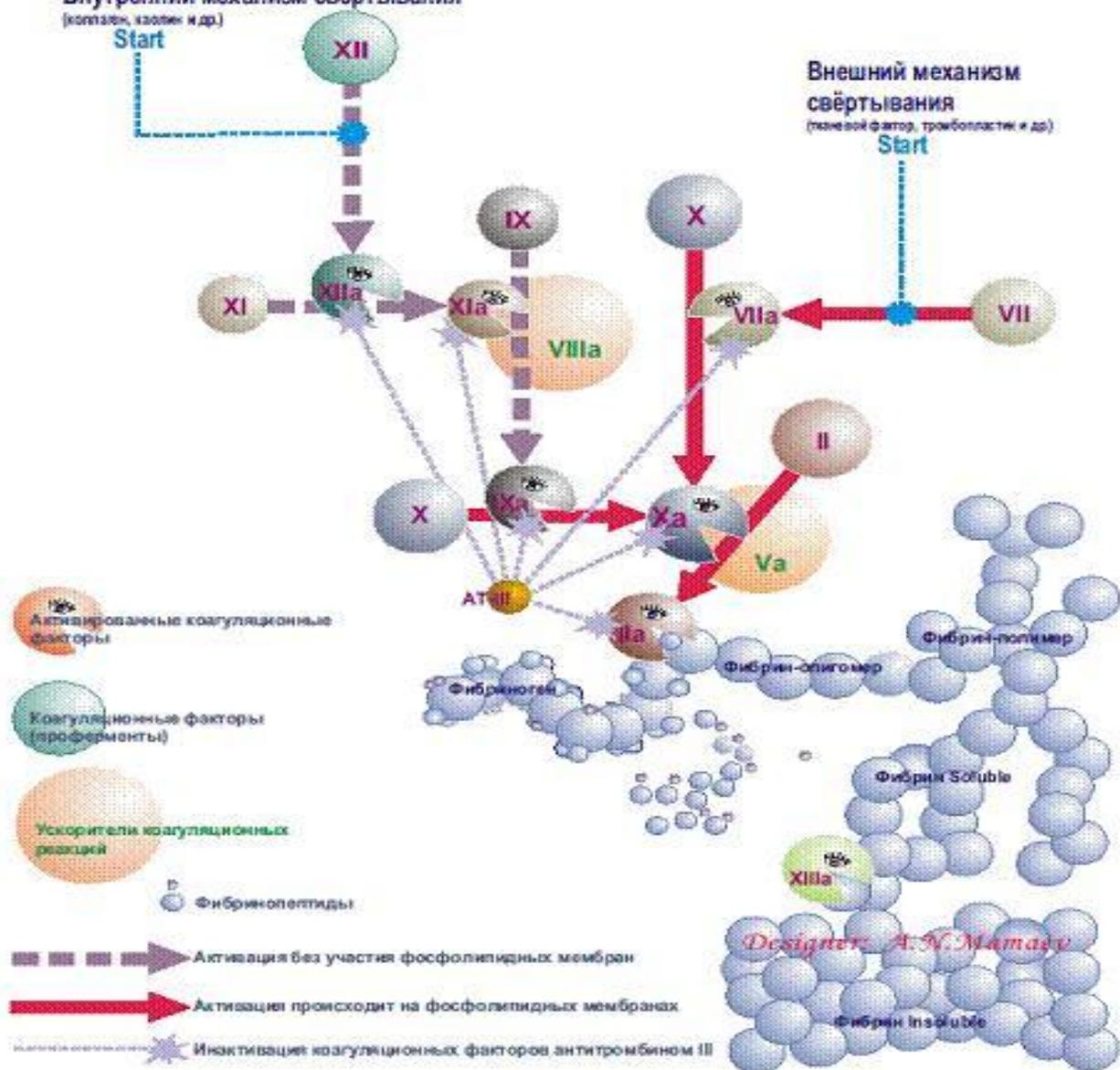
Методы исследования системы гемостаза

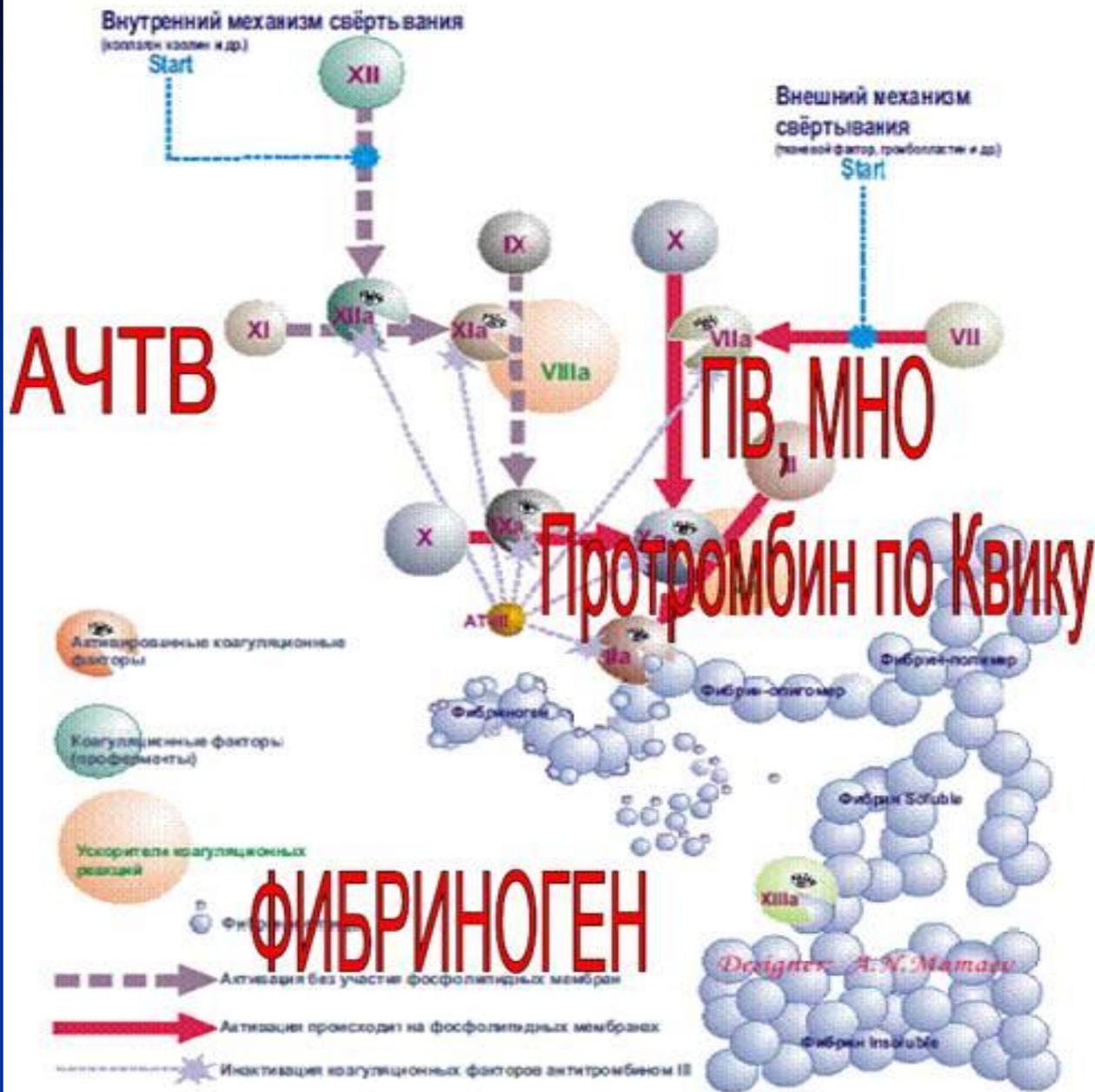
■ Лабораторные методы:

- **измерение числа и функции тромбоцитов** (адгезия, агрегация) путем микроскопии или с использованием гематологических анализаторов (при скрининговых исследованиях) и агрегометров;
- **функциональные коагуляционные, или так называемые клоттинговые** (по оценке времени свертывания мануально или с использованием коагулометров разных конструкций);
- **определение параметров фибринолиза;**
- **иммунологические методы, позволяющие выявить уровень искомого антигена или антител при АФС и др.**
- **амидолитические** (тесты с использованием хромогенных субстратов к тромбину, плазмину, фактору Ха, XIIIa и др., и фотометров с фиксированной длиной волны измерений);
- **выявление генетических аномалий методом ПЦР** (мутации Лейден-резистентности фактора Va к активированному протеину С, гена протромбина G 20210, гена метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

Внутренний механизм свёртывания
(коагулин, калекин и др.)

Внешний механизм свёртывания
(тканевой фактор, тромбоциты и др.)





Код	Наименование	Единицы измерения	Референсные значения
Исследования системы гемостаза			
6.1	АПТВ	сек	28,6-33,6
6.2	Протромбиновое время	сек	9,2-12,2
6.3	ПТИ	%	80-105
6.4	МНО	у.е.	0,9 - 1,5
6.5	Тромбиновое время	сек	18-24
6.6	Фибриноген	г/л	2-4
6.7	РФМК	мг/100 мл	до 4
6.8	XIIa зависимый ф ибринолиз	мин	4-10
6.9	Антитромбин III	%	86-116%
6.10	Плазминоген	%	71-101%
6.11	Волчаночный антикоагулянт (скрининг)	у.е.	0,7-1,19
6.12	Индукцированная агрегация тромбоцитов с универсальным индуктором	сек	8-12 с
6.13	Д-димер	нг/мл	33,5-727,5
6.15	Волчаночный антикоагулянт (подтверждающий тест)	у.е.	<1,2 - норма 1,2-1,5 - слабо присутствуют 1,5-2,0 - умеренно присутствуют >2,0 - строго присутствуют
6.16	Протеин С	%	94-124%

Моделирование путей гемостаза

Внутренний путь:

- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Ориентировочные тесты:

- протромбиновое время (ПТ);
- АЧТВ;
- Тромбиновое время;
- Количественное определение фибриногена

Внешний путь:

- Протромбиновое время (1935 год, Quick).
FV-mw 330 000,
FVII-mw 50 000,
FX-mw 58 800 и FII



Протромбиновый индекс – определяется в присутствии ионов кальция и избытка тканевого тромбопластина

Образование сгустка зависит только от активности протромбинового комплекса (факторов: II, V, VII и X)

Протромбиновая
активность по Квику

Протромбиновый индекс:
соотношение донор /
больной · 100%

0,1 мл
плазмы

+

0,2 мл
ТКС*

—————→

60 с

*- тромбинзкальцевая смесь

МНО (Международное нормализованное отношение), латинская аббревиатура **INR (International Normalized Ratio)** - способ представления результатов протромбинового теста, рекомендованный для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами комитетом экспертов ВОЗ

Для контроля уровня антикоагулянтов ВОЗ разработаны следующие рекомендации:

Клиническое состояние	Рекомендуемое МНО
Профилактика первичного и повторного тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии	2,5 (2,0-3,0)
Предоперационная подготовка: хирургические вмешательства в области бедра	2,0 (2,0-3,0)
Все остальные хирургические вмешательства	2,5 (1,5-2,5)
Лечение тромбоза глубоких вен, легочной тромбоэмболии и профилактика повторного венозного тромбоза.	3,0 (2,0-4,0)
Профилактика артериальной тромбоэмболии, включая пациентов с искусственными клапанами	3,5 (3,0-4,5)

Рекомендуемые уровни гипокоагуляции при приеме варфарина:

- высокий МНО от 2,5 до 3,0;
- средний МНО от 2,0 до 3,0;
- низкий МНО от 1,6 до 2,0.

