

**Система гемостаза, методы комплексной
оценки и диагностика гемостазиопатий у
детей.**

Пшеничная К.И.

СПб ГПМУ, кафедра педиатрии,
эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО

2014 г.

Система гемостаза – совокупность механизмов, обеспечивающих циркуляцию крови в замкнутом сосудистом русле в физиологических условиях, профилактику кровоточивости и остановку кровотечения при повреждениях.

Механизмы (звенья) гемостаза:

1. Тромбоцитарный (клеточный)
2. Сосудистый
3. Плазменный (коагуляционный)

Тромбоцитарное звено гемостаза

- Ангиотрофическая функция тромбоцитов
- Участие в образовании раннего, первичного предварительного тромба: адгезия к повреждённой поверхности; агрегация ранняя (обратимая) и необратимая; реакции высвобождения тромбоцитарных гранул, ретракция тромбастенина – тромбоцитарный тромб
- Участие в сосудистом и коагуляционном звеньях гемостаза
- Участие в процессах регенерации и местных иммунных реакциях

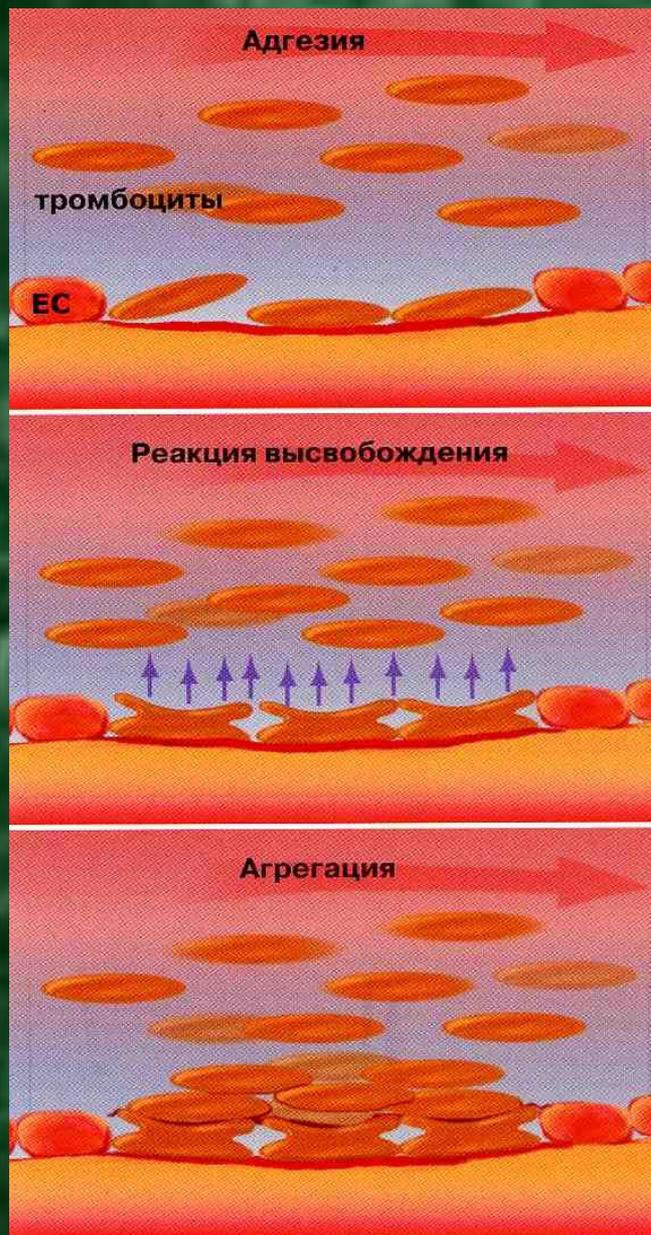


Рис. 2. Первичный гемостаз, общий вид

Методы оценки тромбоцитарного звена гемостаза

- Определение резистентности сосудов: манжеточная проба, проба «щипка», **показатель длительности (времени) кровотечения: по Дьюку (1910), Айви (1941) Борхгревинку-Ваалеру (1958), Шитиковой (1975), аппаратные методики.**
- Количество тромбоцитов в крови: **микроскопический метод**, определение с помощью автоматических счётчиков (количество, размер, тромбоцит, показатель анизоцитоза)
- Функциональная активность Тр: агрегация спонтанная, агрегация индуцированная (скрининговая: визуальный метод по А.С. Шитиковой 1984г – феномен «снежной бури», гемолизат-агрегационный тест по Л.З.Баркагану и **определяемая на агрегометре с различными агрегирующими агентами**), адгезия (на стекловолоске и др., **по агрегации с ристомицином**), секреции (по уровню Р-селектина)
- Фактор Виллебранда: **антиген vWF (50-160% с учётом группы крови)**, активность, ингибитор vWF
- Ретракция кровяного сгустка
- Определение содержимого гранул Тр

Участие сосудов в гемостазе

(Петрищев Н.Н.1999)

Тромбогенные

Атромбогенные

Фактор Виллебранда
Тромбоксан А2
Фактор активации тромбоцитов
АДФ



АДГЕЗИЯ И АГРЕГАЦИЯ
ТРОМБОЦИТОВ



Простациклин
Оксид азота
Экто-АДФ-аза

Тканевый фактор (ТФ)



ТРОМБОЦИТОГЕНЕЗ,
СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ



Ингибитор ТФ
Тромбомодулин
Протеогликаны

Ингибитор активатора плазминогена



ЛИЗИС ФИБРИНА



Тканевой активатор плазминогена
Аннексин II



Гемодинамические факторы

Тромбин, эндотоксин, цитокины и др.

Повреждение эндотелия

