

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Доцент кафедры госпитальной педиатрии,
к.м.н. Т.Е. Роголёва

Гемостаз

Система гемостаза обеспечивает с одной стороны предупреждение и остановку кровотечения, с другой – сохранение жидкого состояния циркулирующей крови

Гемостаз:

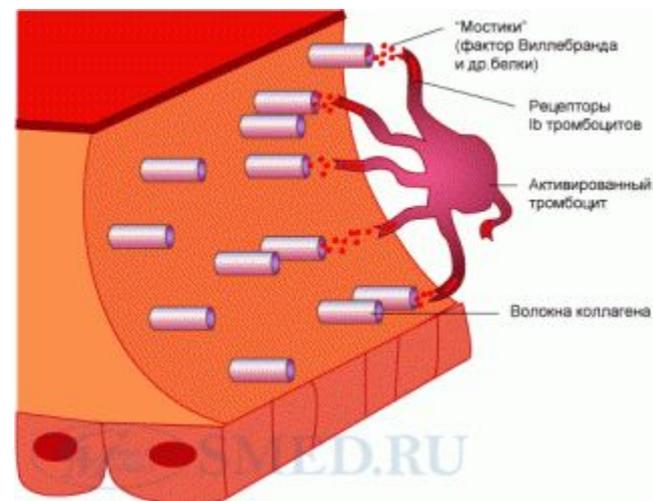
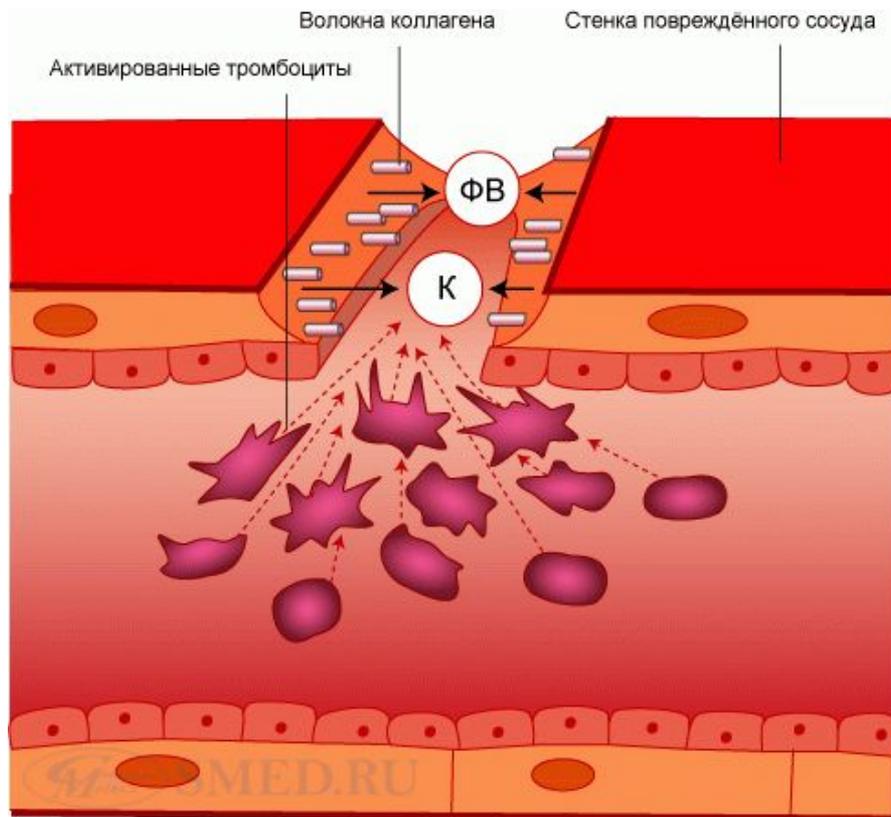
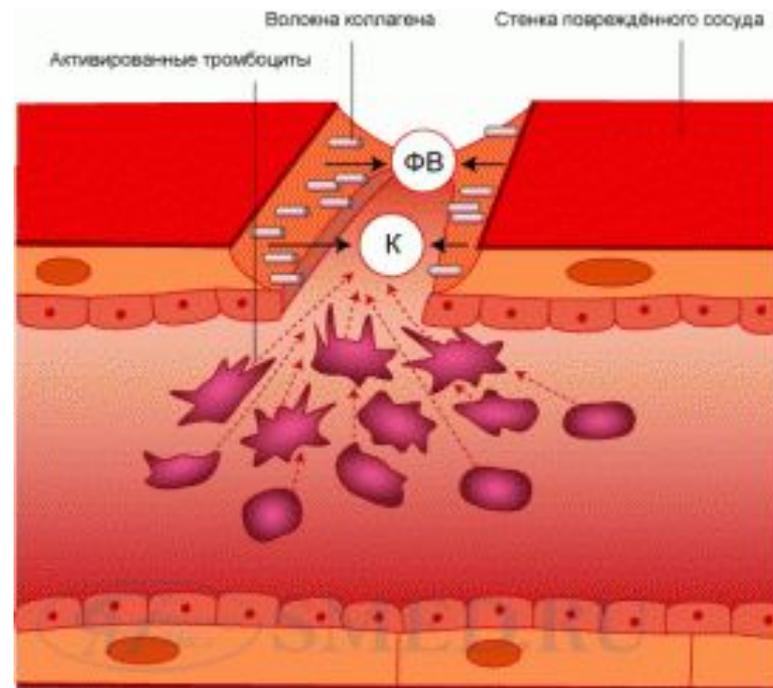
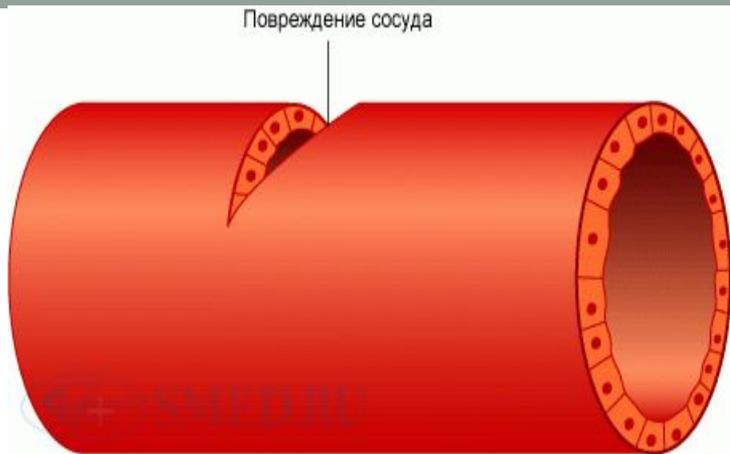
- Сосудисто -тромбоцитарный
- Коагуляционный