Интерпретация результатов

Причина удлинения ПВ:

- Введение пероральных антикоагулянтов;
- Заболевания печени;
- Дефицит витамина К;
- ДВС;
- Наследственный дефицит протромбина, ф.VII, X или V.

Укорочение ПВ отмечается при тромбозах

АЧТВ – характеризует внутренний путь гемостаза (1953г.):

- Факторы VIII, IX, XI, XII;
- Прекалликриин (фактор Флетчера)
- Высокомолекулярный кининоген (ф. Фицджеральда)

Тест чувствителен к дефициту всех факторов свертывания крови, кроме VII, к гепарину к специфическим и неспецифическим ингибиторам.

0,1 плазмы + 0,1 эририд/каолин
└──────────────────────────────────┘
3 мин
+ 0,1 Хлористый кальций

Интерпретация результатов

Причина удлинения АЧТВ:

- Дефицит факторов внутреннего пути свертывания;
- Присутствие ингибиторов свертывания;
- Заболевания печени;
- Дефицит витамина К;
- ДВС;
- Введение гепарина.

Укорочение отмечается при тромбозах и ДВС

Тромбиновое время

- Тромбиновое время (ТВ)
- Тест характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, на него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина.

Показания к назначению исследования.

- *Скрининговый тест исследования свертывающей системы крови.*
- *Определение дефицита или дефективности фибриногена.*
- *Оценка состояния пациента при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС-синдроме).*
- *Снижение синтетической функции печени.*
- *Выявление присутствия в крови вторичных антикоагулянтов - продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ).*

Тромбиновое время (продолжение)

УКОРОЧЕНИЕ ТВ:

- гиперфибриногенемия (фибриноген 6,0 г/л и выше);
- начальная (гиперкоагуляционная) фаза острого и подострого ДВС-синдрома.

УДЛИНЕНИЕ ТВ:

- гепаринотерапия обычным гепарином (тест реагирует на сравнительно низкие концентрации антикоагулянта, приблизительно от 0,05 МЕ/мл крови)
- гипофибриногенемия (фибриноген ниже 1,0 г/л) в случаях развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии (стрептокиназа, актилизе и др.). В последнем случае конечный этап свертывания крови ингибируется продуктами деградации фибриногена и фибрина (фрагментами D и D-димеров)
- влияние других ингибиторов полимеризации фибриномера (парапротеины, миеломные белки и др.)
- дефекты при получении крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера)

Фибриноген (Fibrinogen)

- Белок-предшественник фибрина, составляющего основу сгустка при свёртывании крови.
- По международной номенклатуре фибриноген - фактор I (первый) свёртывающей системы плазмы. Фибриноген вырабатывается печенью, откуда поступает в кровь. Период его полужизни - 100 ч. **Превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина является заключительным этапом образования сгустка.**
- Фибрин, образующийся в результате этих процессов и составляющий основу сгустка — это нерастворимый фибрин (фибрин I - insoluble).
- Содержание фибриногена увеличивается при воспалительных процессах, **это чувствительный маркёр воспаления и некроза тканей**, один из белков острой фазы воспаления, основной белок плазмы, влияющий на величину СОЭ (с повышением концентрации фибриногена скорость оседания эритроцитов увеличивается).
- **Рост концентрации фибриногена в плазме даже в пределах референсных значений коррелирует с увеличением риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.**
- Во время беременности происходит физиологическое увеличение содержание фибриногена плазмы (в третьем триместре беременности до 6 г/л).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРИНОГЕНА:

- Патология свёртывания крови.
- Предоперационное обследование.
- Обследование при беременности.
- Сердечно-сосудистая патология.
- Воспалительные процессы.

Фибриноген (продолжение)

Повышение уровня :

- острое воспаление и инфекции (грипп, туберкулёз);
- инсульт (1-е сутки);
- беременность;
- гипотиреоз;
- инфаркт миокарда;
- ожоги;
- амилоидоз;
- злокачественные опухоли;
- приём эстрогенов, оральных контрацептивов.

Понижение уровня:

- ДВС-синдром (внутрисосудистое диссеминированное свертывание);
- афибриногенемия;
- дефицит витаминов С и В12;
- токсикоз беременности;
- эмболия околоплодными водами (у новорожденных);
- змеиные яды;
- хронический миелолейкоз;
- полицитемия;
- приём анаболических гормонов, андрогенов, рыбьего жира, вальпроевой кислоты, антикоагулянтов (стрептокиназа, урокиназа).

Антитромбин III

- Тест может применяться для мониторинга лечения гепарином.
- Длительная гепаринотерапия может приводить к снижению активности АТ в плазме. **Лечение высокими дозами гепарина**, особенно нефракционированным гепарином, приводит к **транзиторному снижению АТ** по механизму потребления, особенно у больных с тяжелой патологией, при критических состояниях, при ДВС-синдроме, сепсисе, злокачественных опухолях.
- У новорожденных уровень АТ составляет около 50 % и достигает уровня взрослых к 6 мес.
- Небольшое снижение АТ наблюдается **в середине менструального цикла**, в пред- и послеродовом периоде, **при токсикозах второй половины беременности, в послеоперационном периоде**. Эти сдвиги более выражены у пациентов с группой крови А (II), а также у пожилых.

Антитромбин III (продолжение)

- **СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ (активности) АТ:**
 - врожденный (наследственный) дефицит или аномалии АТ (снижение активности или чувствительности к гепарину);
 - заболевания печени (опухоли, цирроз, алкогольный гепатит);
 - нефротический синдром (протеинурия свыше 5 г/л);
 - карцинома легких;
 - ДВС-синдром;
 - множественные травмы, тяжелые роды, поздние гестозы;
 - прием эстрогенов (пероральных контрацептивов), кортикостероидов;
 - лечение L-аспарагиназой.
- **УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ (активности) АТ:**
 - во время менструации;
 - острый вирусный гепатит, холестаза;
 - прием анаболических стероидов;
 - лечение пероральными (непрямыми) антикоагулянтами

- **D-димеры** – специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием пламина и некоторых неспецифических фибринолитиков.
- **Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина.** Этот тест **позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков.**
- Определение D-димеров проводится **иммуноферментным методом** с использованием моноклональных антител, **иммунодиффузии, методом турбидиметрии, латекс-агглютинации.**
- Во всех методах исследования используются моноклональные антитела к эпитопам на D-димере, которые образуются при расщеплении нерастворимого фибрина пламином. Этих эпитопов нет на фибриногене и растворимых фибрин-мономерных комплексах (РФМК), поэтому *D-димеры – показатель того, что в процессе фибринолиза расщепляется именно фибрин, а не фибриноген или фибрин-мономеры.* Поскольку эти антитела не взаимодействуют с фибриногеном, **исследования могут проводиться как в плазме, так и в сыворотке.**
- На определение D-димеров практически не оказывает влияние техника взятия крови, примесь тромбоцитов, не требуется использования ингибиторов для подавления других факторов.

ПОВЫШЕНИЕ уровня D-димеров в крови определяется при:

- возникновении венозных тромбозов,
- атеротромбозе,
- тромбоемболии легочной артерии,
- ДВС-синдроме,
- после операций, особенно при большом операционном поле и других состояниях с повышенным образованием фибрина.

D-димеры достаточно долго циркулируют в крови, время их полувыведения составляет более 24 ч, повышение D-димеров может персистировать в течении нескольких недель после острого тромбоза.

На содержание D-димеров **влияют такие факторы**, как:

- величина тромба,
- время от начала клинических проявлений до назначения антикоагулянтной терапии,
- прием антикоагулянтов, на фоне которых уровень D-димеров постоянно снижается.

Поэтому более важной для исключения диагноза тромбоза является **Отрицательная диагностическая значимость теста**. Причем для разных методов определения D- димеров отрицательная **Диагностическая значимость колеблется от 78 до 100%**, она выше у **Более чувствительных методов**, что характерно для **ИФА диагностики**.

D-димер



Ориентировочная схема обследования при определении причин кровоточивости

Основной метод	Патология
Время кровотечения по Айви	Более 10-12 мин
Количество тромбоцитов в крови	Менее $80-100 \cdot 10^9/\text{л}$
Оценка агрегационной функции тромбоцитов с использованием таких индукторов, как АДФ, адреналин и коллаген	Гипоагрегация
АПТВ	Гипокоагуляция
ПТ	Гипокоагуляция
Концентрация фибриногена	Менее 1,0 г/л
Дополнительные методы, в случае наличия увеличения времени кровотечения и гипокоагуляции по АПТВ	
Фактор Виллехранда	Менее 55% активности
Факторы VIII и IX	Менее 40% активности



Норма: время R, K, MA, угол α — нормальные значения



Наличие свободного гепарина в крови:
время R, K удлинены, MA, угол α снижены



Тромбоцитопения/тромбоцитопатия, лечение антиагрегантами: время R — норма, время K удлинено, MA снижена



Гиперфибринолиз, лечение тромболитиками:
время R — норма, MA — постоянное снижение,
Ly30>7,5%; CLI30<97,5%; Ly60>15%; CLI60<85%



Гиперкоагуляция: время R, K — укорочение,
MA, угол α — увеличение



ДВС-синдром:
Стадия 1 — гиперкоагуляция со вторичным гиперфибринолизом



Стадия 2 — гипокоагуляция

**ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

**Тромботический
синдром
(тромбофилия)**

**Геморрагический
синдром**

**Тромбогеморрагический
синдром.
Синдром ДВСК**

Тромботический синдром

(син.: тромбофилии; от греч. trombos - ком, сгусток, phileo - люблю)

*** патологическое состояние**
характеризуется чрезмерной коагуляцией
белков крови и тромбообразованием,
что ведёт к ишемии тканей и органов.

ПРИЧИНЫ ТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Повреждение стенок
сосудов и сердца

Патология ФЭК

Патология факторов
системы гемостаза

П Р И М Е Р Ы:

- ✓ травма
- ✓ васкулиты
- ✓ ангиопатии
- ✓ атеро- и
артериосклероз
- ✓ ...

- ✓ тромбоцитозы
- ✓ тромбоцитопатии
- ✓ эритремии
- ✓ чрезмерный гемолиз
эритроцитов
- ✓ ...

- ✓ доминирование
эффектов
прокоагулянтов
и проагрегантов
- ✓ недостаточность
эффектов
антикоагулянтов
и фибринолитиков
- ✓ ...

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Чрезмерная активация прокоагулянтов и проагрегантов

Увеличение концентрации прокоагулянтов и проагрегантов в крови

Снижение содержания и/или активности антикоагулянтов и антиагрегантов

Уменьшение уровня и/или подавление активности фибринолитиков

ПРИЧИНЫ:

- ✓ гиперлипидемия
- ✓ ↑ антифосфолипидных антител (Ig, G, IgM)
- ✓ травма тканей
- ✓ ожоги
- ✓ шок
- ✓ сепсис
- ✓ ...