Методы изучения сосудистого звена гемостаза.

- Морфологические (макроскопические) исследования
- Методы визуализации сосудов – УЗИ, МРТ и др.
- Микроскопические исследования (анализ биоптатов)
- Определение в крови тромборегуляторов, как показателей дисфункции эндотелия: фактора Виллебранда (vWF), тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), простациклина (PGI₂), ингибитора тканевого фактора

Коагуляционное звено гемостаза (свёртывание крови)

- Образование вторичного, позднего, окончательного тромба, впоследствии организующегося в рубец, с ограниченной, регламентированной реканализацией (фибринолизом): образование активной протромбиназы (активированного фактора X) внешним или внутренним путём, образование из протромбина тромбина, превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина.
- Активация антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов C и S
- Реакции фибринолиза

Методы оценки коагуляционного звена гемостаза

- Обязательные тесты (скрининг-коагулограмма): *время свёртывания по Ли-Уайту*, АПТВ, индекс АПТВ, протромбиновое время (индекс)-МНО, тромбиновое время, фибриноген
- Дополнительные тесты: определение факторов свёртывания крови (VIII, IX, X, V, VII, XIII), активности и уровня фактора Виллебранда, ингибитора ф VIII, волчаночного антикоагулянта.
- Определение первичных антикоагулянтов: активность антитромбина III, протеинов С и S, гепарин-Ко-факторная активность, анти-Ха-активность,
- Оценка системы фибринолиза: Д-димеры, РКФМ, продукты деградации фибрина/фибриногена спонтанный и стимулированный эуглобулиновый лизис, плазминоген, антиплазминовая активность,.

Основные функции фактора Виллебранда в системе гемостаза

- Участие в адгезии тромбоцитов при повреждении стенок сосудов в зоне высокого напряжения сдвига (высокой скорости кровотока)
- Участие в межтромбоцитарном взаимодействии (агрегации Тр)
- Образование комплекса с фактором VIII, защищающим его от разрушения плазменными протеазами – участие в процессе свёртывания крови.
- Молекула фВ состоит из мультимеров различной молекулярной массы, зависящей от количества входящих в них идентичных субъединиц (от димеров до многомолекулярных мультимеров); наибольшие из мультимеров обладают самой выраженной гемостатической активностью
- Синтезируется в эндотелии сосудов (90%) и мегакариоцитах костного мозга (10%)
- Уровень антигена фВ (колич.) – 50-160%, активность фВ 60-150%
- При поступлении в плазму крови сверхвысокомолекулярные мультимеры расщепляются металлопротеиназой ADAMTS-13

В.В! Фактор Виллебранда относится к группе адгезивных белков острой фазы воспаления.