Гемостаз

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

- Временный (первичный и вторичный) спазм сосудов
- Образование тромбоцитарной пробки (адгезия и агрегация тромбоцитов)
- Ретракция (сокращение и уплотнение тромбоцитарной пробки)

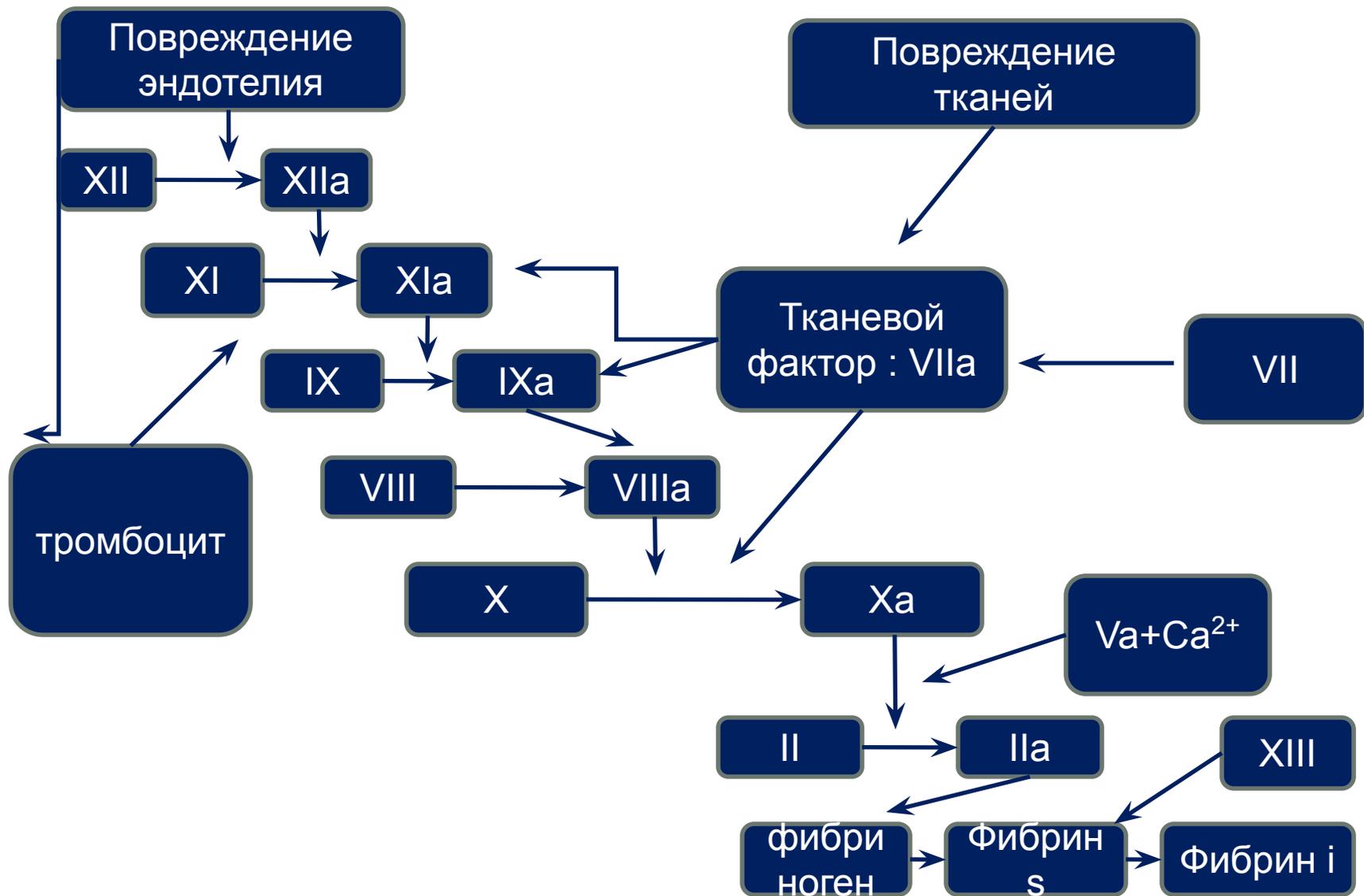
Коагуляция – процесс образования в крови фибрина, который является основой тромба



Факторы свёртывания крови

1. Плазменные факторы гемокоагуляции (I-фибриноген, II-протромбин, III-тканевой фактор, IV- Ca^{2+} , V-акцелератор-глобулин, VII-проконвертин, VIII-антигемофильный глобулин, IX-фактор Кристмаса, X-Стюарт-Прауэра, XI-плазменный предшественник тромбопластина, XII-фактор Хагемана, XIII-фибрин-стабилизирующий фактор; фактор Флетчера, фактор Фитцджеральда (ВМК)
2. Тканевые факторы свёртывания (ТФ)