- ✓ гиперкатехоламинемия
- ✓ гиперкортицизм
- ✓ атеро- и артериосклероз
- ✓ септицемия

- ✓ дефицит антитромбина III
- ✓ гиперлипидемия
- ✓ дефицит протеинов C и S

- ✓ дефицит тканевого активатора плазминогена
- ✓ избыток антиплазминов
- ✓ дефицит фактора XII

ПОСЛЕДСТВИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ТРОМБОЗ

**НАРУШЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ, РЕГИОНАРНОЙ
И МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ**

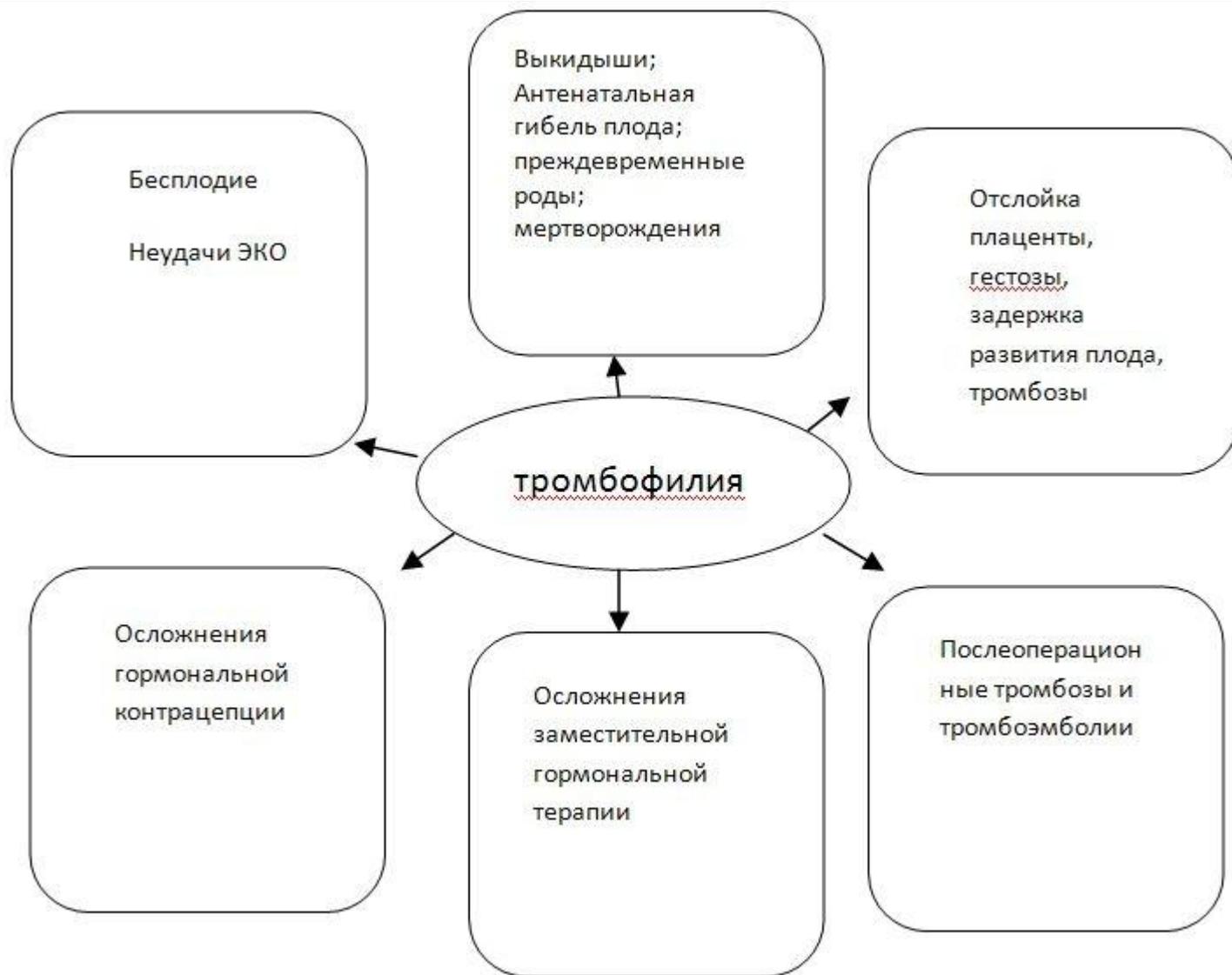
**ГИПОКСИЯ
ТКАНЕЙ**

ДИСТРОФИИ

**ГИПОТРОФИЯ
И
ГИПОПЛАЗИЯ
ТКАНЕВЫХ И
КЛЕТОЧНЫХ
СТРУКТУР**

**ТРОМБО-
ЭМБОЛИЯ**

**ИНФАРКТ
ТКАНЕЙ**



Синдром геморрагического диатеза

- Геморрагический диатез - это синдром, основными клиническими признаками которого являются повышенная кровоточивость, склонность к повторным кровотечениям и кровоизлияниям, самопроизвольным или после незначительных травм.
- Геморрагии возникают при нарушении системы гемостаза

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ БЕЛКОВ КРОВИ И ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Дефекты
сосудистой стенки

Васкулиты

Геморрагические
(б. Шенлейна-
Геноха =
капилляроток-
сикоз)

Инфекционные

Нарушения
структуры стенок
сосудов
(гиповитаминозы,
тромбоцитопатии)

Уменьшение
толщины стенок
микрососудов
(телеангиоэктазия)

Дефицит и/или дефекты
факторов системы
гемостаза

Недостаток
факторов
свёртывающей
системы крови
(печеночная
недостаточность,
аутоантитела,
денатурация
факторов)

Избыток факторов
и/или эффектов
антикоагулянтов и
фибринолитиков
(передозировка
препаратов
плазмина,
яды змей)

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ БЕЛКОВ КРОВИ И ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Снижение содержания в крови прокоагулянтов

Недостаточное образование активированных прокоагулянтов

Повышение содержания и/или избыточная активация антикоагулянтов

Увеличение содержания и/или чрезмерное повышение активности фибринолитиков

ПРИЧИНЫ:

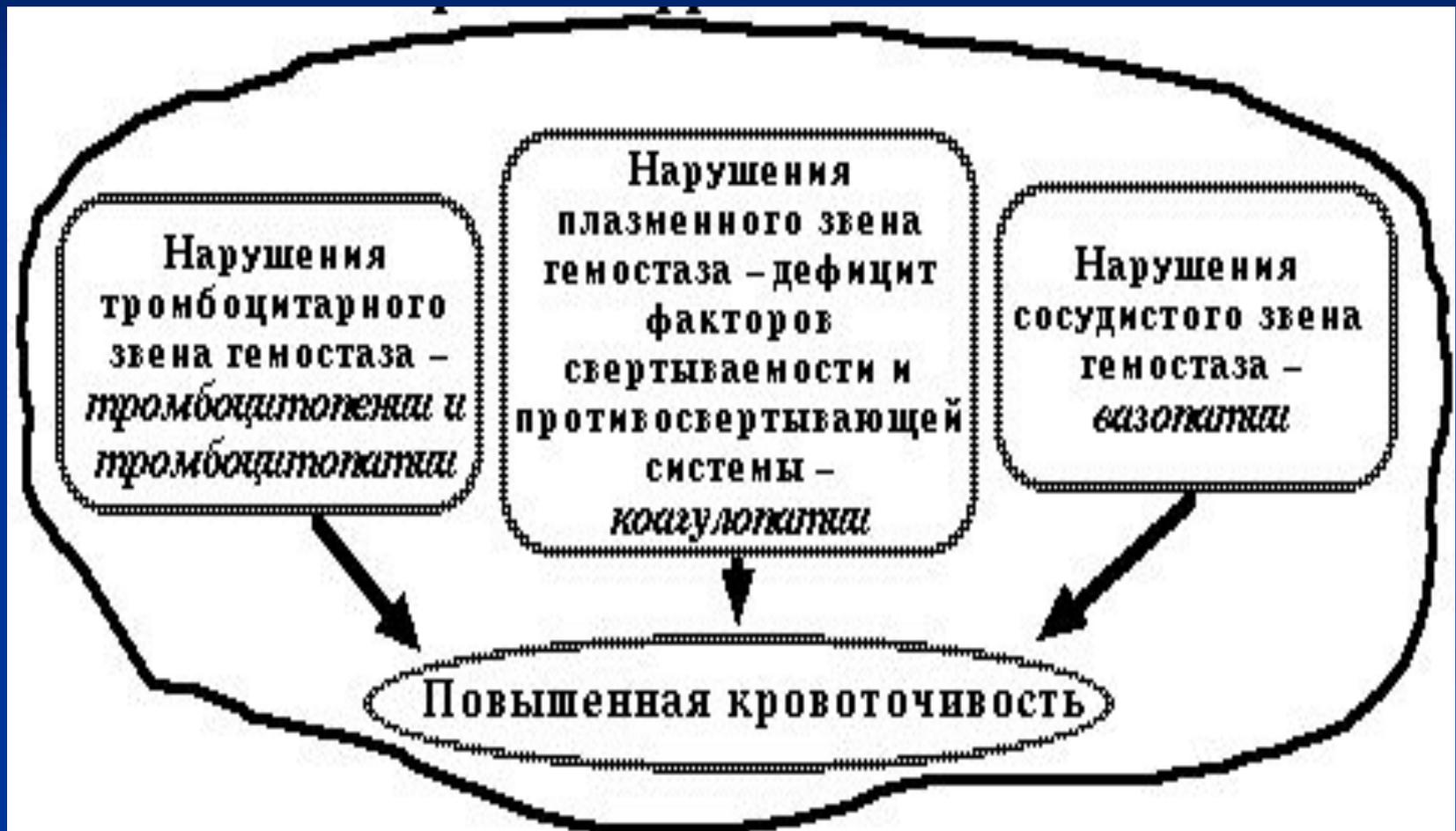
- ✓ печеночная недостаточность
- ✓ гиповитаминоз К
- ✓ аутоантитела к прокоагулянтам
- ✓ ...

- ✓ печеночная недостаточность
- ✓ тромбоцитопении
- ✓ тромбоцитопатии
- ✓ сепсис (↓ активации Ф.ХII)
- ✓ ...

- ✓ ↑ уровня гепарина крови
- ✓ ↑ активности антитромбопластинов
- ✓ дефицит протеинов С и S
- ✓ дефицит антитромбина III
- ✓ ...

- ✓ дефицит ингибитора α_2 -плазмина
- ✓ избыток тканевых активаторов плазминогена
- ✓ передозировка фибринолитиков
- ✓ парапротеинемии
- ✓ ...

Можно выделить три основных пути патогенеза геморрагического диатеза (см. схему)



Первый путь - нарушение тромбоцитарного звена гемостаза - уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопении) или нарушение их функционального состояния (тромбоцитопатии). Чаще всего в клинической практике встречается тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа).

Второй путь - нарушение плазменного звена патогенеза вследствие дефицита факторов свертываемости или противосвертывающей системы - коагулопатии. Типичным представителем этой группы является гемофилия.

Третий путь - нарушения сосудистой стенки - вазопатии; геморрагический васкулит.

Классификация.

1. Нарушение сосудистой системы:

- Геморрагический васкулит
- Болезнь Рандю-Ослера.

2. Нарушение мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы

- Тромбоцитопении (ИТП, симптоматические)
- Тромбоцитопатии

3. Коагулопатии:

- Гемофилия А,В,С
- Гипоконвертинемия, недостаток факторов V,III,X,XIII

Клинические типы кровоточивости

- В основе клинических проявлений геморрагического диатеза лежит геморрагический синдром. Тщательно собранный анамнез и объективное исследование позволяют выявить тип кровоточивости, что имеет большое значение для дифференциального диагноза геморрагического диатеза. Выделяют пять клинических типов кровоточивости.

ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

- Капиллярный, или микроциркуляторный (петехиально-синячковый)
- Гематомный
- Смешанный капиллярно-гематомный
- Васкулитно-пурпурный
- Ангиоматозный

- Для гематомного типа характерны следующие признаки:
- - массивные, глубокие, напряженные и болезненные кровоизлияния в крупные суставы, мышцы, под апоневрозы и фасции, в подкожную и забрюшинную клетчатку;
- - профузные спонтанные посттравматические или послеоперационные кровотечения, в том числе из внутренних органов (желудочно-кишечные, почечные), которые нередко возникают не сразу после операции или травмы, а через несколько часов.
- Петехиально-пятнистый (синячковый) тип характеризуется:
- - поверхностными кровоизлияниями в кожу, они не напряжены, безболезненны, не сдавливают и не разрушают окружающие ткани;
- - кровоподтеками (синяками) на коже, которые больше петехий по размерам, но также не напряжены и безболезненны; петехии и синячки возникают спонтанно или при малейшей травматизации.
- - десневые, носовые и маточные кровотечения.

Капиллярный тип



Характеризуется петехиальными высыпаниями, синяками и экхимозами на кожных покровах и слизистых оболочках. Часто сочетается с повышенной кровоточивостью слизистых Оболочек (носовые кровотечения, меноррагии).

Возможно развитие тяжёлых кровоизлияний в головной мозг. Этот тип кровоточивости характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий, болезни *фон Виллебранда*, недостаточности факторов протромбинового комплекса (VII, X, V и II), некоторых вариантов гипо- и дисфибриногенемий, умеренной передозировки антикоагулянтов. При наследственных тромбоцитопатиях обычно отмечают синячковый тип кровоточивости, петехиальная сыпь не характерна.

Гематомный тип



Характеризуется болезненными, напряжёнными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшину и забрюшинное пространство. Гематомы могут привести к сдавлению нервов, разрушению хрящей и костной ткани, нарушению функций опорно-двигательного аппарата.

Иногда развиваются почечные и желудочно-кишечные кровотечения. Характерны длительные кровотечения при порезах, ранениях, после удаления зубов и хирургических вмешательств, часто приводящие к развитию анемии. *Примеры: гемофилии А и В, выраженная недостаточность фактора VII, приобретённые коагулопатии, сопровождающиеся появлением в крови ингибиторов факторов VIII, IX, VIII+V, и при передозировке антикоагулянтов, а также при наследственной тромбоцитопатии с отсутствием пластиночного фактора 3.*

- **Смешанный капиллярно-гематомный тип кровоточивости.** Характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами. Наблюдаются при наследственных (выраженная недостаточность факторов VII и XIII, тяжёлая форма болезни *фон Виллебранда*) и приобретённых (острые ДВС-синдромы, значительная передозировка прямых и непрямых антикоагулянтов) нарушениях.
- **Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости.** Проявляется геморрагическими или эритематозными (на воспалительной основе) высыпаниями, возможно развитие нефрита и кишечных кровотечений; наблюдаются при инфекционных и иммунных васкулитах.
- **Ангиоматозный тип кровоточивости.** Характеризуется повторными, строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии кровотечениями. Наблюдаются при телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах.

- Для смешанного, синячково-гематомного типа, характерны:
- - петехиальные высыпания и синячки, которые возникают раньше гематом;
- - гематомы в забрюшинной и подкожной клетчатке, как правило, немногочисленные, но больших размеров, практически отсутствуют кровоизлияния в суставы и их деформация.
- Васкулитно-пурпурный тип характеризуется:
- - геморрагическими высыпаниями на коже, чаще всего симметричными; элементы сыпи ограничены, слегка приподняты над кожей, их появлению нередко предшествуют волдыри или пузырьки, которые затем пропитываются кровью; геморрагические элементы могут сливаться, эпидермис над ними некротизируется с образованием корочки; после исчезновения сыпи остаются очаги пигментации кожи;
- - кровотечениями из внутренних органов - желудочно-кишечными, почечными.
- Ангиоматозный тип характеризуется:
- - упорными и повторяющимися кровотечениями одной-двух, реже больше локализаций (например, носовые, легочные);
- - отсутствием спонтанных и посттравматических кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку.

Методы диагностики:

- Наличие клиники (геморрагический синдром);
- Анамнез (составление родословной);
- Лабораторный анализ

Гемофилия

относится к коагулопатиям с

непосредственным нарушением

гемостаза, для которых характерна

изолированная непостоянность одного

какого - либо фактора свертывания

крови.



Гемофилия А,В,С.

Гемофилия – врождённая коагулопатия, характеризующаяся дефицитом факторов:

- VIII (гемофилия А)
- IX (гемофилия В, болезнь Кристмаса)
- XI (гемофилия С).

Виды гемофилий

1. Гемофилия А /классическая гемофилия/

обусловлена дефицитом фактора VIII антигемофильного глобулина (АГГ)

составляет 70 - 80 % от всех случаев заболевания

- Антигемофильный фактор VIII (Factor VIII)
- МВ 270,000 - 340,000
- синтезируется эндотелиальными клетками печени
- VIII: ассоциирован в плазме с фактором Виллебранда
- FVIII- внутренний путь
- нормальная концентрация около 0.5 мкг/мл

2. Гемофилия В /болезнь Кристмаса, рождественская болезнь/

связана с дефицитом фактора IX.

составляет 6 -13% от всех случаев заболевания

- Фактор IX (фактор Кристмаса)
- МВ 72,000
- синтезируется в печени
- термически лабилен и стабилен при хранении
- витамин К-зависимый
- нормальная концентрация - 3 мкг/мл

3. Гемофилия С (Б-нь Розенталя)
связана с дефицитом XI фактора.

Ген гемофилии С фиксируется на U хромосоме, заболевание аутосомное, болеют девочки и мальчики, встречается в гетеро- и гомозиготной формах. Гомозиготная форма протекает тяжело.

- ❖ Частота гемофилии в различных странах колеблется от 6,6 до 18 на 100 000 жителей мужского пола.
- ❖ Гены регулирующие синтез факторов VIII и IX, локализируются в X - хромосоме
- ❖ Ген, обуславливающего биосинтез антигемофильного фактора рецессивен.
- ❖ Кондукторы заболевания женщины, имеющие вторую нормальную X - хромосому, как правило, не страдают кровоточивостью, так как активность патологической хромосомы замаскирована доминантными генами, находящимися в здоровой хромосоме.
- ❖ Однако активность фактора VIII у женщин кондукторов снижена наполовину по сравнению с нормой, и у них может наблюдаться кровоточивость во время родов, при операциях, травмах.
- ❖ У женщин гомозигот возникает неприкрытая гемофилия в тяжелой форме. Причиной гемофилии могут быть количественные и качественные изменения факторов свертывания крови
- ❖ У мужчин же это заболевание проявляется, т.к. в пораженной хромосоме нет генов, обуславливающих биосинтез факторов VIII и IX, так же как и в U хромосоме.

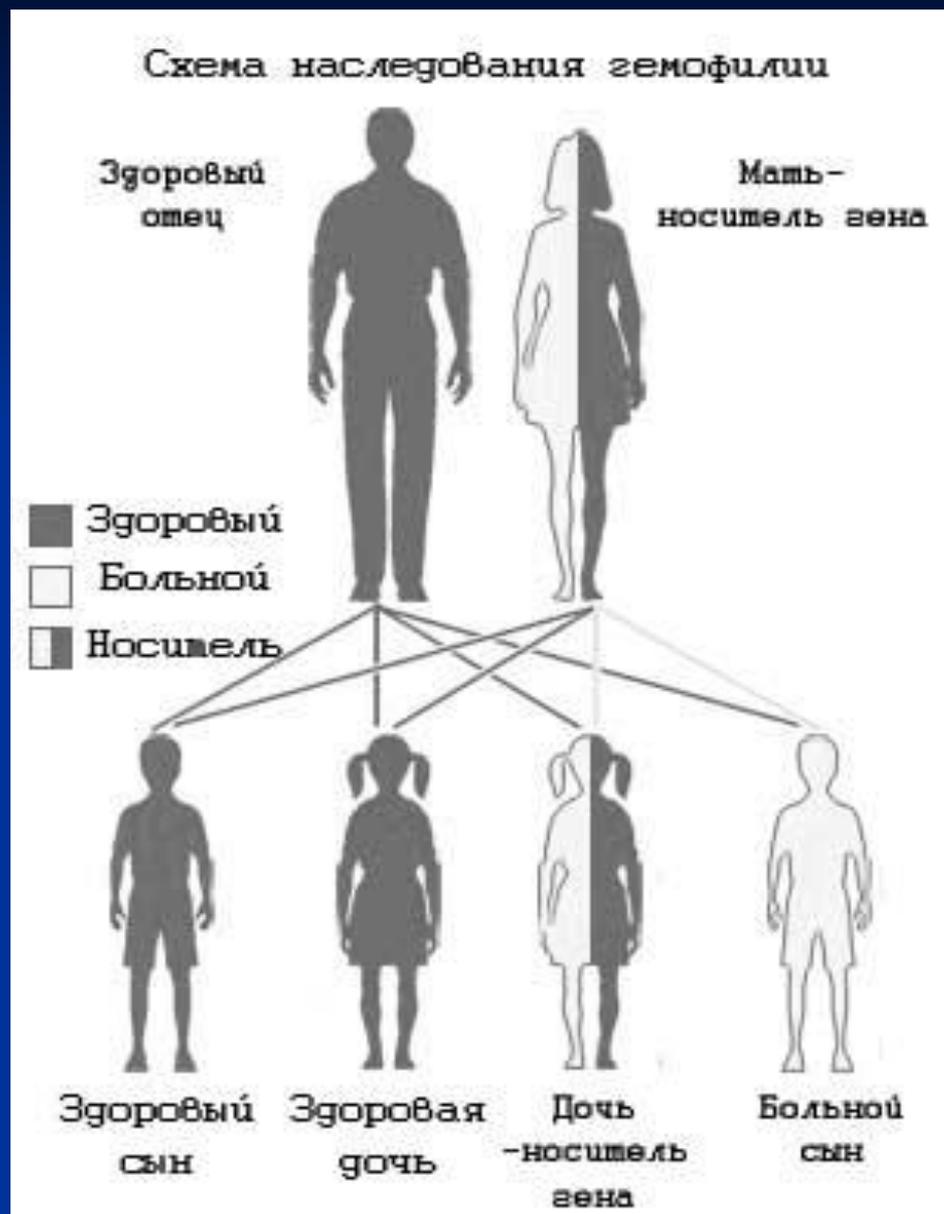
История гемофилии уходит корнями в далекое прошлое



Первое упоминание о
гемофилии содержится в
Вавилонском Талмуде
(1500 лет назад)

Термин - гемофилия
появился в 1823 году

Схема наследования гемофилии



жен.

муж.

