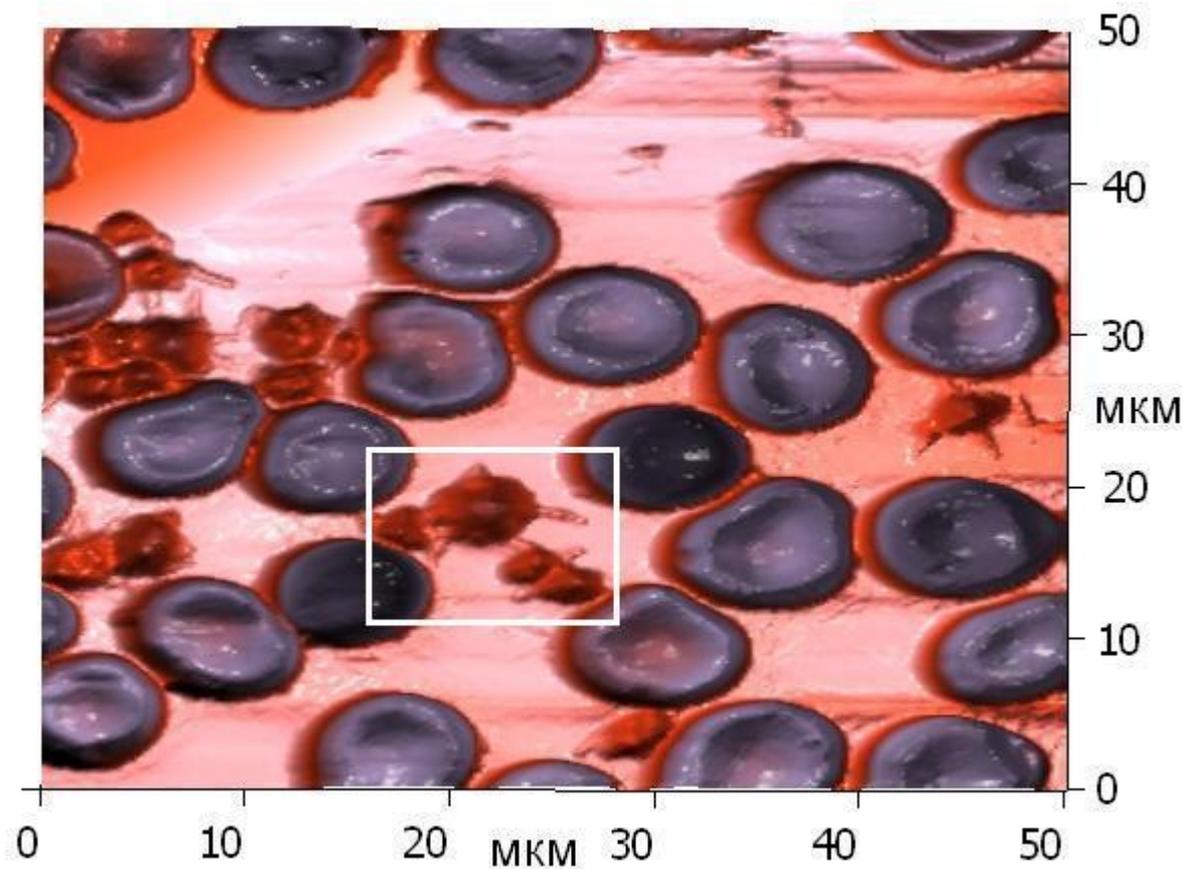


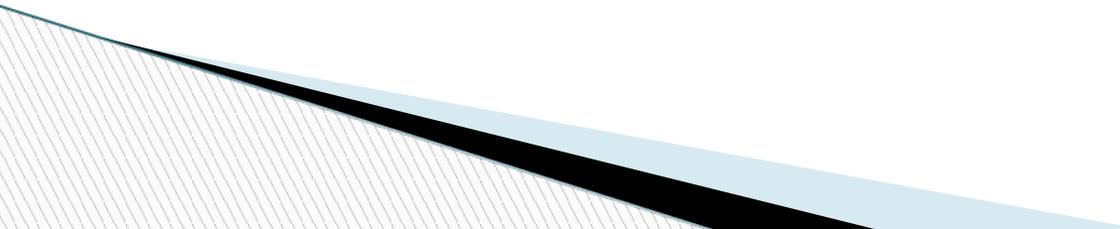
Геморрагические диатезы



Гемостаз

- Биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой, предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях.