Процесс свёртывания крови



Внутренний механизм свёртывания

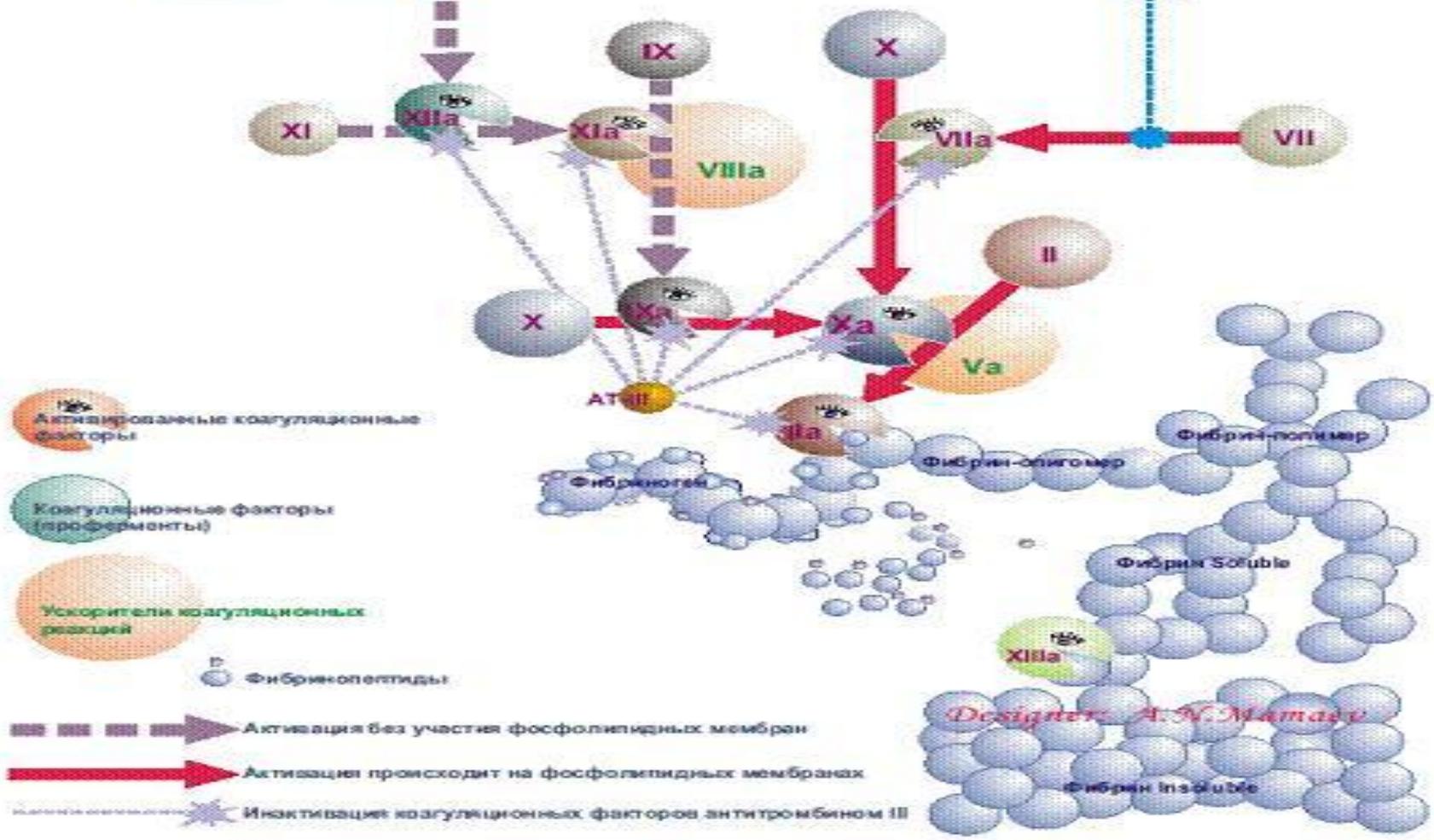
(коллаген, казеин и др.)