Классификация гемостазиопатий

- Геморрагические D69.9 (D69.1, D69.3, D69.5, D68.0)
- Тромботические D68.9, D68.8
- Смешанные

Структура геморрагических гемостазиопатий

- Тромбоцитопатии: количественные и качественные дефекты тромбоцитов
- Вазопатии: приобретенные и врождённые
- Коагулопатии: приобретенные, врождённые и наследственные
- Смешанные – комплексные дефекты гемостаза.

Основные диагностические этапы

- Клинико-анамнестический
- Лабораторный
- Дополнительные диагностические приёмы

Классификация типов кровоточивости

(по З.С.Баркагану, 1988 г.)

1. Микроциркуляторный (петехиально-пятнистый) – тромбоцитопатии: тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопатии
2. Васкулитно-пурпурный – приобретенные вазопатии (васкулиты)
3. Ангиоматозный – врождённые вазопатии
4. Макроциркуляторный – коагулопатии: гемофилии, афибриногенемия, приобретенные коагулопатии;
5. Смешанный – сочетанные нарушения в нескольких звеньях гемостаза: болезнь Виллебранда; ДВС.

Основу диагностики гемостазиопатии представляет комплекс клинических симптомов и анамнез повышенной кровоточивости у ребёнка и в семье !

Экхимозы и петехии



Dry purpura

Васкулитно-пурпурный тип
кровоточивости (пятнисто-папулёзный)







Гематомный тип – гемартрозы, артропатии



Гморрагические мезенхимальные дисплазии (ГМД)

- Дисфункция эндотелия
- Дефицит или аномалия фактора Виллебранда
- Дисфункция тромбоцитов
- Патология конечной фазы свёртывания (замедление полимеризации мономеров фибрина)

Тип кровоточивости – смешанный, с преобладанием микроциркуляторного (петехиально-пятнистого) компонента

Дополнительный гемостазиологический анамнез

1. Проявления кровоточивости в периоде новорожденности: кровоточивость пупочной ранки, петехии, экхимозы, гематомы и др. в родах, внутричерепные кровоизлияния
2. Геморрагические симптомы в течение всей жизни: носовые кровотечения, синячковость, петехии, гематомы, нарушения регенерации при повреждениях, кровотечения после травм, операций, удаления зубов, мелких повреждений (сроки появления и продолжительность!), кровоизлияния к склеры, на видимых слизистых, гематурия, кровь в стуле, меноррагии и прочие.
3. Наличие подобных симптомов у кого-либо из родственников
4. Акушерский и гинекологический анамнез матери: обильные menses, кровотечения после родов, аборт (!), выкидыши, преждевременные роды, угрозы прерывания беременности.

Дополнительный гемостазиологический анамнез при диагностике тромбофилии

1. Проявления геморрагической болезни новорождённых
2. Тромботические эпизоды и осложнения в течение всей жизни, в том числе после травм, операций, состояния иммобилизации, инфекций, постановки центральных и периферических катетеров и др., ишемические инсульты.
3. Геморрагические симптомы: носовые кровотечения, синячковость, петехии, кровоизлияния к склеры, на видимых слизистых, кровь в стуле и прочие.
3. Наличие у кого-либо из родственников варикозной болезни, инфарктов миокарда, инсультов, тромбозов и тромбозов любой локализации.
4. Отягощённый акушерский и гинекологический анамнез матери: выкидыши, преждевременные роды, угрозы прерывания беременности, неverified эпизоды болей в животе и лихорадки.

Лабораторное обследование – гемостазиограмма:

- В условиях оказания неотложной помощи: цель – выяснение состояния системы гемостаза в текущий момент, проведение коррекции нарушений и контроль терапии (но не диагностика исходного дефекта, как такового)
- В плановом порядке, повторными исследованиями: цель – выявление наличия и вида врождённой гемостазиопатии.