Компоненты системы гемостаза

- Стенки кровеносных сосудов (эндотелий и субэндотелий);
 - Клетки крови (тромбоциты);
 - Плазменные ферментные системы – свертывающая, фибринолитическая, каллекреин- кининовая.
- 

Этапы свертывания крови

I – взаимодействие тромбоцитов, сосудистой стенки и некоторых плазменных белков-сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (вазоконстрикция – происходит немедленно, адгезия тромбоцитов- в течение нескольких секунд, агрегация тромбоцитов- несколько минут);

II – коагуляционный гемостаз – активация плазменных факторов свертывания и образование фибрина (несколько минут);

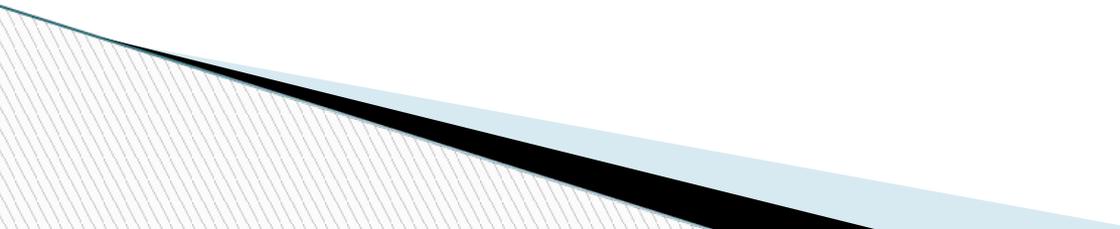
III – фибринолиз – лизис кровяного сгустка (несколько часов).

Типы кровоточивости

1. Гематомный с болезненными напряженными кровоизлияниями как в мягкие ткани, так и в суставы, выраженной патологией опорно-двигательного аппарата-типичен для гемофилии А и В.
2. Петехиально-пятнистый (синячковый) – характерен для тромбоцитопений, тромбоцитопатий и некоторых нарушений свертываемости крови – гипо-и дисфибриногенемий, наследственного дефицита факторов X и II, иногда VII.

Типы кровоточивости

3. Смешанный синячково-гематомный – сочетание петехиально-пятнистой кровоточивости с появлением отдельных больших гематом (забрюшинных, в стенках кишечника и др.) при отсутствии поражений суставов и костей либо с единичными геморрагиями в суставы:

4. Васкулитно-пурпурный –геморрагии в виде сыпи или эритемы (на воспалительной основе), возможно присоединение нефрита и кишечных кровотечений;
 5. Ангиоматозный – при телеангиоэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах, характеризуется упорными строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии геморрагиями.
- 

Геморрагические диатезы-

- это группа различных заболеваний и синдромов, общим признаком которых является повышенная кровоточивость.

Геморрагические диатезы

первичные

**Вторичные
(сопутствующий
симптом
основного
заболевания)**

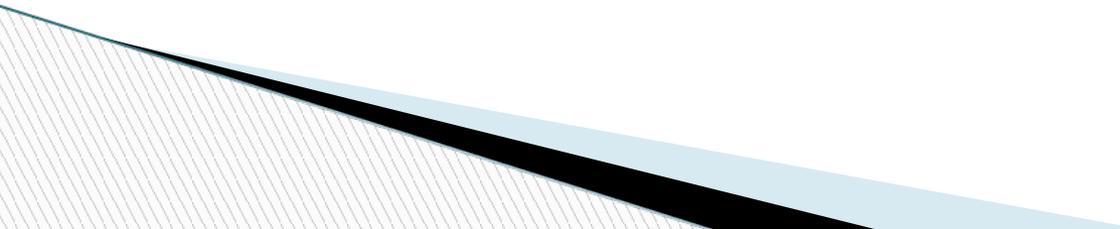
Наследственные:
-генетически
предопределенные;
-На протяжении всей
жизни;
-Положительный
семейный анамнез

Приобретенные
-появляются у ранее
здоровых людей;
-Возможны
ремиссии;
-Отрицательный
семейный анамнез

Классификация (по патогенетическим механизмам)

- 1- заболевания, связанные с нарушениями в мегакариоцитарной системе крови, т.е. изменение численного состава и функциональных свойств тромбоцитов (тромбоцитопении, тромбоцитопатии);
- 2- расстройства свертывания крови в результате наследственного или приобретенного дефицита прокоагулянтов или повышенного содержания антикоагулянтов (гемофилия, диспротромбинемия, гипо-и афибриногенемия).