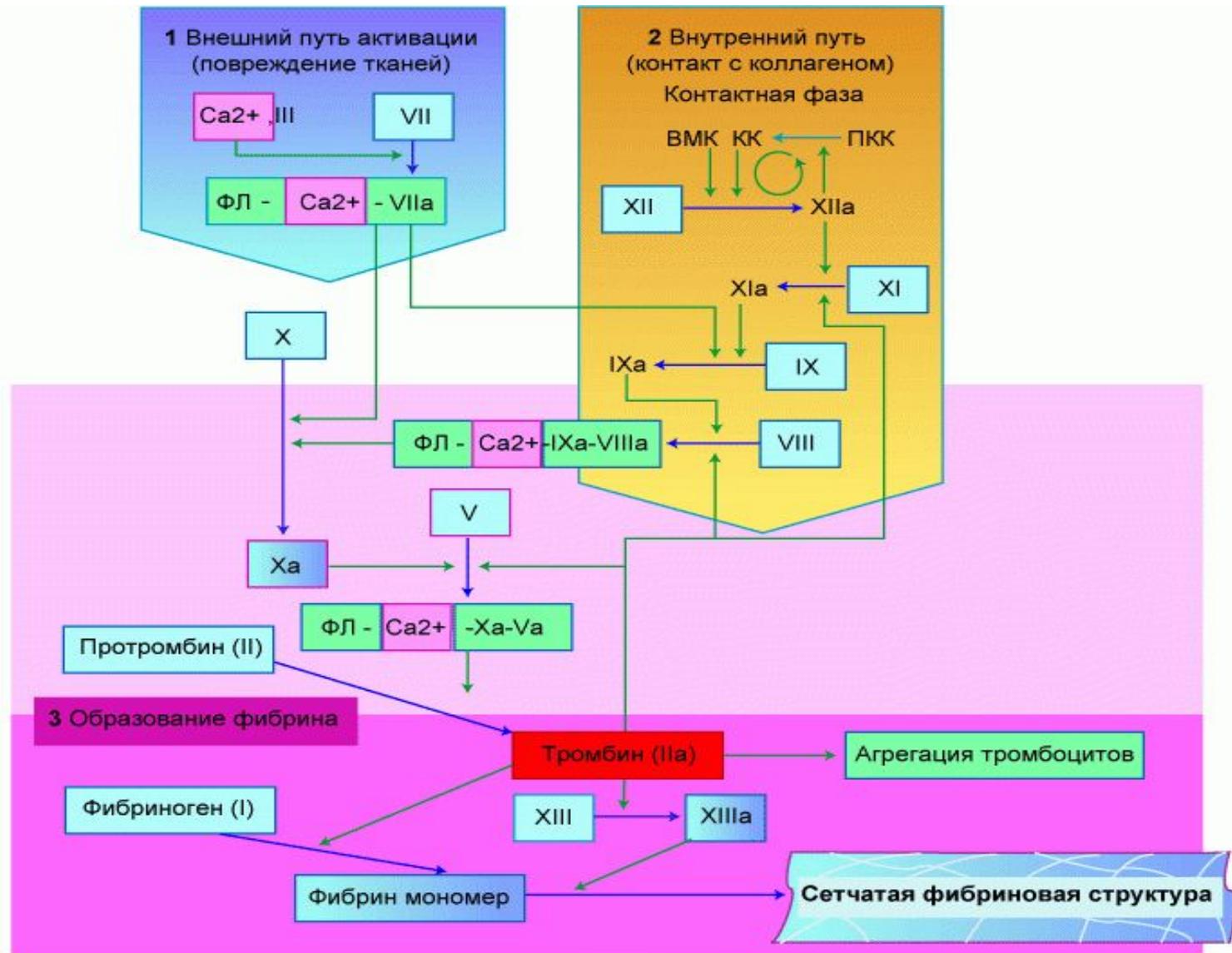
Start

Внешний механизм свёртывания

(тканевый фактор, тромбоциты и др.)

Start



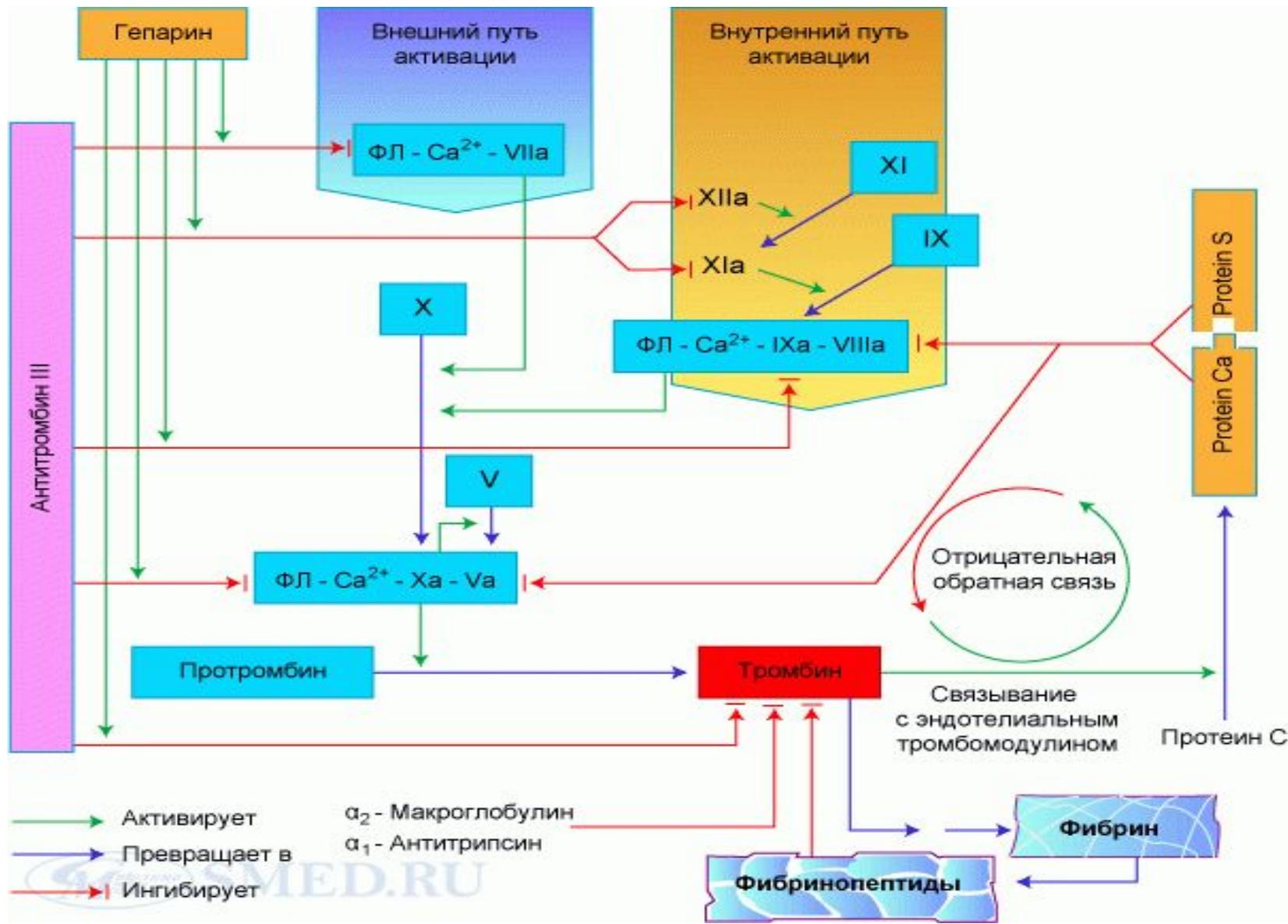


ФЛ - фосфолипиды (в основном фактор III)