P

$\frac{H}{X} \frac{h}{X}$

$\frac{H}{X} Y$

F₁

$\frac{H}{X} \frac{H}{X}$,

$\frac{H}{X} \frac{h}{X}$,

$\frac{H}{X} Y$,

$\frac{h}{X} Y$

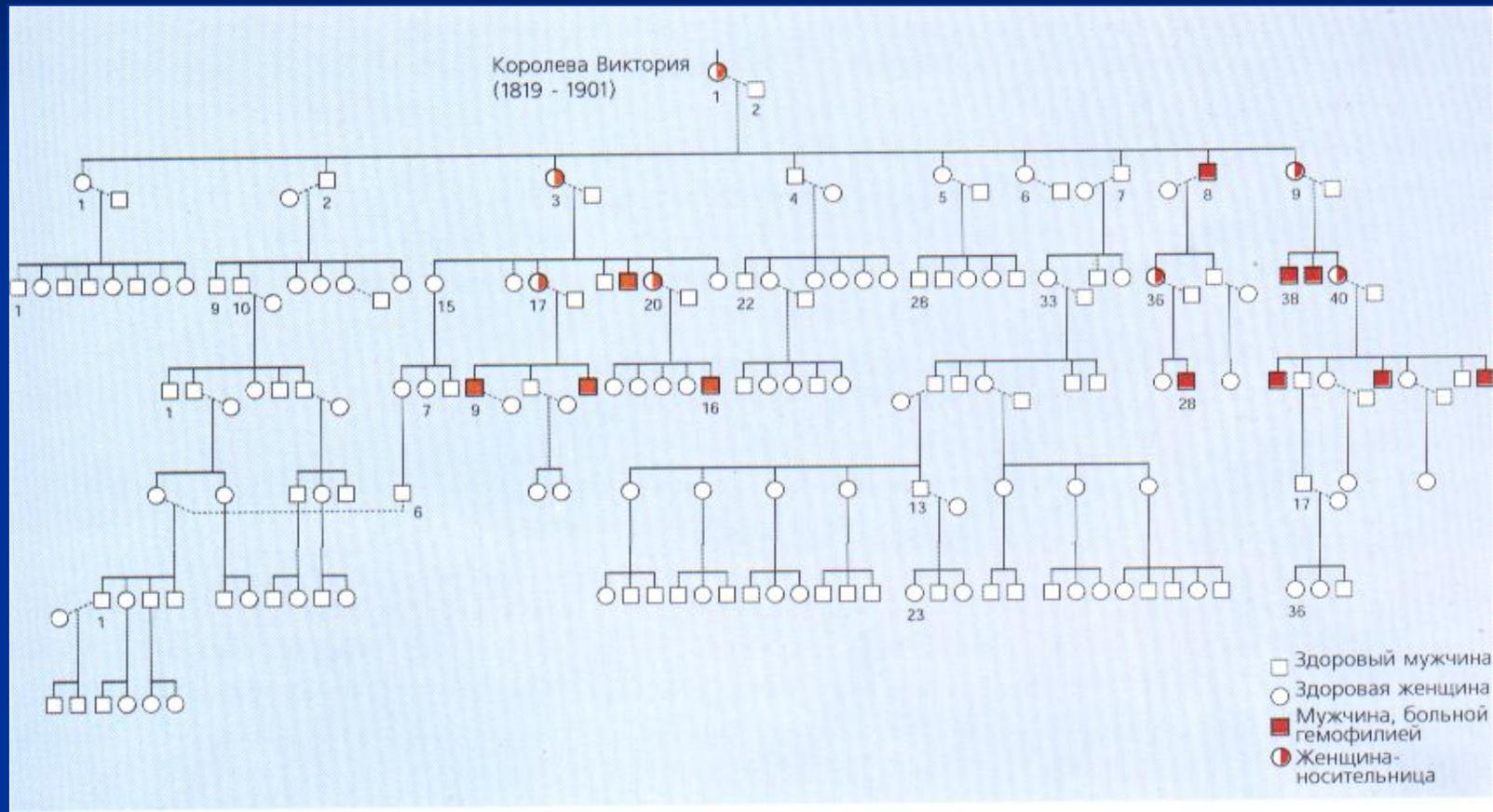
здор.

носит.

здор.

БОЛЬНОЙ

Наследование гемофилии в европейских королевских семьях





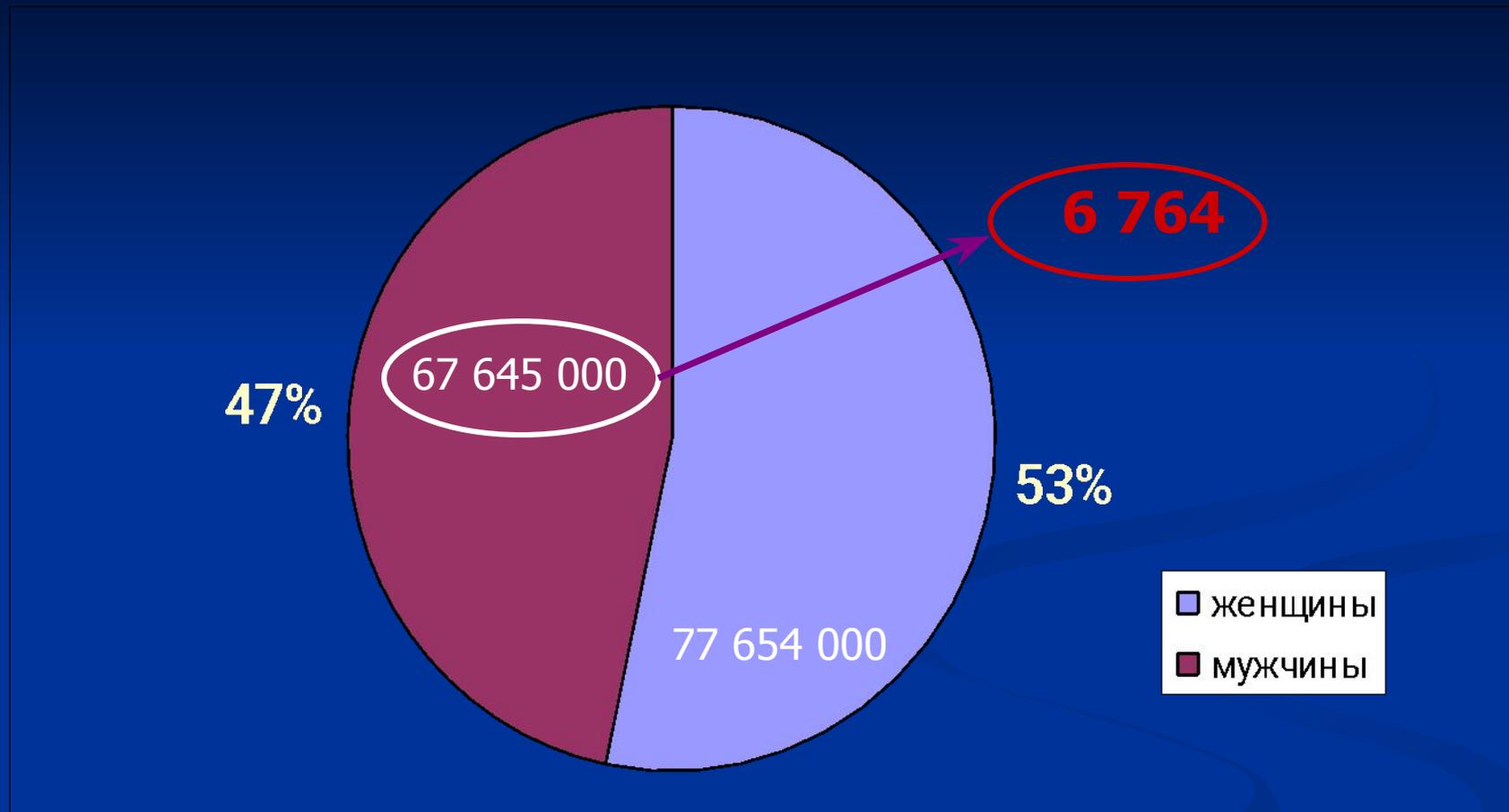
Императрица Александра Федоровна и цесаревич Алексей. У Алексея была наследственная гемофилия, которой страдали мужчины в роду его матери. 1913 г.



Потомки королевы Виктории страдали гемофилией. Считается, что болезнь была передана династии Викторией (1819-1901), которая произвела на свет девятерых детей.



Население России и расчетное количество больных гемофилией



В стране проживает **145 миллионов 290 тысяч человек**

Формы гемофилий

- 1. Наследственная* — является следствием наследуемого дефекта хромосомы.
- 2. Спонтанная* - является следствием вновь возникшей мутации.

В настоящее время известно, что мутации при сперматогенезе в 30 раз выше, чем при овогенезе. Поэтому мутация генов в X - хромосоме может с большей вероятностью первоначально произойти в организме отца, нежели матери.

Классификация гемофилии по тяжести кровотечения

Тяжесть кровотечения строго коррелирует со степенью дефицита фактора VIII или IX в плазме больного

а/ крайне тяжелая форма - с уровнем фактора VIII или IX в плазме 0-1%;

б/ тяжелая форма - с уровнем фактора VIII или IX в плазме 1 - 2%;

в/ форма средней тяжести - с уровнем фактора VIII или IX в плазме 2 - 5%;

г/ легкая форма - с уровнем фактора VIII или IX в плазме выше 5%, но с возможностью возникновения тяжелых и даже смертельных кровотечений при травмах и хирургических вмешательствах, проводимой без достаточной заместительной терапии криопреципитатом VIII или IX фактора.

Норма VIII в плазме крови 56-110%.

Клинические формы заболевания:

1. Латентная форма

- кровоточивость возникает только при обширных травмах и больших хирургических вмешательствах и то не во всех случаях. При отсутствии данных ситуаций человек может и не подозревать о болезни.

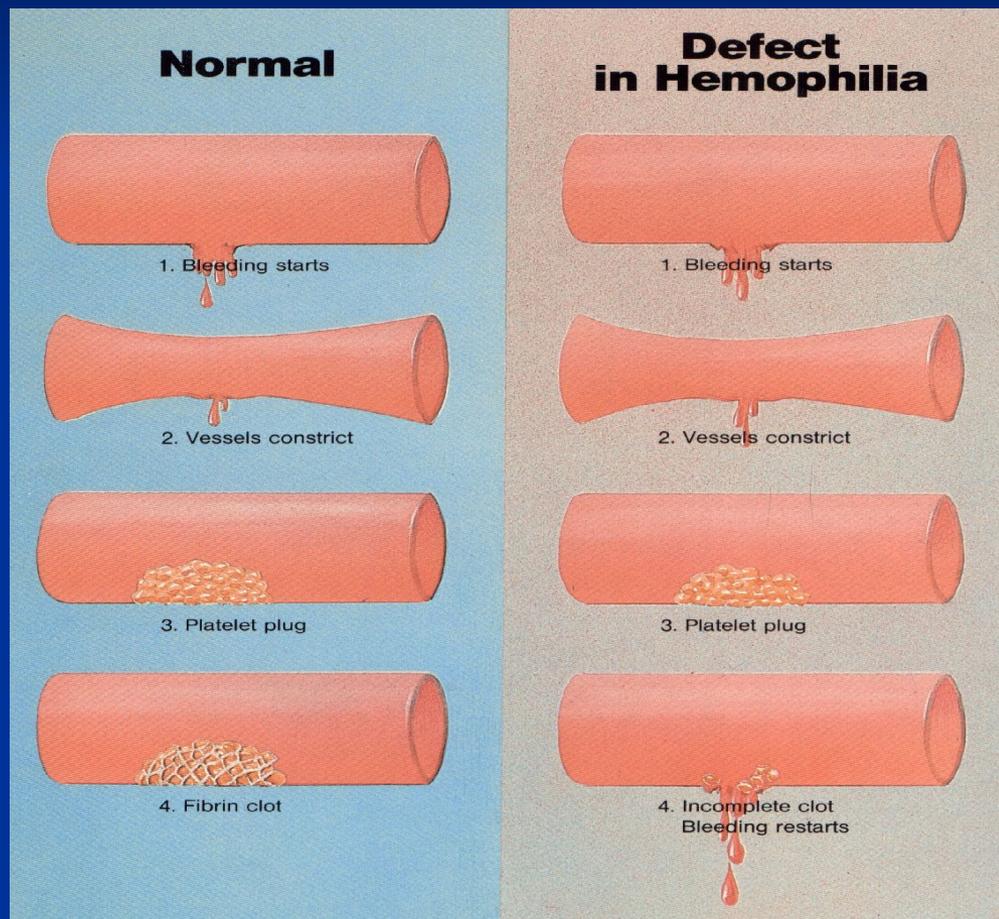
2. Легкие формы

- как правило, геморрагические проявления отсутствуют. Кровотечения могут возникнуть при травмах или хирургических вмешательствах.