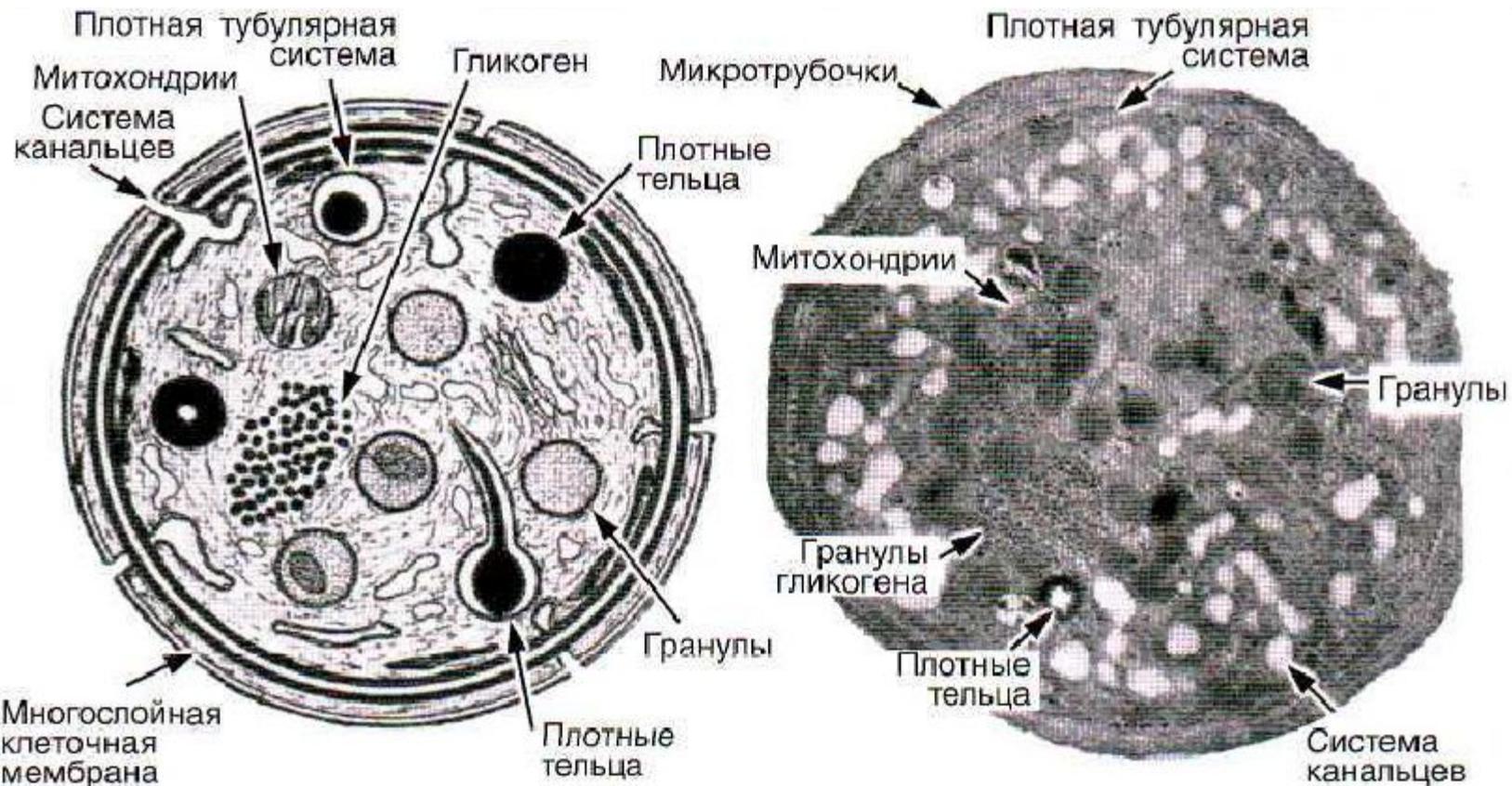
3- заболевания, при которых
кровооточивость обусловлена
нарушениями сосудистой системы
(микротромбоваскулиты,
вазопатии).