Антикоагулянты

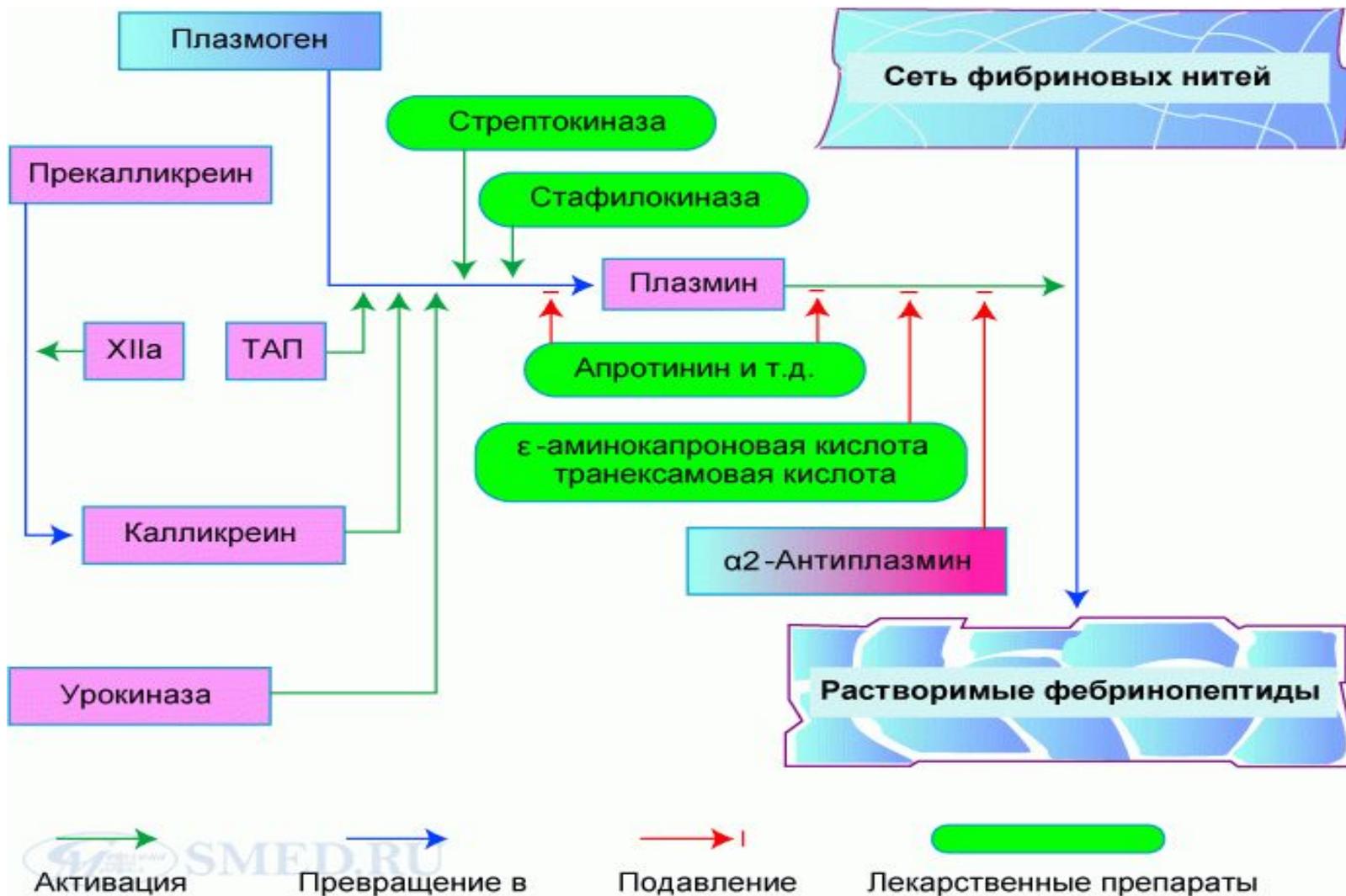
- Ингибитор внешнего пути свёртывания (TFPI)
- Аннексины
- Антитромбин III
- Протеины C, S
- Тромбомодулин
- Гепарины
- α_2 -макроглобулин
- α_1 -антитрипсин



Система фибринолиза

Плазминоген → плазмин → расщепление фибрина →
продукты деградации фибрина (ПДФ)

Фибринолиз предотвращает закупорку кровеносных сосудов фибриновыми тромбами, приводит к реканализации сосудов после остановки кровотечения



Диагностика

ВРЕМЯ Свёртывания крови – показатель процесса, в результате которого образуется нерастворимый фибрин.

Норма – венозная кровь (по Ли-Уайту) – 4-10 мин.

ВРЕМЯ Кровотечения (длительность кровотечения по Дьюку) - продолжительность кровотечения при уколе пальца. Норма 2-4 мин.

Диагностика

- **ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ** (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО) – лабораторные показатели для оценки внешнего и общего пути свёртывания крови (время образования сгустка после добавления в плазму тканевого фактора). Норма МНО 0,8-1,3, ПВ – 12-14 сек.
- **АКТИВИРОВАННОЕ ЧАСТИЧОЕ ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ ВРЕМЯ** (АЧТВ) – показатель внутреннего и общего пути свёртывания крови (время образования сгустка после добавления в плазму активатора и фосфолипидов). Норма 25-39 сек.