3. Выраженные формы

Наблюдаются спонтанные кровотечения из слизистой оболочки ротовой и носовой полости. Иногда при легком воздействии возникают неадекватные синяки и гематомы, возможны острые гемартрозы, у некоторых девочек в пубертатном периоде отмечаются обильные меноррагии, которые с возрастом уменьшаются.

Как останавливается кровотечение?



Клиника гемофилии

Основное клиническое проявление – периодически повторяющиеся эпизоды кровоточивости и повышенной чувствительности к травмам.

Гемофилия характеризуется, прежде всего, гематомным типом кровоточивости - большими межмышечными, внутримышечными гематомами, повторяющимися острыми кровоизлияниями в суставы. Кровоточивость появляется на фоне травм: порезы, ушибы, различные вмешательства

- ❖ Наблюдаются возрастные особенности характера кровоточивости.
- ❖ Повышенная кровоточивость появляется с первых месяцев жизни ребёнка - у новорожденных бывают обширные кефалогематомы, поздние кровотечения из пупочного канатика, подкожные и внутрикожные кровоизлияния.
- ❖ У большинства детей не наблюдается геморрагий, пока они не начинают ползать и ходить.
- ❖ При прорезывании зубов, из лунки удаленного зуба у больных детей отмечаются кровотечения.
- ❖ После 3-х лет присоединяются кровоизлияния в разные суставы (гемартрозы), приводящие к развитию контрактуры и анкилозу суставов (часто коленные и голеностопные)
- ❖ Характерна сезонность обострения: с марта по май и в ноябре декабре.

Гематомный тип кровоточивости



Гематома в месте инъекции



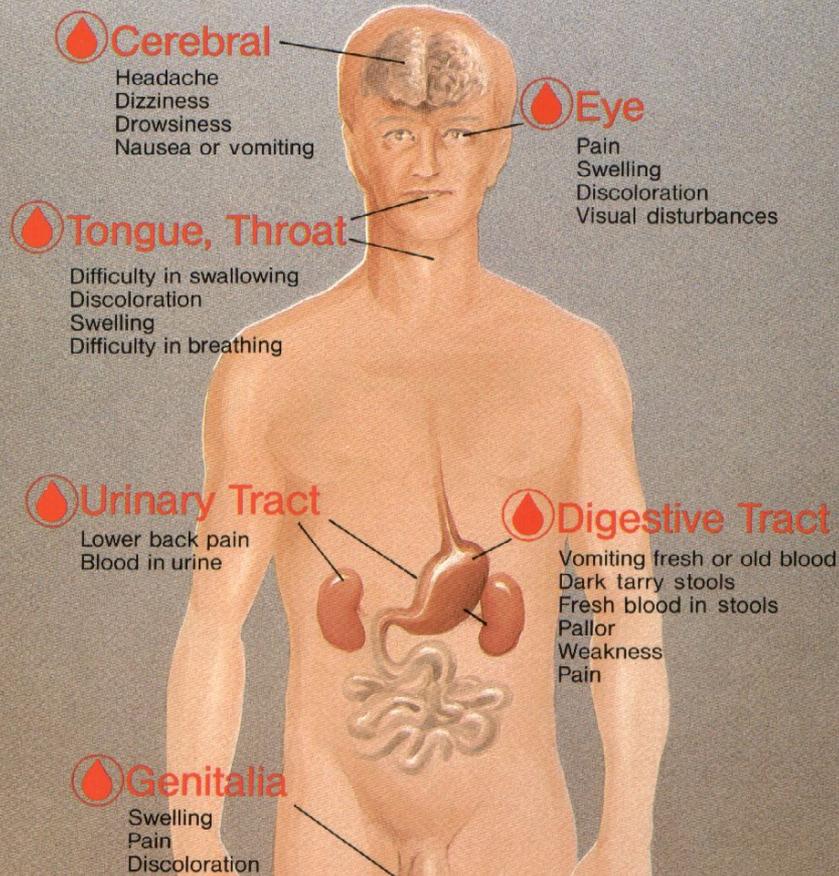
Гематома языка



Гематома глаза

Клиника гемофилии

- ❖ Кровотечения при гемофилии бывают длительные.
- ❖ Подкожные гематомы образуются различной величины безболезненные " опухоли ", которые рассасываются долго / до 2х месяцев / с цветением от сине - фиолетовой до желтой окраски. Кожные кровотечения могут длиться до 16 дней и более.
- ❖ Кровотечение из слизистых оболочек встречается 3/4 больных гемофилией. Наиболее частые кровотечения из носа и десен.
- ❖ Кровотечения из желудочно - кишечного тракта бывают в связи с травмой живота, при наличии почечных камней могут быть и спонтанные почечные кровотечения.
- ❖ Внутримышечные гематомы возникают после ушибов и наблюдаются главным образом при тяжелой форме гемофилии. Они могут ежегодно рецидивировать в одной и той же области, сопровождаться лихорадкой, недомоганием, желтушностью, уробилинурией, анемией.
- ❖ Ушиб глаза может вызвать ретроорбитальное кровотечение, экзофтальм, сдавление нерва и слепоту.



Contact Hemophilia Center Immediately!

Клинические проявления заболевания









Клиника суставного синдрома

Этапность суставного поражения:

- 1. Гемартроз** - Кровоизлияние в сустав проявляется быстрым увеличением объема сустава / чаще коленного /. Пальпация сустава безболезненна, но при большом кровоизлиянии напряжение суставной сумки вызывает сильные боли, наступает затруднение движений, нога принимает более согнутое положение. Обратное развитие гемартроза происходит на 2 - 3 недели. Нередко это первый и единственный признак проявления гемофилии. При рассасывании излившейся крови может повыситься температура, увеличиться СОЭ. При рецидивах на рентгенограмме отмечается остеопороз суставных поверхностей вследствие декальцинации. Излившаяся в полость сустава кровь может полностью рассосаться без каких - либо остаточных явлений, но повторные кровоизлияния в этот же сустав ведут к нарушению его функции.

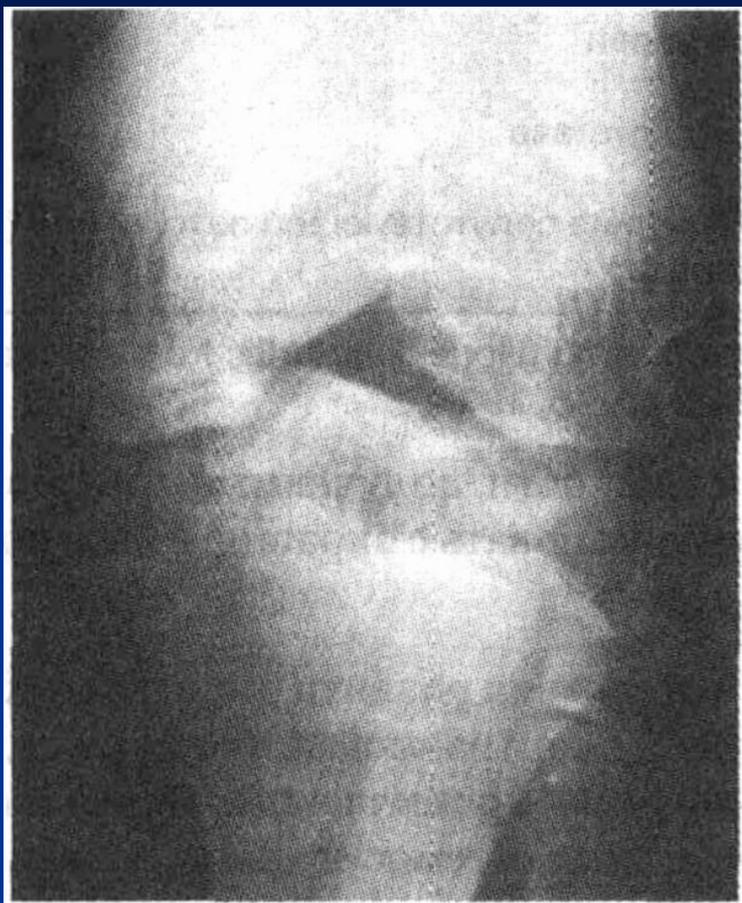


Клиника гемофилии

Этапность суставного поражения:

- 2. Гемартрит** - присоединение воспаления синовиальных оболочек к кровоизлиянию в сустав - приводит к хроническому процессу в суставе который остается припухшим и не уменьшается в объеме. Определяется зыбление при пальпации. При ограничении подвижности сустава развиваются атрофия и слабость мышц. На рентгенограмме видна деформация суставных концов, помимо остеопороза, наблюдаются метафизарные поперечные полосы склероза, напоминающие рахитические изменения. Эпифиз большеберцовой кости утолщается, к этим изменениям подсоединяется подвывих
- 3. Анкилоз** - /неподвижность сустава/. Гемофильный анкилоз может наступить, если не лечить сустав. Последний анкилозируется в порочном положении, в результате больной становится инвалидом.

Клиника гемофилии



Коленный сустав молодого пациента, страдающего гемофилией Дегенеративные и эрозивные изменения в обеих мышелках бедренной кости и бугристости большеберцовой кости



Голеностопный сустав молодого пациента, страдающего гемофилией Анкилоз

Диагностика гемофилии

- ❖ Анамнез
- ❖ Осмотр
- ❖ Вопрос окончательно решается при оценке гемостазиограммы, которая обнаруживает гипокоагуляцию вследствие резкого нарушения протромбинообразования.
- ❖ Тесты, характеризующие первую фазу свертывания крови /образование внутреннего, кровяного тромбoplastина или протромбиназы/.
- ❖ Увеличивается время свертывания крови по Ли - Уайту, более 10 минут.
- ❖ АПТВ - активированное парциальное тромбoplastиновое время. Широко в клинике используется определение АПТВ (норма - 35 - 45) , при гипокоагуляции удлиняется (при гемофилии - АПТВ больше 45").

Диагностика.

1. Коагулограмма:
 - Снижение времени свёртывания крови
 - Увеличение активного парциального тромбопластинового времени
 - Снижение аутокоагуляции, коагуляционной активности
 - Протромбиновое, тромбиновое время в норме.
2. Снижение уровня и активности факторов VIII, IX, XI
3. Иммунологический тест на определение антигена факторов с помощью гомологичных антител-ингибиторов.

Принципы лечения гемофилии

1. Замещение дефицитного фактора
2. Устранение последствий кровоизлияний

Лечение должно начинаться до появления клинических симптомов



Лечение.

1. СЗП, содержащая факторы VIII, IX, XI
2. Криопреципитат (около 100 ед в 1 порции)
3. Антигемофильные препараты (концентрат факторов VIII, IX)

Местная терапия :

1. Минимализация боли, наложение швов, лёд
2. При гемартрозах- иммобилизация, лёд, приподнятое положение

Общая терапия:

1. Аминокапроновая кислота, синтетические прогестины
2. Лечение анемии: трансфузии эрит. массы.

Лечение гемофилии

Препаратом выбора является концентрат фактора VIII или IX.

Если имеется риск развития кровотечения то требуется концентрация фактора VIII или IX в плазме более 30%,

Расчет необходимого количества фактора VIII или IX :

1 ед. на 1 кг массы тела = повышение активности примерно на 2%.

С момента окончания трансфузии полураспад фактора VIII или IX происходит за 4 ч. Половина этого количества соответственно вводится каждые 4-6 ч для поддержания безопасного для жизни уровня.