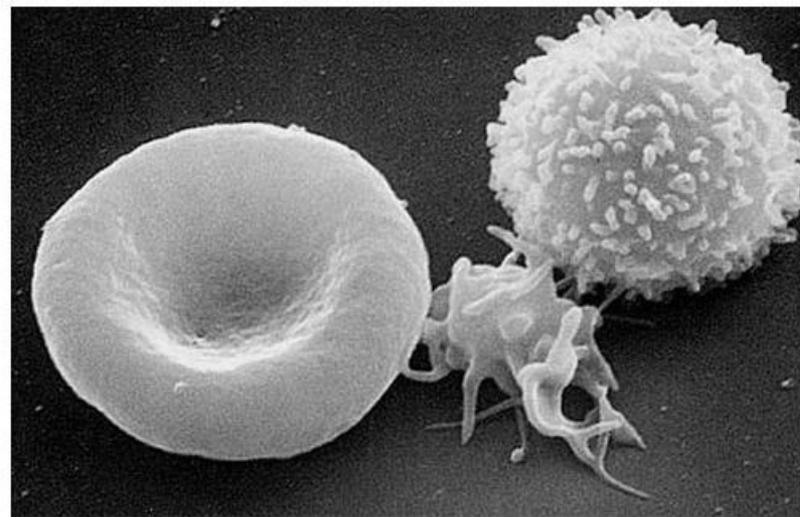
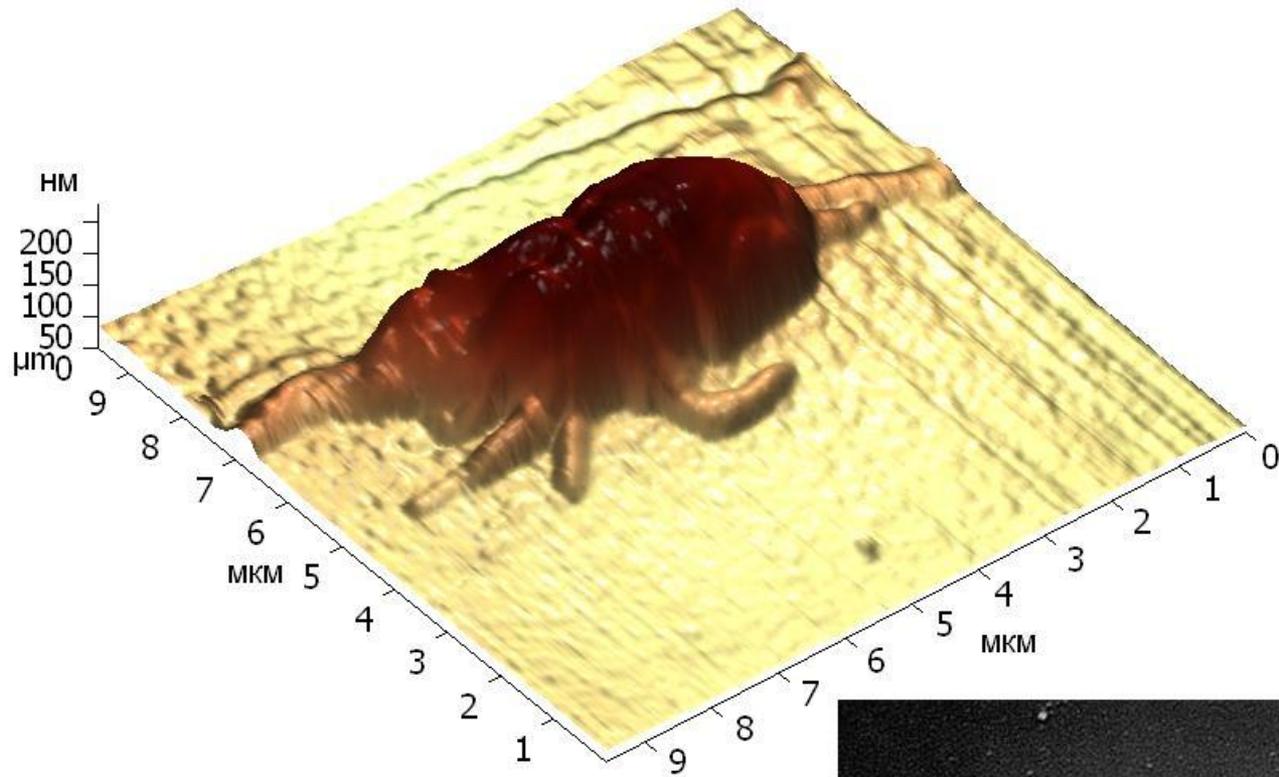


нарушения в мегакариоцитарно-тромбоцитарной системе



Микроскопия интактных тромбоцитов





Тромбоцитопении

- *Геморрагический диатез, в основе которого лежит уменьшение количества тромбоцитов ниже нормы (ниже 40% или 100,0 тыс).*

Историческая справка

- **1735 г.** – **Paul Werlhof.** Первое сообщение о пациенте с кровотечением и пурпурой.
- **1883 г.** – **Brohm and Denys.** Выявили связь между тромбоцитопенией и болезнью Верльгофа.
- **1946 г.** – обнаружено, что в костном мозге у пациента с ИТП увеличено количество мегакариоцитов, причем большинство из них не продуцируют тромбоциты.
- **1951 г.** – в плазме пациента с ИТП обнаружен «тромбоцитопенический фактор», вызывающий тромбоцитопению у добровольцев.

