

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**

Травма → тромбопластин



(+витамин К)

Протромбин → тромбин



+Са и др.факторы ретракции)

Фибриноген → фибрин → тромб

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

Vessel Function in Haemostasis

- *Vasoconstriction, vasodilatation, changes of vessel permeability*
← *smooth muscle of tunica media.*
- *Biochemical properties (secretion of endothelial cells and subendothelial smooth muscle tissue) is controlled by the intima.*
- *Endothelial cells secrete anti-thrombotic substances:*
 - Prostacyclin (PGI₂)**- inhibits PL activation, induces vasodilatation.
 - ADP & ATP** – vasodilator
 - Thrombomodulin** → ↑ anticoagulant property of protein C
– plasma regulator of coagulation
 - Protease nexin** – inactivates thrombin
 - Heparan-sulfat** *activator of antithrombin-3*

Факторы, обеспечивающие тромбообразование

- Вазоконстрикция – 2 фазы: 1) *нейрогенная (10-30 сек.)*
2) *миогенная (около 1 часа)*
тромбоксан А₂ 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 A, VIII :C
- IX антигемофильный фактор B
- X ф. Стюарта-Прауэра
- XI плазменный предшественник тромбопластина
- XII ф. Хагемана
- XIII фибрин-стабилизирующий ф.

5 типов геморрагического синдрома

1. **Гематомный** – кровоизлияния в мягкие ткани
(гемофилия А и Б)
2. **Петехиально-пятнистый** – (синячковый или экхимозный) – в/кожные кровоизлияния (тромбоцитопении и -патии, дефицит факторов. II, X, VIII)
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 \varnothing 5 см $\geq 10 = (+)$

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)
- В структуре преобладают ТП высвобождения и парциальные.

Болезни, связанные с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена



Тромбоцитопении



Наследственные

Приобретенные



Иммунные

Не иммунные



Изоиммунные

Трансиммунные



Гетероиммунные

Аутоиммунные

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 α_2 (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:** азатиаприн (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! \rightarrow \downarrow агрегацию тромбоцитов.
6. Препараты парааминобензойной кислоты
7. Моносемикарбазон адренохрома (адроксон, хромаген, адреноксил)
8. Серотонин-адипинат или С.-креатинсульфат в/в
9. Дицинон

Тромбоцитопатия

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

Тромбоцитопатии - наследственные

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

Тромбоцитопатии приобретенные (симптоматические)

- 1 Гемобластозы
- 2 Миелопролиферативные заболевания и эссенциальная тромбоцитемия.
3. Витамин В12-дефицитная анемия.
4. Уремия
5. Миеломная болезнь,
6. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени
7. При цинге
- .8. При гормональных нарушениях - гипоэстрогении, гипотиреозах.
9. Лекарственные и токсигенные формы (аспирин, НПВС, антибиотики)

Болезнь Гланцмана (тромбастения)

- Дефицит гликопротеинов IIb/IIIa мембран тромбоцитов
- Тип наследования: Аутосомно-рецессивный
- Сохранены адгезия и агрегация тромбоцитов с ристоцетином, но нет ответа на стимуляторы, требующие связывания фибриногена (АДФ, тромбин, адреналин)

Болезнь Гланцмана (тромбастения)

- проявляется уже в раннем детском возрасте, характеризуется петехиально-экхимозным типом кровоточивости, склонностью к кровотечению из слизистых оболочек (носовые, маточные кровотечения, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза), длительными кровотечениями после удаления зуба или ЛОР-операций.

Болезнь Гланцмана-лабораторная диагностика

- - увеличение времени кровотечения;
- - нормальное количество тромбоцитов;
- - в пределах нормы адгезия тромбоцитов, при изучении ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов выявляется отсутствие типичной двухфазной кривой

СИНДРОМ (БОЛЕЗНЬ) БЕРНАРА-СУЛЬЕ (МАКРОЦИТАРНАЯ ТРОМБОЦИТОДИСТРОФИЯ, СИНДРОМ ГИГАНТСКИХ ТРОМБОЦИТОВ)

- в мембране тромбоцита отсутствует специфический гликопротеин, взаимодействующий с ФВ-VIII, ФУ, Ф₁X и ристоцетином, и повышается содержание сиаловых кислот, снижается электрический заряд. Это приводит к нарушению адгезионных свойств тромбоцитов.
- наследуется аутосомно-рецессивно, характеризуется укорочением продолжительности жизни тромбоцитов при нормальном процессе их продуцирования в костном мозге, следствием чего - развитие умеренной тромбоцитопении.
- наличие в крови гигантских тромбоцитов, достигающих в диаметре 6-8 мкм (в норме 2-4 мкм).