Диагностика

- **ФИБРИНОГЕН** – белок, синтезируемый в печени. При активации свёртывания крови подвергается расщеплению с образованием фибрина. Норма 2-4 г/л.
- **Д-ДИМЕРЫ** – продукт распада фибрина. Уровень д-димера повышается при тромбозе, ДВС-синдроме Норма 0-0,5 мкг/мл.

Диагностика

- **ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ ФИБРИНА (ПДФ)** – образуются при расщеплении фибрина. Повышение – признак внутрисосудистого свёртывания крови. Норма 2-10 мг/л.
- **РАСТВОРИМЫЕ ФИБРИН-МОНОМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ (РФМК)** – комплексы фибрин-мономера с фибриногеном и продуктами его расщепления. Появляются в период активации свёртывания крови. Норма: до 4 мг/100 мл.

Особенности гемостаза при рождении

Сразу после рождения:

Тенденция к гиперкоагуляции

- Активация тромбоцитов, повышен уровень фактора Виллебранда, VIII фактора, катехоламинов.
- Низкий уровень антикоагулянтов: АТ- III, протеинов С, S
- Резко повышена активность фибринолиза
- Низкий уровень прокоагулянтов

На 2 – 3 - сутки:

Тенденция к гипокоагуляции и гипоагрегации

- Дефицит витамин К – зависимых факторов: II (протромбин), VII (проконвертин), IX (антигемофильный фактор, X (фактор Стюарта – Прауэра)
- Активность фибринолиза падает
- Усиливается агрегационная способность тромбоцитов

Геморрагические расстройства у новорожденных

Первичные геморрагические расстройства

- ГрБН
- Наследственные коагулопатии (гемофилия и др.)
- Тромбоцитопении:
 1. Врождённые (изоиммунная и трансиммунная)
 2. Наследственные (гипоплазия мегакариоцитарного ростка, синдром Вискота – Олдрича)
- Наследственные тромбоцитопатии (синдром Вискота – Олдрича, Бернара-Сулье)

Геморрагические расстройства у новорожденных

Вторичные геморрагические расстройства

- ДВС – синдром
- Коагулопатический геморрагический синдром при инфекциях и гепатитах
- Тромбоцитопатии медикаментозные, на фоне вирусных инфекций

Геморрагическая болезнь новорожденного

Витамин К активирует процесс гамма-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в протромбине (II), проконвертине (VII), антигемофильном глобулине В (IX), факторе Стюарта –Прауэра (X) и протеинах С и S плазмы

Факторы риска

- Назначение матери антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов (фенобарбитал, дифенин), больших доз антибиотиков
- Преэклампсия
- Гепато – и энтеропатии у матери
- Недоношенность
- Длительная внутриутробная гипоксия, асфиксия

Классификация геморрагической болезни новорожденного

- Ранняя – внутриутробно, либо в первые сутки
 - Классическая – на 2 – 4 сутки жизни
 - Поздняя – после 1 недели жизни
- Провоцирующие факторы: диарея, синдром мальабсорбции, атрезия желчевыводящих путей, гепатит, массивная а/б терапия

Клиническая картина

- Ранняя форма: внутричерепные кровоизлияния, кефалогематома, лёгочные кровотечения, мелена, кожные геморрагии в области предлежащей части
- Классическая форма: желудочно-кишечные кровотечения, лёгочные, ВЧК
- Поздняя форма: желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из пупочной ранки, ВЧК

Диагностика

- Анамнез
- Клинические данные
- Лабораторные исследования (увеличено ПВ, АЧТВ, уровень тромбоцитов в норме).
- Тест Апта (дифференциальная диагностика с синдромом заглощенной крови).

Лечение

- Отмена энтерального кормления
- Декомпрессия ЖКТ
- Викасол 0,1-0,15 мл/кг в/в с интервалом 12-24 часа
- СЗП 10-15 мл/кг в/в
- НовоСэвен – рекомбинантный фактор VII 90 мкг/кг в/в каждые 2 часа
- Протромплекс 25 Ед/кг 1-2 р/сут

ДВС-синдром

Состояние, характеризующееся полным нарушением гемостатического баланса, включая эндотелиальные клетки, первичный гемостаз, коагуляцию и фибринолиз

ДВС-синдром

Предрасположенность новорожденных к ДВС – синдрому:

- Низкая способность моноцитарно-макрофагальной системы удалять промежуточные продукты свертывания крови
- Неспособность печени адекватно повышать синтез прокоагулянтов и антикоагулянтов
- У новорожденных очень нестабильная гемодинамика, трудно поддержать адекватную перфузию в мелких сосудах
- Неустойчивое равновесие в системе гемостаза
- Низкий уровень плазминогена, АТ III