Причины тромбоцитопении

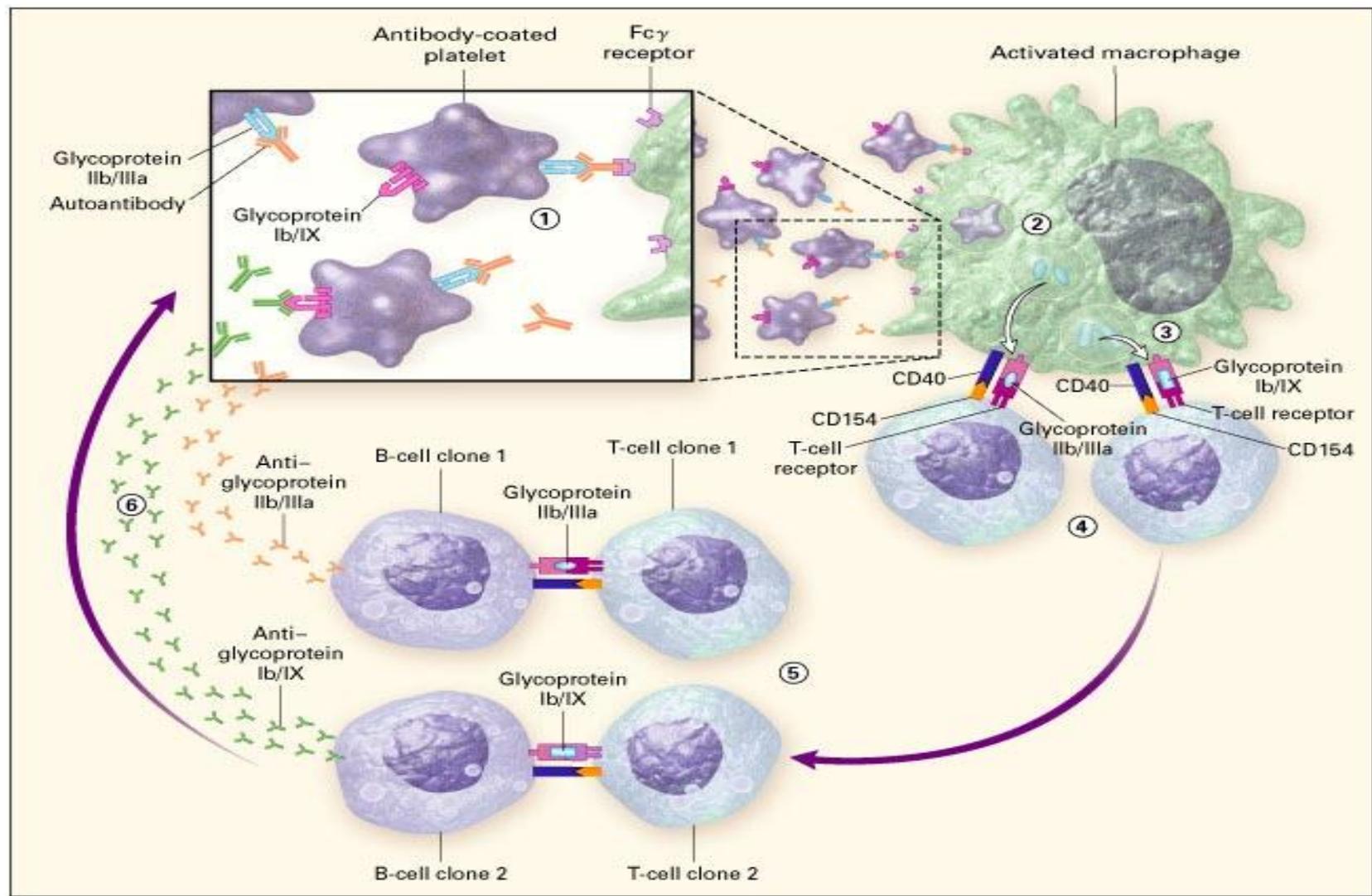
- Аплазия кроветворения
- Гемобластозы
- Метастазы солидных опухолей в костный мозг
- Миелофиброз
- Дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты
- Лучевая болезнь, постцитостатическая цитопения
- Гиперспленизм
- Иммунные тромбоцитопении
- ДВС – синдром
- Печеночная недостаточность
- Наследственные заболевания

Новые подходы к пониманию теории патогенеза

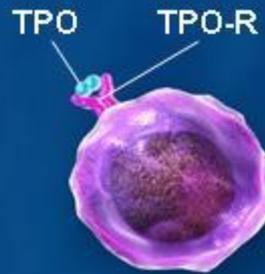
- Выработка антитромбоцитарных антител с последующим их разрушением в селезенке
- *Нарушение продукции тромбоцитов*
- *Важную роль в гибели тромбоцитов играют цитотоксические Т – лимфоциты*