Клиническая картина болезни Бернара-Сулье

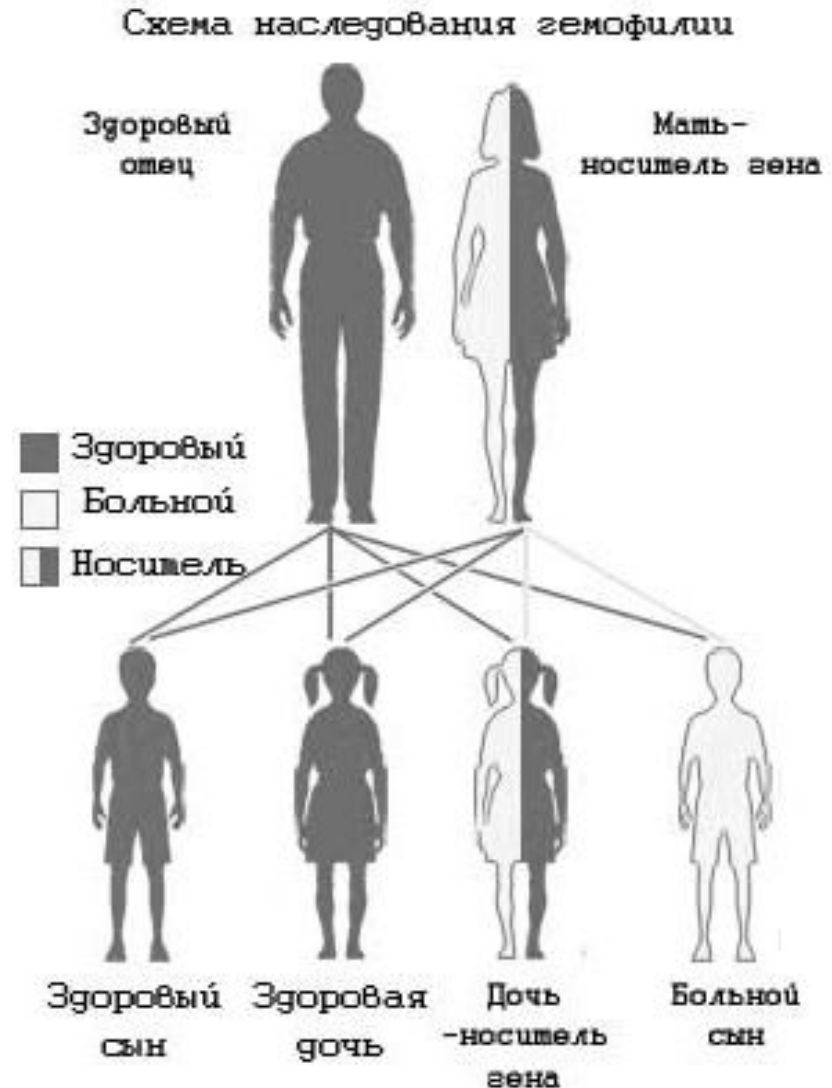
- кровоточивость петехиального типа, тяжесть которой варьирует в больших пределах — от относительно лёгких и латентных форм до тяжёлых и даже фатальных случаев.
- Тяжесть кровоточивости зависит от содержания аномальных тромбоцитов: чем выше их процент, тем тяжелее и потенциально опаснее протекает геморрагический синдром.

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. R. & 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 VIII (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 VIII 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.Х
- *Десмопрессин* - ↑ активность ф. VIII

Препараты местного гемостатического действия

- *Берипласт ХС* – 4 флакона (фибриноген, XIII ф., апротин (ингибитор протеаз); тромбин; кальция хлорид)
- *Берипласт ХС 0,5мл/3 мл* – комбинированный фибрино - тромбиновый клей
- *Тахокомб* – пластины (коллаген + тромбин + апротин)
- *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.

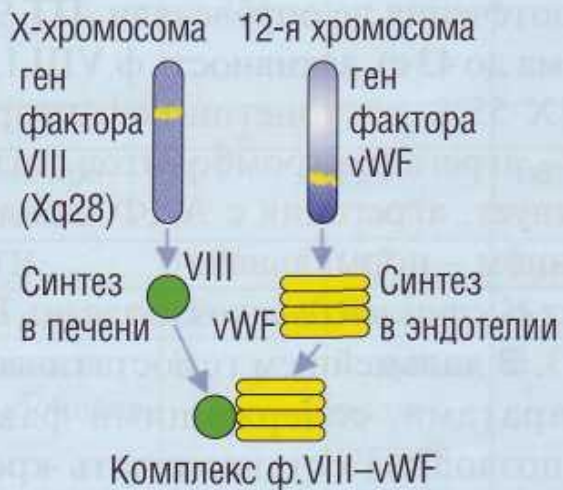
Диспансерное наблюдение больных гемофилией

- *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.

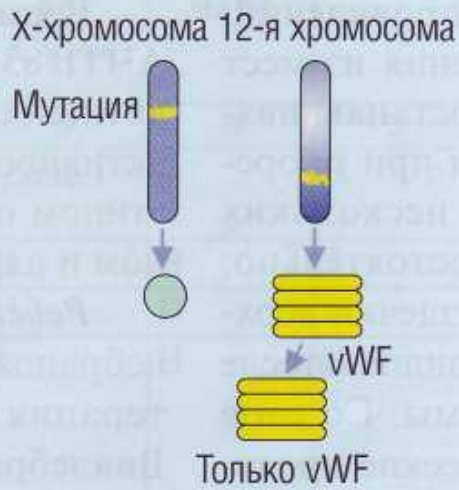
Болезнь Виллебранда

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

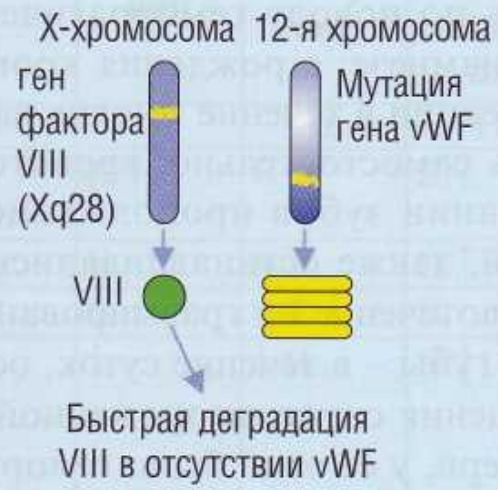
Норма



Гемофилия А



Болезнь Виллебранда



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

Благодарю за внимание!