В 1 мл нативной плазмы содержится 1 ед. фактора VIII.

Криопреципитатные концентраты содержат 9,6 ед. фактора VIII в 1 мл.

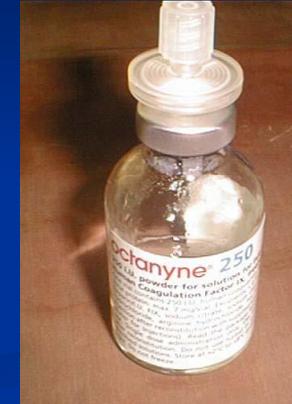
Что такое активность фактора VIII или IX?

- Измеряется в международных единицах во флаконе (250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ);
- В 1 мл. нормальной плазмы находится 1 МЕ фактора VIII или IX;
- 1 МЕ фактора VIII или IX, введенная на 1 кг. веса тела увеличивает уровень фактора VIII или IX на $\sim 2\%$.

Терапевтическая доза:

- Гемофилия А – 25-50 МЕ/кг каждые 12 часов;
- Гемофилия В – 25-50 МЕ/кг каждые 24 часа;

Заместительная терапия факторами свертывания крови VIII или IX проводится самим пациентом или по факту кровоизлияния или с профилактической целью.



Лечение гемартрозов

Лечение проводится введением фактора VIII

20 ЕД/кг - при легкой травме, без клинических проявлений;

30 - 50 ЕД/кг - при остром гемартрозе

Длительность лечения 3 - 5 дней

Для уменьшения кровотечения можно поднять конечность, приложить лед, повесить с помощью подвязок и иммобилизовать (с помощью бинтов и шин).

Фонофорез с гидрокартизоном, курсами по 10 сеансов, 3 - 4 курса в год.

Для предотвращения атрофии и контрактур необходимо рано начать лечебную физкультуру.

Артроцентеза по возможности избегают.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

Болезнь Виллебранда встречается примерно с частотой 1:1000.

Заболевание обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, но может отмечаться и рецессивное наследование.

Характеризуется *аномальным фактором Виллебранда и снижением активности прокоагулянтного фактора VIII С*, который корректирует аномальное формирование фибринового свертка при гемофилии А.

Для больных характерно увеличение длительности кровотечения, но это имеет меньшее значение, чем снижение концентрации фактора VIII С.

У одного и того же больного в разное время может быть то увеличенная, то нормальная длительность кровотечения.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

- *Клинические проявления* обычно минимальны, пока травма или операция не сделают их значимыми. Распространение спонтанных кровоизлияний часто ограничивается кожей и слизистыми оболочками. Относительно часты носовые кровотечения и меноррагии. Нередки серьезные кровотечения после небольших операций. Клинически тяжелые формы наблюдаются редко.

- *Лечение* направлено на коррекцию продолжительности кровотечения и содержания в крови фактора VIII R:WF(фактора Виллебранда).

- Эффективен только криопреципитат — 10-40 ед./кг каждые 12ч или фактор Виллебранда. Эта терапия должна начинаться за день до операции, и ее длительность должна быть 5-10 дней.

Характеристика тромбоцитов

- Размер - 1 - 4 мкм (молодые тромбоциты широкие);
- средний объем - 7,1;
- количество - 150.000 - 400.000/мм³;
- распределение: 1/3 - в селезенке, 2/3 - циркулируют в крови;
- средняя продолжительность жизни - 7 - 10 дней.

Тромбоцитопатии — состояния, характеризующиеся нарушением свойств тромбоцитов (адгезивного, агрегационного, коагуляционного) и, как правило, расстройствами гемостаза. Тромбоцитопатиям (в отличие от тромбоцитопений) свойственны стабильные, длительно сохраняющиеся функциональные, биохимические и морфологические изменения в тромбоцитах. Они наблюдаются даже при нормальном количестве тромбоцитов и не исчезают при устранении тромбоцитопении (если таковая имелась).

- **Первичные тромбоцитопатии.** Развиваются при генных дефектах. Примеры: болезнь *фон Виллебранда*, тромбастения *Глянцманна*, недостаточность тромбоксан А синтетазы.
- **Вторичные тромбоцитопатии.** Развиваются при воздействии химических и биологических факторов.
- ❖ **Химические факторы.**
 - Гиповитаминозы
 - Избыток продуктов обмена веществ, в норме выводящихся почками.
 - Некоторые ЛС
- ❖ **Биологические факторы.**
 - Вещества, образующиеся в опухолевых клетках.
 - Продукты деградации фибриногена и фибрина (ДВС-синдром).
 - Повышенное содержание в плазме крови нормальных и аномальных белков при болезни *Вальденстрёма* и миеломной болезни.
 - Повышенная концентрация в плазме крови факторов свёртывающей системы.

Основные звенья патогенеза тромбоцитопатий

```
graph TD; A[Основные звенья патогенеза тромбоцитопатий] --> B[Нарушение синтеза и накопления в гранулах тромбоцитов биологически активных веществ]; A --> C[Расстройства процессов дегрануляции и высвобождения тромбоцитарных факторов в плазму крови]; A --> D[Нарушение структуры и свойств мембран тромбоцитов (мембранопатии)];
```

Нарушение
синтеза
и накопления
в гранулах
тромбоцитов
биологически
активных веществ

Расстройства
процессов
дегрануляции
и высвобождения
тромбоцитарных
факторов
в плазму крови

Нарушение
структуры
и свойств
мембран
тромбоцитов
(мембранопатии)

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)- это заболевание, характеризующееся уменьшением количества тромбоцитов менее $150 \times 10^9 / \text{л}$.

ИТП.

Характеризуется:

- тромбоцитопенией - менее 100. 00 /мм³;
- снижением продолжительности жизни тромбоцитов;
- наличием антитромбоцитарных антител в плазме;
- повышение мегакариоцитов в костном мозге.

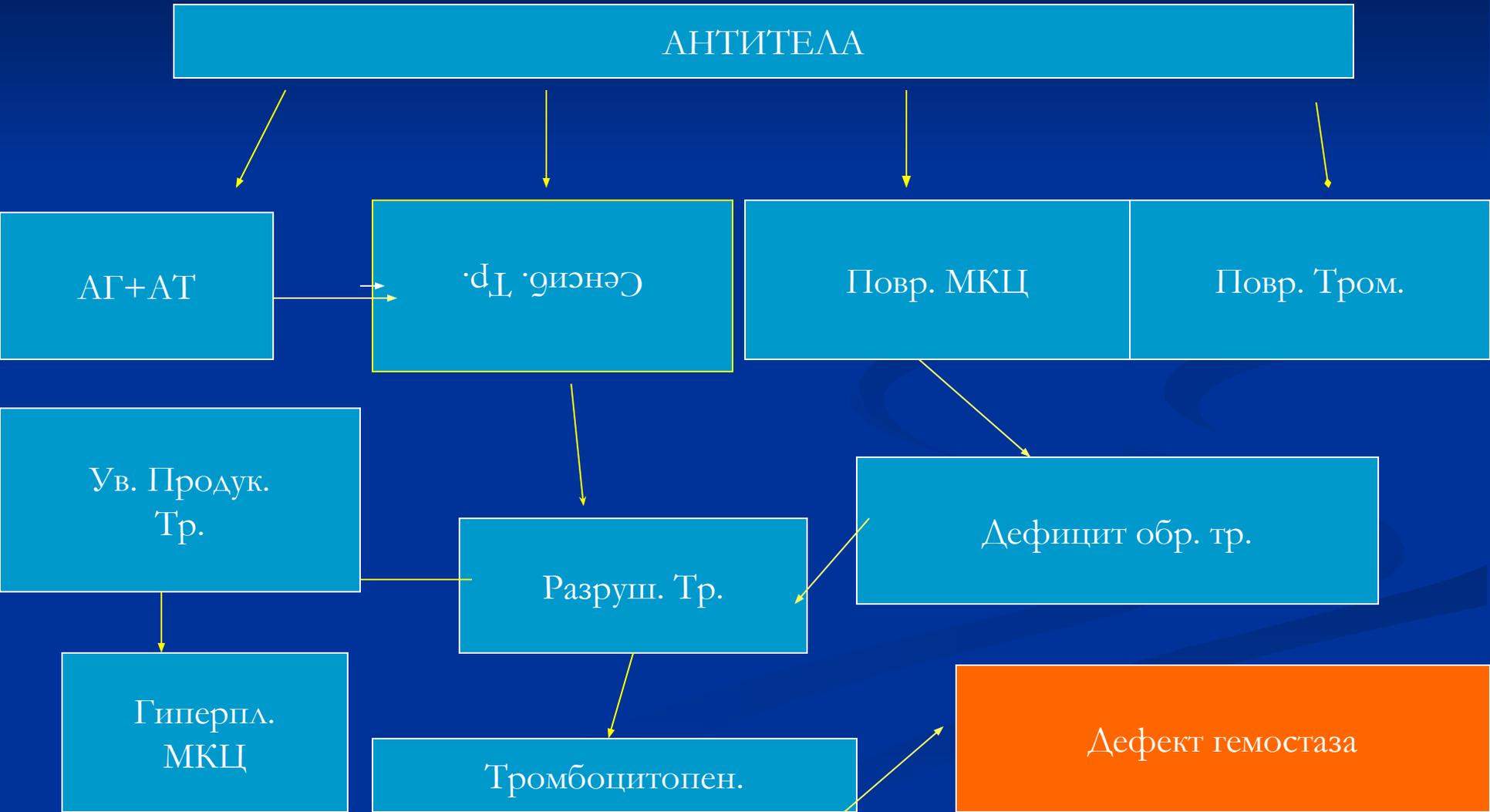
Этиопатогенез ИТП.

■ Причины тромбоцитопении:

1. Угнетающее действие селезенки на образование тромбоцитов - в пунктате костного мозга обнаруживаются недейательные мегакариоциты.

2. Ускоренное разрушение тромбоцитов в селезенке - продолжительность жизни тромбоцитов несколько часов вместо 7-10 дней
3. При наследственных тромбоцитопениях дефекты структуры мембраны, нарушение в них энергетических процессов приводит к быстрому разрушению
4. При приобретенной ИТП вырабатываются в селезенке антитромбоцитарные антитела-IgG.

Схема патофизиологии ИТП.



ИТП.

- Острая форма - уровень тромбоцитов нормализуется к 6 месяцам от начала заболевания и обострение возникает редко;
- хроническая форма - уровень тромбоцитов снижен свыше 6 месяцев от начала заболевания;
- рецидивирующая форма - уровень тромбоцитов снижается после достижения нормального уровня.

Течение заболевания:

- Хроническое, рецидивирующее
- Острое (гаптенное)

Вирусная инфекция или отдельные лекарственные средства (сульфаниламиды, бутадион, хинин) играют роль гаптена, связанного с тромбоцитом. Образующиеся антитела обуславливают разрушение тромбоцитов и возникновение повышенной кровоточивости.

Признаки острой и хронической ИТП.

Признаки	Острая	Хроническая
Возраст	Дети 2-6 лет	Взрослые
Пол	Равно	Ж:
Сезонность	Весна	М – 3: 1
Связь с инфекцией	80 %	Нет
прогноз	ремиссия спонт. 80 %	Хроническое течение

Признаки острой и хронической ИТП.

Признаки	Острая	Хроническая
Связь с аутоиммунным процес.	Несвязана	Очень часто
Начало	Острое	Скрытое
Уровень тр.	< 20.000	40 – 80 .000
Эозинофилия	часто	редко
лимфоцитоз	часто	редко

Признаки острой и хронической ИТП.