Патогенез аутоиммунной тромбоцитопении

выработка антитромбоцитарных антител с последующим разрушением их в селезенке



Антитромбоцитарные антитела нарушают продукцию тромбоцитов мегакариоцитами



ТИП КЛЕТОК

предшественник

СЛЕДСТВИЕ

выживание и пролиферация клеток-предшественников

РЕЗУЛЬТАТ

замена погибших мегакариоцитов



мегакариоциты

преждевременная гибель части мегакариоцитов

снижение продукции тромбоцитов



тромбоциты

тромбоциты с ТПО удаляются селезенкой

функциональный дефицит ТПО

Тромбоцитопении

```
graph TD; A[Тромбоцитопении] --> B[Наследственные нарушения тромбоцитопоэза]; A --> C[Токсическое повреждение тромбоцитопоэза]; A --> D[Иммунологически обусловленное нарушение обмена];
```

Наследственные нарушения тромбоцитопоэза

- врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения
- тромбоцитопения и синдром отсутствия лучевой кости
- дефицит тромбопоэтина

Токсическое повреждение тромбоцитопоэза

- медикаментозно-токсическая тромбоцитопения

Иммунологически обусловленное нарушение обмена

- иммунная тромбоцитопения
- неонатальная иммунная тромбоцитопения
- посттрансфузионная пурпура
- иммунологически обусловленная медикаментозно-зависимая тромбоцитопения

Неиммунные:

*а- механическая травма тромбоцитов
(спленомегалии, гемангиомы) ,*

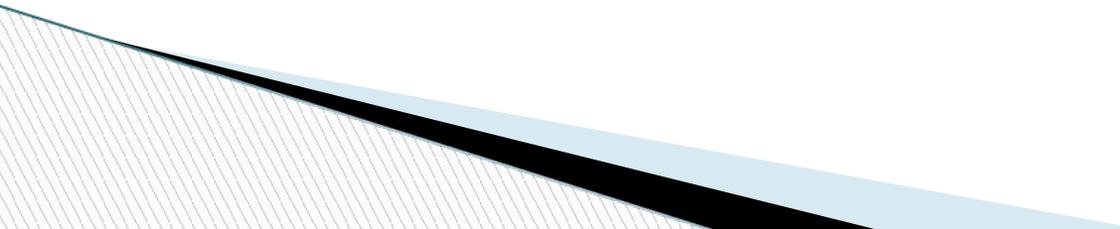
*б- угнетение пролиферации костного мозга
(апластическая анемия, радиация,
химические агенты);*

*в- замещение костного мозга опухолевой
тканью (опухоли, лейкозы);*

г- соматические мутации (болезнь Маркиафавы-Микели),

д- недостаток вит.В12 или фолиевой кислоты;

е- повышенное потребление тромбоцитов (ДВС –синдром, тромбозы).



Клиническая классификация (по Н.П.Шабалову).

- 1- Первичные тромбоцитопенические пурпур (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, изоиммунные и трансиммунные тромбоцитопении, а также наследственные формы);*
- 2- Вторичные (симптоматические тромбоцитопении, представляющие собой симптом и всегда имеющие установленную причину)*

Первичная (идиопатическая) иммунная тромбоцитопения

- Панель экспертов международной рабочей группы ИТП рекомендует использование термина «**иммунная**», а не идиопатическая, чтобы отражать иммунный патогенез ТП и термин «**первичная**», чтобы подчеркнуть отсутствие предшествующих или сопутствующих «запускающих» состояний. Уровень тромбоцитов должен быть менее **100.000**, а не 150.000, чтобы исключить здоровых людей и тромбоцитопению беременных.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура

- Аутоиммунное заболевание, характеризующееся низким количеством тромбоцитов (менее $150,0 \times 10^9/\text{л}$), клинически проявляющееся петехиально – пятнистым (синячковым) типом кровоточивости.
- Может быть:
 - острой и хронической
 - первичной и вторичной

ЭТИОЛОГИЯ.