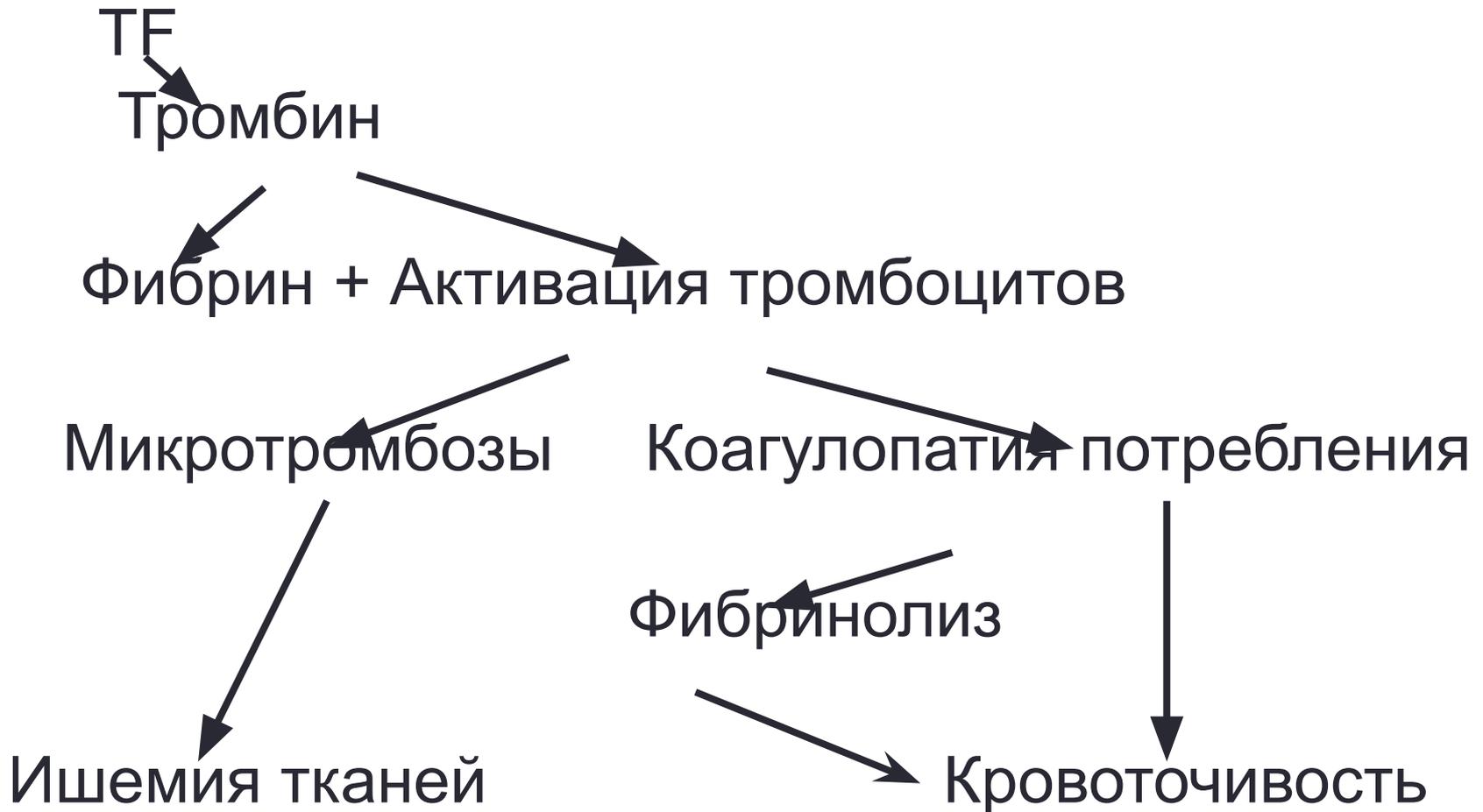
Причины ДВС-синдрома

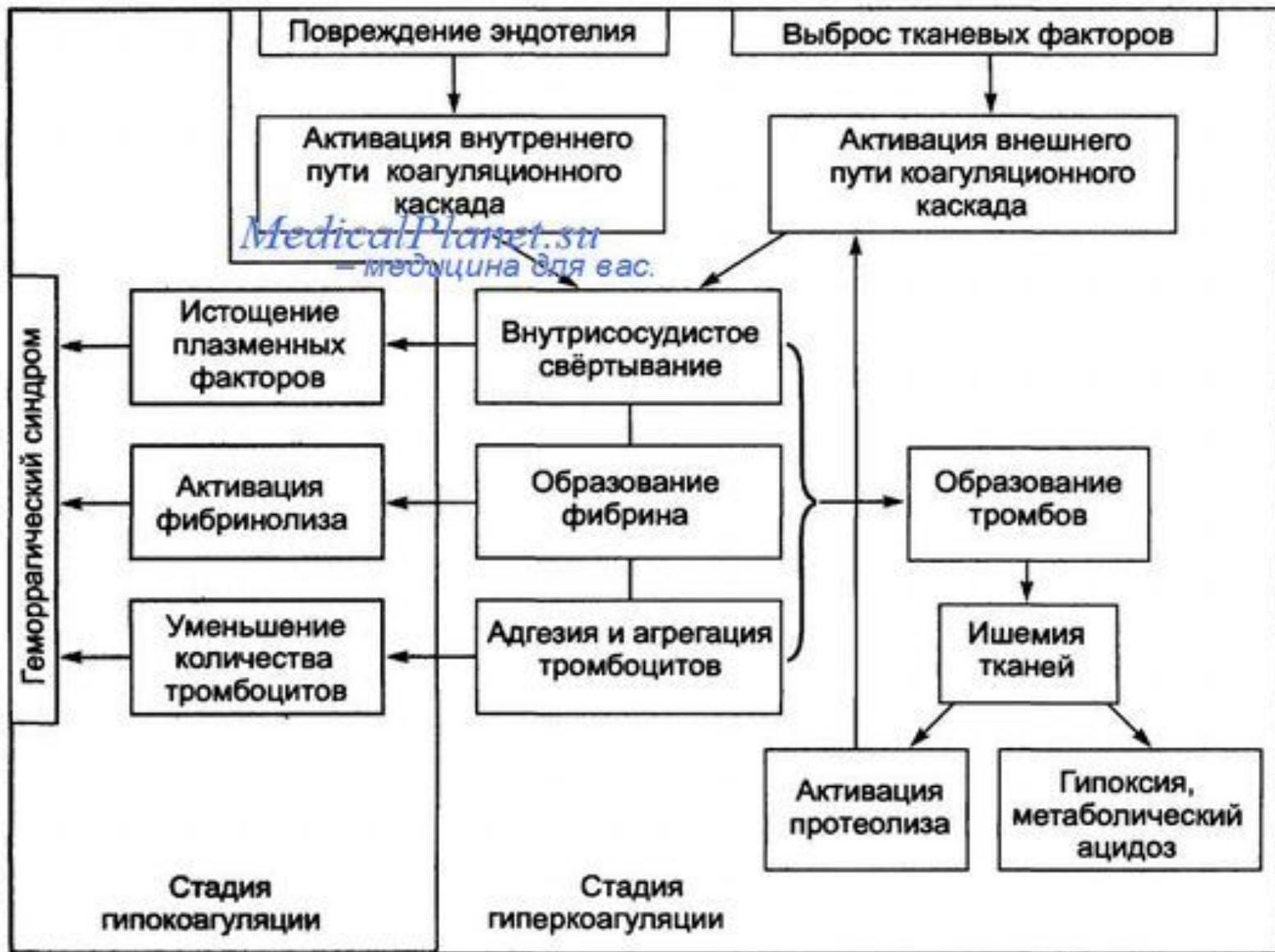
- Преждевременная отслойка плаценты
- Преэклампсия
- Смерть одного плода из двойни
- **Инфекции с массивным повреждением эндотелия сосудов**
- Гипоксия - ишемия
- Шок любой этиологии
- Полицитемия
- Холодовая травма
- НЭК