Преаналитический этап в гемостазиологии (Методическое руководство, Москва, 2011)

- **Внелабораторная составляющая:**
 - правильность направления;
 - физиологический статус (в возрасте до 6 мес. снижено содержание витамин-К зависимых факторов, протеинов С и S, повышен AgvW, уровень фибриногена, фXIII); гипербилирубинемия и гиперлипидемия; при переходе от температуры тела к комнатной, в образце может начаться агрегация криоглобулинов, дающая ложно пониженные показатели Тр и лейкоцитов; при беременности активность протеина S и число Тр снижаются, а AgvW, уровень фибриногена и фVIII повышаются
 - Гематокрит (стабилизируется через 20-30 мин после смены положения тела)
 - Суточные вариации – циркадные ритмы показателей
 - Факторы «стиля жизни» (фибринолиз усиливают животные жиры, тормозят свежие овощи и фрукты; поражение кишечника – дефицит витамин-К зависимых факторов; функцию Тр подавляют алкоголь, лук, чеснок, рыбная диета, витамины С и Е)

Внутрилабораторная составляющая

Условия проведения исследования системы гемостаза.

- Отсутствие острых или обострения хронических заболеваний, состояний интоксикации не менее 1мес.
- Отсутствие в течение последних 2-х (а лучше – 4-х) недель прививок, туберкулиновых проб, приёма любых препаратов, в том числе витаминов, пищевых добавок, настоев трав.
- В день обследования быть в состоянии натощак, но выпить тёплого чая (по вкусу – с сахаром), взять такое же питьё с собой для использования непосредственно перед взятием крови
- Соблюдение максимального психо-эмоционального и физического покоя.
- Температура воздуха в процедурном кабинете (как и обстановка в целом) должна быть наиболее комфортной.

Гемостазиограмма

- Клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов и всех тромбоцитарных индексов
- Определение длительности кровотечения по Дьюку
- Исследование динамической функции тромбоцитов
- Определение внутрисосудистой активации тромбоцитов
- Коагулограмма (скрининговая и расширенная)
- Исследование антикоагулянтной и фибринолитической активности
- Дополнительные исследования сосудов
- Молекулярно-генетические методы исследования при подозрении на тромбофилию

Алгоритм диагностики врождённых нарушений гемостаза

1. Уточнить семейный анамнез беременной: выявить группу риска, обеспечить профилактику в процессе беременности, подготовки к родам, особенности ведения родов и оценки новорождённого.
2. При наличии отягощённого семейного анамнеза расценивать ребёнка, как угрожаемого по гемостазиопатии со всеми необходимыми рекомендациями; по состоянию можно обследовать ребёнка вместе с соответствующим родственником.
3. В возрасте 1-3 лет выполнить повторные обследования ребёнка, не менее 3 раз в разные периоды года, до получения сопоставимых результатов, позволяющих подтвердить наличие патологии и её характер, или исключить.

В отдельных случаях диагноз остаётся сомнительным («рабочим»), назначаются определённые рекомендации для профилактики кровоточивости, и требуются повторные обследования в более старшем возрасте.

Лечебные средства, используемые в качестве гемостатиков.

- Препараты антифибринолитического действия: эпсилонаминокапроновая кислота, транексамовая к-та (при отсутствии данных о почечной патологии!)
- Ангиопротекторы: этамзилат (дицинон), препараты кальция, троксовазин, аскорбиновая кислота, рутин и др.
- Стабилизаторы биологических мембран: препараты кальция, магния, карбонат лития, АТФ, этамзилат
- Средства, стимулирующие внутриклеточные энергетические процессы: рибоксин, оротат калия и магния, элькар, витамины А, гр.В, С, Е, Р, фолиевая кислота, глютаминовая кислота и др.
- Прочие: фитосборы, DDAVP, гормональные препараты (овидон, микрогенон) при лечении маточных кровотечений), СЗП, НовоСэвен, Коагил VII, Фейба-Тим, Протромплекс, Гемате-П, Вилате и др.

Принципы лечения болезни Виллебранда

- Специфическое гемостатическое воздействие - концентраты ФВ и фVIII: СЗП (10-15мл/кг в сутки, не более 25мл/кг), криопреципитат, Иммунал (Baxter), Вилате (Octapharma), Гемоктин СДТ (Biotest)
- Рекомбинантный фактор VIIa: НовоСэвен Ново Нордикс), Фейба Тим 4 (Baxter)
- DDAVP – десмопрессин (детям старше 3-х лет!): 0,3 мкг/кг в день в/в-капельно в 50-100 мл физ. р-ра или подкожно в той же дозе без разведения, а также в виде спрея эндоназально, курс 4-6 дней; пероральный аналог – Минирин (Leschiva Pharm, Нидерланды)
- Антифибринолитики и прочие дополнительные средства

России

Гемате® П (CSL Behring) соотношение vWF/FVIII 2,4/1

Показания

Лечение и профилактика кровотечений или кровопотери во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если монотерапия десмопрессинном неэффективна или противопоказана;

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII);

Может использоваться для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII и у пациентов с наличием антител к фактору свертывания крови VIII.