- *Аутоагглютинины (60%);*
- *Медикаментозые;*
- *Вирусные инфекции;*
- *Аутоиммунные
заболевания.*

Заболеваемость

- Ежегодное количество впервые диагностированных случаев ИТП в Европе составляет от 1 до 4 человек на 100 000 населения
- Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая максимума у пациентов старше 60 лет

Клинические признаки и течение ИТП

Дети	Взрослые
обычно острая, кратковременная (хроническая у ~10%–20%)	хроническая у большинства пациентов
часто после вирусной инфекции или иммунизации	нет определенных предшествующих заболеваний
спонтанные ремиссии у 80%–90% за 2–8 недель	спонтанные ремиссии у <10%
рефрактерность у 15%–30%	рефрактерность у 30%–50%
очень низкий риск смертности или серьезных кровотечений	уровень смертности 8%–16% (рефрактерность); 5% уровень фатальных кровотечений (острых)

Варианты течения ИТП

Первичная ИТП – 3 месяца от момента постановки диагноза

Персистирующая ИТП - 3-12 месяцев от момента постановки диагноза (отсутствие спонтанной ремиссии и полной ремиссии после лечения)

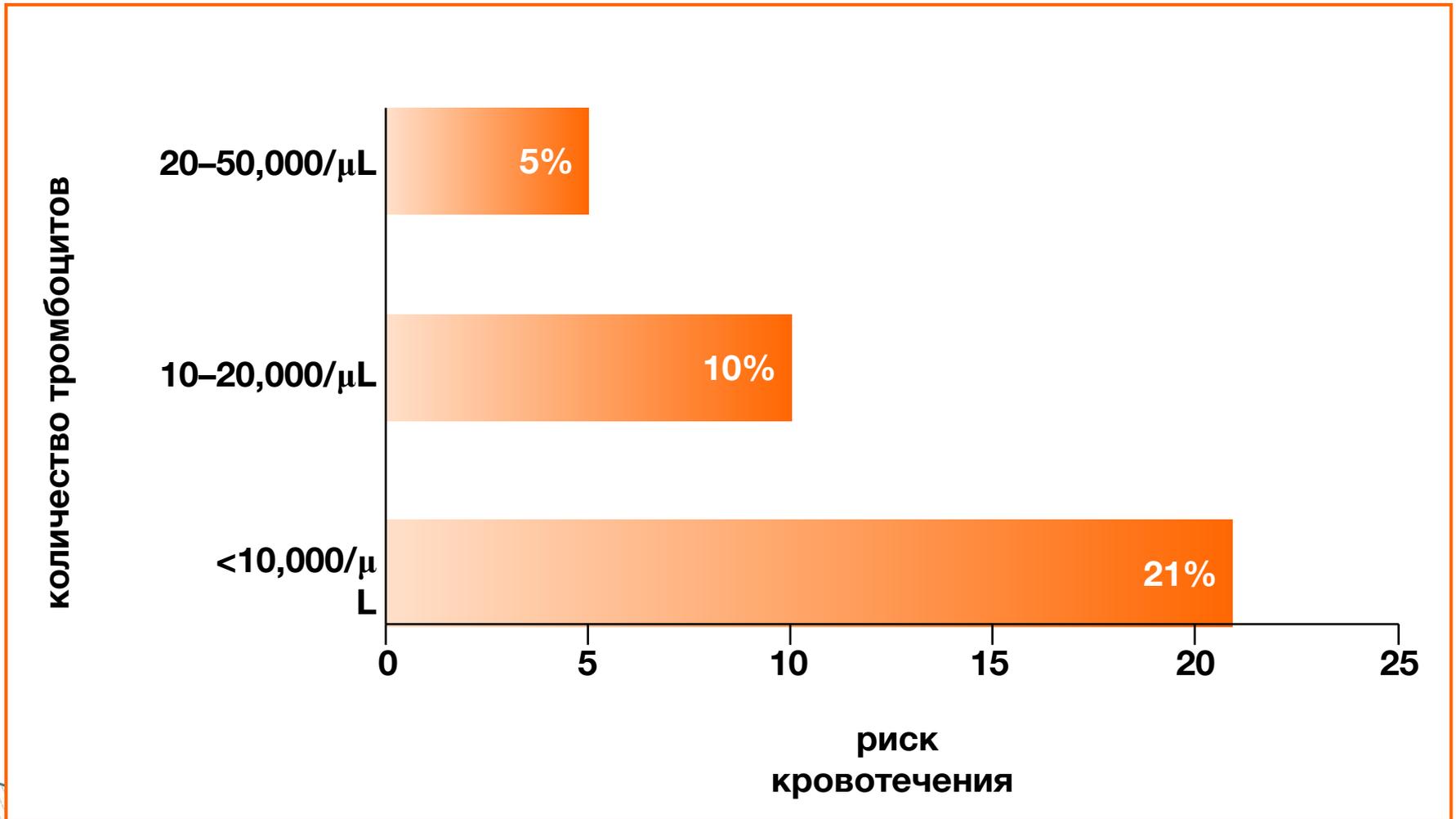
Хроническая ИТП – более года

Тяжелая ИТП – наличие кровотечений в дебюте требующих заместительной терапии или возникновение новых кровотечений после лечения, требующих заместительной терапии