признаки	Острая	хроническая
Уровень IgA	N	Снижен или N
Антитромб. АТ		
GP V	Часто	Нет
GP Iib/IIa	Редко	Часто
длительность	2-3 недели	Месяцы и годы

Клиника ИТП.

- Клиническая картина проявляется при уровне тромбоцитов ниже $100 \times 10^9 / \text{л}$. При уровне тромбоцитов ниже $50 \times 10^9 / \text{л}$ могут возникать жизненно-опасные кровотечения.
- .

- Мелкоточечные подкожные кровоизлияния – петехии, экхимозы, расположены несимметрично
- Кровотечения из слизистых оболочек: десневые, носовые кровотечения
- Кровотечения из ЖКТ
- Гематурия
- Кровохарканье
- Кровоизлияния на местах инъекций
- Длительные кровотечения после экстракции зубов
- Постгеморрагическая анемия.



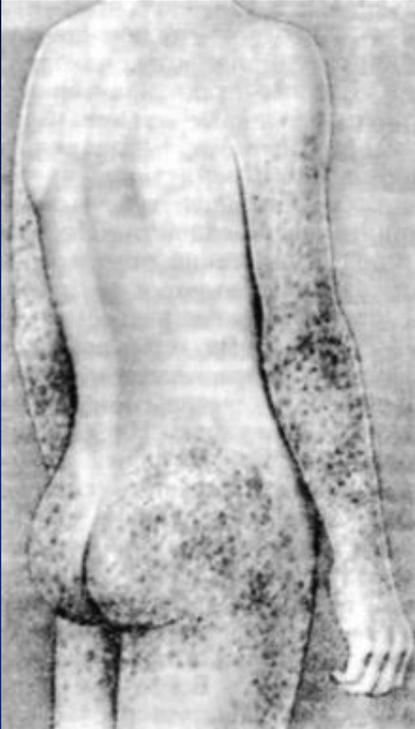






КОСТРОМСКАЯ
ОБЛАСТЬ

масштаб 1:200 000



Пурпура. Множественные кровоизлияния в кожу нижних конечностей



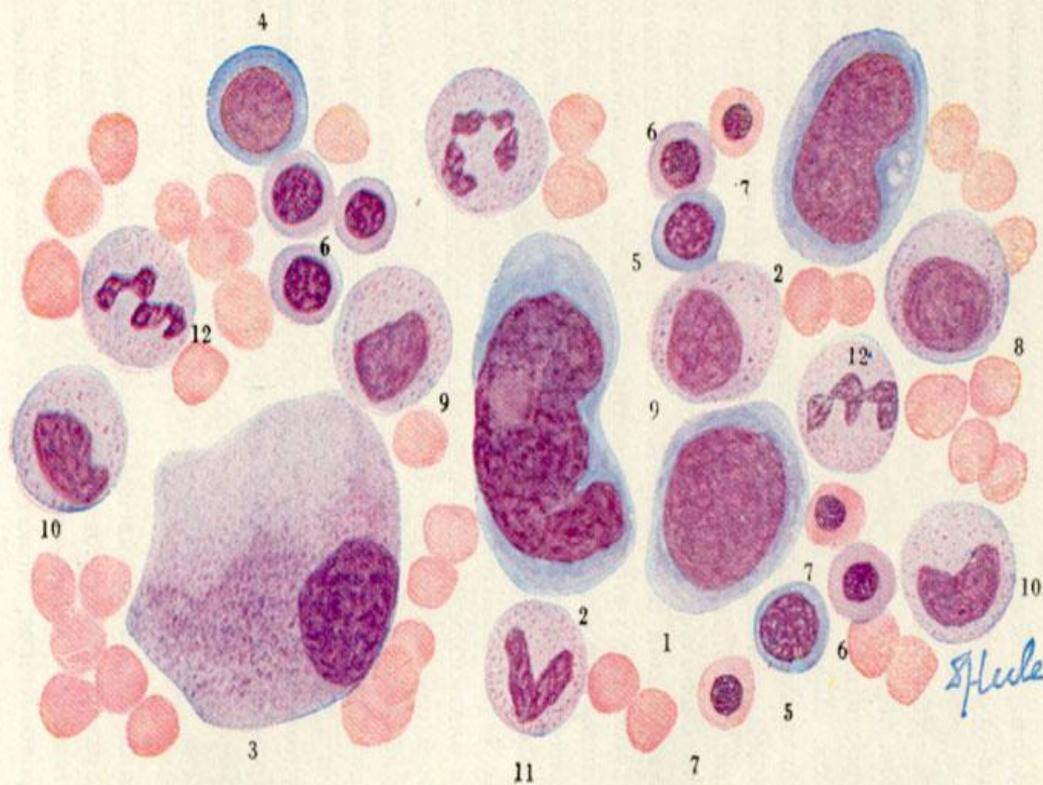
Диагностика ИТП.

- Общий анализ крови:
- Уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина
- Снижение количества тромбоцитов (ниже $100 \times 10^9 / \text{л}$)
- При аутоиммунном процессе повышение СОЭ
- Морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение размеров.

- Коагулограмма: увеличение кровотечения по Дьюке и Айви, снижение ретракции, время свертывания крови и каолин-кефалиновый тест в норме
- Миелограмма: количество мегакариоцитов повышено
- Проба Диксона- выявление антитромбоцитарных антител.

Критерии диагностики ИТП.

- Клиническое исследование не выявляет спленомегалии и ЛАП.
- В ОАК тромбоцитопения без изменений со стороны красной крови и лейкоцитарной формулы.
- Костный мозг: нормальное или повышено число мегакариоцитов с нормальным миелоидным и красным ростками.



Карт. № 35. МИЭЛОГРАММА.

Эссенциальная тромбопения (болезнь Верльгофа):

1. мегакариобласт, 2. промегакариоциты, 3. мегакариоцит, 4. проэритробласт, 5. базофильные эритробласты, 6. полихроматические эритробласты, 7. ортохроматические эритробласты — нормобласты, 8. нейтрофильный промиелоцит, 9. нейтрофильные миелоциты, 10. нейтрофильные метаиелоциты, 11. несегментированный нейтрофил, 12. сегментированные нейтрофилы.

Критерии диагностики ИТП.

- Исключены вторичные тромбоцитопении: гиперспленизм, микроангиопатическая гемолитическая анемия, ДВС, лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. СКВ, инфекции такие, как ВЭБ и ВИЧ.

Лечение ИТП.

- Не показано лечение ИТП, если уровень тромбоцитов 35. 000 и более.
- Для предупреждения меноррагий у девочек используются прогестероны для предотвращения кровотечений.
- Стероидная терапия.

Действие: а) ингибирует фагоцитоз антителсвязанных тромбоцитов в селезенке и увеличивает длительность жизни тромбоцитов.

Лечение ИТП.

Стероидная терапия:

- б) улучшает резистентность капилляров и посредством этого экономит тромбоциты;
- в) ингибирует продукцию АТ к тромбоцитам.

Показания:

- кровотечения из слизистых;
- экстенсивная пурпура в виде синяков на голове и шее;
- прогрессирование пурпуры;

Лечение ИТП.

- персистирующая тромбоцитопения (свыше 3 недель);
- рецидив тромбоцитопении;
- уровень тромбоцитов менее 30 . 000 / мм³.

Лечение ИТП.

- Глюкокортикостероиды:

преднизолон не менее 40-60 мг/сут по схеме примерно 1 мг\кг веса

Лечение ИТП.

Доза и длительность:

а) Преднизолон снижается постепенно 40 мг. 30 мг, 20 мг и 10 мг каждые 5 - 7 дней независимо от уровня тромбоцитов и отменяется не считаясь с ответом.

б) в тяжелых случаях пульс-терапия солумедрол 500 мг/ м²/день 5 дней, что приводит к быстрому ответу, чем обычные дозы ГКС.

Лечение ИТП.

- в) Если нет ответа на ГКС или ответ непродолжительный, после отмены ГКС, можно рекомендовать повторный курс через 4 недели, после окончания;
- г) пролонгированная терапия ГКС не показана, т. к. большие дозы ГКС или пролонгированная терапия могут вызывать депрессию продукции тромбоцитов.

Лечение ИТП.

- В/в высокодозное введение гамма иммуноглобулина.
- Действие:
- Блокада Fc рецепторов ретикулоэндотелиальной системы;
- Снижает синтез аутоантител;
- Защищает тромбоциты и/или мегакариоциты от АТ;
- Снижает клиренс вирусных инфекций путем инфузии специфических АТ; .

Лечение ИТП.

- Показания при острой ИТП.
- детям с неонатальной симптоматической пурпурой и до 2 - х лет, у которых отмечается резистентность к стероидной терапии
- как альтернатива ГКС терапии.

Лечение ИТП.

Дозы:

- острая ИТП: общая доза 2 г/кг тела в день в следующих режимах: 0,4 гр/кг в день - 5 дней или 1 г/кг в день 2 дня. Детям до 2 - х лет рекомендуется лучше проводить терапию по 0,4 гр/кг в день в связи с лучшей переносимостью.
- хроническая ИТП: 1 г/кг в день 2 дня или 0,4 гр/кг в день в зависимости от ответа (миним. уровень тромб более 30 000 /мм³).

Лечение ИТП.

- Трансфузии тромбоцитов: показаны при признаках кровоизлияния в мозг. Основное их действие - улучшение гемостатических эффектов.
- Спленэктомия: показана при
- сверхтяжелой острой форме ИТП не отвечающей на медикаментозную терапию;
- при хронической форме с симптомами кровоточивости или персистирующем снижении тромбоцитов ниже $30\ 000 / \text{мм}^3$ и не ответе на медикаментозную терапию в течение нескольких лет.

- Тромбоцитопатии- это заболевания, при котором нарушены качественные и функциональные свойства – адгезия и агрегация тромбоцитов, приводящие к нарушению гемостаза. При тромбоцитопатиях количество тромбоцитов в пределах нормы.
- Среди геморрагических диатезов встречается в 36% случаев.

Клиника тромбоцитопатии.

- Подкожные петехиально-пятнистые кровоизлияния, гематомы расположенные несимметрично
- Кровотечения из слизистых оболочек: десневые, носовые кровотечения
- Кровотечения из ЖКТ
- Гематурия
- Кровохарканье
- Кровоизлияния на местах инъекций
- Длительные кровотечения после экстракции зубов
- Постгеморрагическая анемия.

Диагностика.

- Общий анализ крови:

1. Уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина
2. Количество тромбоцитов в норме
3. В морфологии тромбоцитов не определяется грануломеры и отростки.

- Коагулограмма: снижение адгезивной, агрегационной функции тромбоцитов, увеличение кровотечения по Дьюку и Айви, снижение ретракции
- Миелограмма: количество мегакариоцитов повышено.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДОВ

- ❖ **Рандю-Ослера-Уэбера болезнь** (телеангиэктазия наследственная геморрагическая, ангиома наследственная геморрагическая) — наследственная ангиопатия, проявляющаяся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом. Частота. 1:16 000 населения.

Проявления

- Начало заболевания после наступления полового созревания.
- Телеангиэктазии (расширение венул) на лице, губах, слизистой оболочке ротовой полости, на кончиках пальцев, слизистой оболочке ЖКТ, внутренних органах.
- Кровотечения из расширенных сосудов (носовые, желудочно-кишечные и др.
- Железодефицитная анемия.
- ❖ **Геморрагический васкулит (анафилактоидная пурпура, иммунокомплексный васкулит, болезнь Шёнляйна—Геноха)** — кровоточивость, обусловленная поражением сосудов малого калибра иммунными комплексами и компонентами системы комплемента.

Спасибо за внимание!