Высвобождение TF

- Заболевание → системное повреждение эндотелия, стимуляция клеточного иммунитета (макрофаги, НК-лимфоцитов) → появление провоспалительных цитокинов, IL 2 → стимуляция синтеза TF и др. прокоагулянтов моноцитами, нейтрофилами, макрофагами, эндотелиоцитами, увеличение vWF, TxA2
- Массовая гибель стимулированных пораженных патологическим процессом клеток → освобождение TF и др. тканевых прокоагулянтов

Схема патогенеза ДВС





Патогенез ДВС-синдрома

- Тромбоцитопения (следствие агрегации)
- Потребление факторов свёртывания крови
- «Протеолитический» взрыв: активация комплемента, поступление клеточных протеаз, кининов, тромбина, плазмина
- Гипокоагуляция
- Повышение фибринолитической активности крови
- Расплавление фибриновых сгустков
- Истощение фибринолиза, снижение синтеза естественных антикоагулянтов

Микротромбозы

- Активированные тромбином кровяные пластинки выделяют факторы агрегации и свёртывания крови
- Усиление агрегации тромбоцитов, образование сгустков из форменных элементов крови (эритроцитов) + стимуляция процесса свертывания крови → сгустки фибрина в сосудистом русле → блок микроциркуляции → тромбоцитопения

Агрегация тромбоцитов и эритроцитов

- Активированные тромбоциты → цитотоксические свободные радикалы, литические ферменты → гемолиз контактирующих с тромбоцитами эритроцитов, выделение эритроцитарных факторов свёртывания крови → блок микроциркуляции

Агрегация лейкоцитов

- Способность тромбоцитов к адгезии на своей поверхности лейкоцитов, розеткообразование друг с другом и с эритроцитами
- Возрастание активности адгезивных молекул, застревание лейкоцитов и образуемых ими агрегатов → блокада микроциркуляторного русла

Клиника ДВС-синдрома

- Симптомы основного заболевания
- Расстройства сердечно-сосудистой деятельности и дыхания, угнетение ЦНС, ОПН, печёночная недостаточность, дисфункция органов-мишеней - полиорганная недостаточность

Клиника ДВС-синдрома

- I фаза гиперкоагуляции
- II фаза гипокоагуляции
- III фаза гипофибриногенемии, сопровождающаяся патологическим фибринолизом и протеолизом
- IV фаза остаточных блокад и восстановления

Диагностика ДВС-синдрома I фаза

- Клинические: тромбирование иглы, вены
- Лабораторные: укорочение ВСК, наличие фрагментов протромбина, Д-димера, повышение содержания РФМК (орто-фенантролиновый тест), незначительное снижение уровня АТ-III и PrC
- Тахикардия, бледность кожи, артериальная гипертензия, гипервозбудимость, олигурия

Диагностика ДВС-синдрома

II фаза

- Клинические: повышенная кровоточивость, медленное свёртывание вытекающей крови
- Удлинение АЧТВ, ПВ, ТВ, ВСК, повышение уровня фибриногена (реже снижение) на фоне падения концентрации других плазменных факторов свёртывания крови и естественных антикоагулянтов; высокая концентрация РФМК, Д-димера и фрагментов протромбина, тромбоцитопения
- Тахикардия, бледность кожи, угнетение ЦНС, олигурия

Диагностика ДВС-синдрома

III фаза

- Клинические: повышенная кровоточивость : «течёт ото всюду»
- Резкое удлинение или полная несвёртываемость крови (АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время могут не определяться), значительное снижение фибриногена и других коагуляционных факторов; уменьшение тромбоцитов <до 50000 в 1 мкл; резкое увеличение РФМК и Д-димера, наличие фрагментов протромбина
- Кожа серо-цианотичная, брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение ЦНС, анурия

Принципы лечения ДВС-синдрома

- Лечение основного заболевания
- Устранение расстройства дыхания и гипоксемии (ИВЛ)
- Коррекция гемодинамических расстройств (поддержание ОЦК, кардиотоники)
- Лечение анемии

Принципы лечения ДВС-синдрома

- Гепарин (только в фазу гиперкоагуляции при подтверждённом тромбозе!)
- Лечение кровотечений: СЗП, протромплекс, Ново-Сэвен
- Ликвидация «протеолитического взрыва»: введение внутривенно контрикала (1000 – 5000 ед/кг массы в сутки)
- Транексам (при тяжёлом фибринолизе)



Спасибо за внимание