Противопоказания

Повышенная чувствительность

Вилате (Octapharma) соотношение vWF/FVIII 0,9/1

Показания

Лечение и профилактика кровотечений при болезни Виллебранда (при количественном и/или качественном дефиците фактора Виллебранда);

Лечение и профилактика кровотечений при врожденной гемофилии А;

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII.

Противопоказания:

Детский возраст до 6 лет (в связи с недостаточностью данных); повышенная чувствительность

Иммунат (Baxter) соотношение vWF/FVIII 0,5/1

показания:

болезнь Виллебранда с недостаточностью фактора VIII.

Противопоказания

Повышенная чувствительность

Коррекция дефицита витамин-К зависимых факторов

- Викасол
- СЗП
- Протромплекс – комбинация 4-х витамин-К зависимых факторов: в одном флаконе фII-600 МЕ, VII-500 МЕ, IX-600 МЕ, X-600 МЕ, протеин С – не менее 400 МЕ, а также небольшие количества гепарина натрия – не более 0,5 МЕ/1 МЕ фактора IX, и антитромбин III от 15 до 30 МЕ на флакон. Дозировка 25-50 МЕ/кг. Повторные трансфузии при проведении хирургических вмешательств возможны через 24-48 часов (Г.А. Суханова с соав., «Тромбоз, гемостаз и реология». №1, 2011)

Рекомендации по диспансерному наблюдению детей с патологией гемостаза.

- Лёгкие и среднетяжёлые формы наблюдаются педиатром, тяжёлые – гематологом.
- Исключаются сильные дезагреганты: аспирин, тиклид, аспиринсодержащие средства, курантил
- Ограничивается приём слабых дезагрегантов (по показаниям, ограниченным курсом, под защитой)
- Ограничиваются физические нагрузки на период кровоточивости
- Подготовка к прививкам, контроль ан.крови до и после
- Подготовка к операциям и травмирующим процедурам
- Проведение курсов профилактического лечения по индивидуальным схемам и показаниям 2 и более в год.

Препараты, рассматриваемые в литературе, как причина тромбоцитопении

(по Г.И.Козинец, соав., 2001)

- Диуретики: хлортиазид, фуросемид, спиронолактон
- Антиревматические препараты: бутадион, индометацин
- Противомикробные ср-ва: сульфаниламиды, триметоприм, хлорамфеникол (левомицетин)
- Пенициллины: пенициллин, ампициллин, цефалотин
- Прочие ан-ки: новобиоцин, эритромицин, тетрациклин
- Антидиабетические: хлорпропамид, толбутамид
- Антидепрессанты и транквилизаторы: дезипрамин, диазепам, доксепин, мепробамат, amitриптилин
- Анальгетики: парацетомол, ацетилсалициловая кислота
- Антитуберкулёзные: ПАСК, рифампицин, пиразинамид
- Препараты других групп: барбитураты, карбамазепин, дигитоксин, гепарин, эстрогены, хлоридин, тиогуанин

Заключение

- Оценка состояния системы гемостаза в современных условиях должна осуществляться комплексно, с анализом клинико-анамнестических данных, с исследованием всех компонентов гемостаза: тромбоцитарного, сосудистого и коагуляционного у каждого пациента
- Наиболее важный компонент в диагностике – клинические и анамнестические данные; лабораторное подтверждение может иметь место не при каждом эпизоде обследования, и требует повторных исследований в динамике.
- Объём выполняемых диагностических процедур определяется этапом обследования и наличием адекватных диагностических приёмов и методик
- Преобладающим видом нарушений гемостаза у детей являются врождённые (наследственные) тромбоцитопатии, а также болезнь Виллебранда (среднетяжёлые и лёгкие формы), приобретенные гемостазиопатии у детей встречаются сравнительно реже