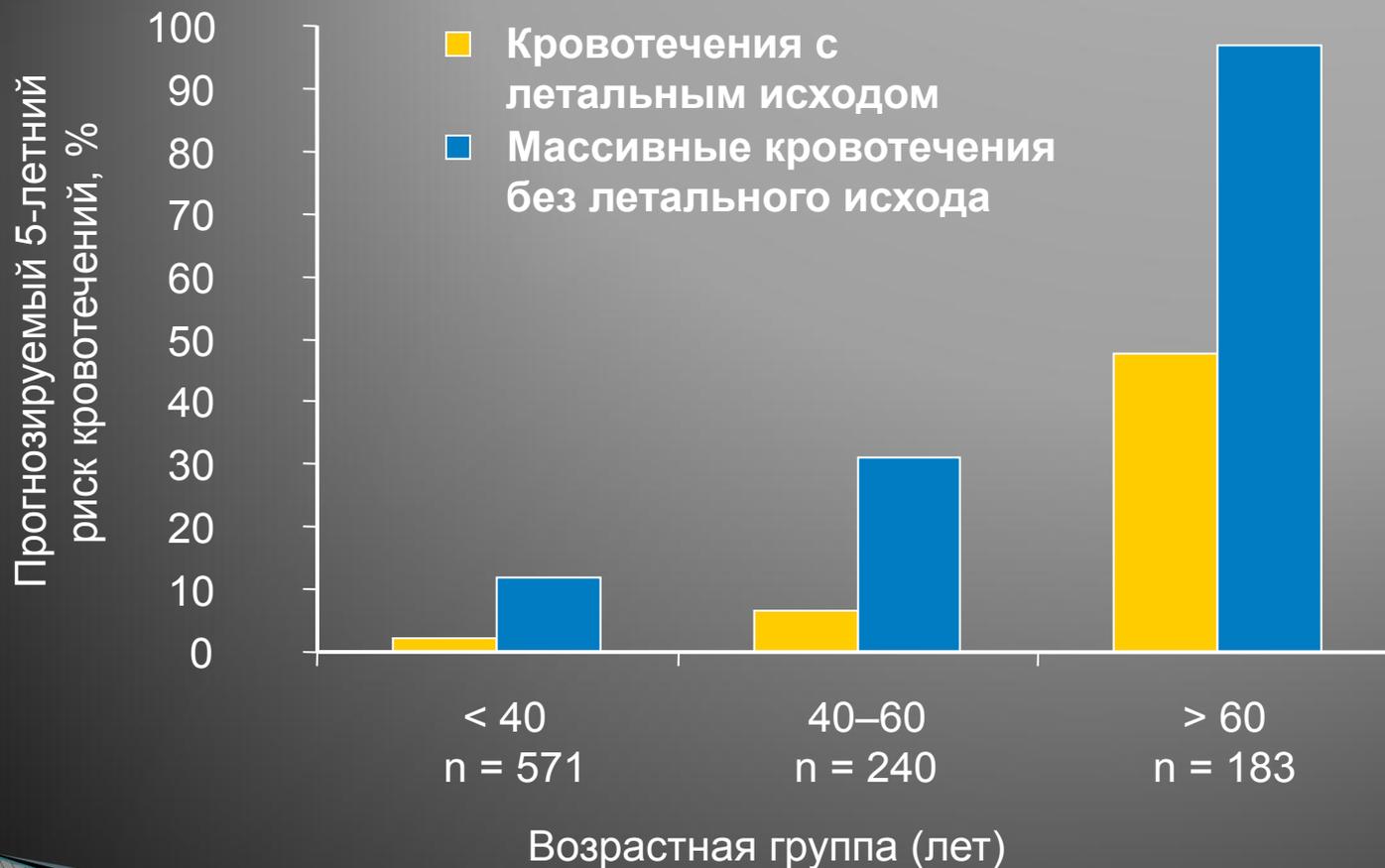
Клиническая картина.

- кровоизлияния в кожные покровы, слизистые оболочки, внутренние органы (**спонтанно**);
- Кровотечения (от незаметных до профузных: носовые, из ротовой полости, после экстракции зуба, тонзилэктомии, ЖКТ, маточные, почек, легких и др.);

Степень тромбоцитопении и риск кровотечений



Зависимость частоты кровотечений при ИТП от возраста



ИТП у взрослых – хроническое заболевание с серьезными последствиями



петехии, пурпура как на коже, так и на слизистых, экхимозы (синяки), гематомы кровотечения из слизистых (носа, полости рта, меноррагии, ЖКТ, гематурия) длительно непрекращающиеся кровотечения после оперативных вмешательств, травм кровоизлияния в склеры, ЦНС, субдуральные гематомы

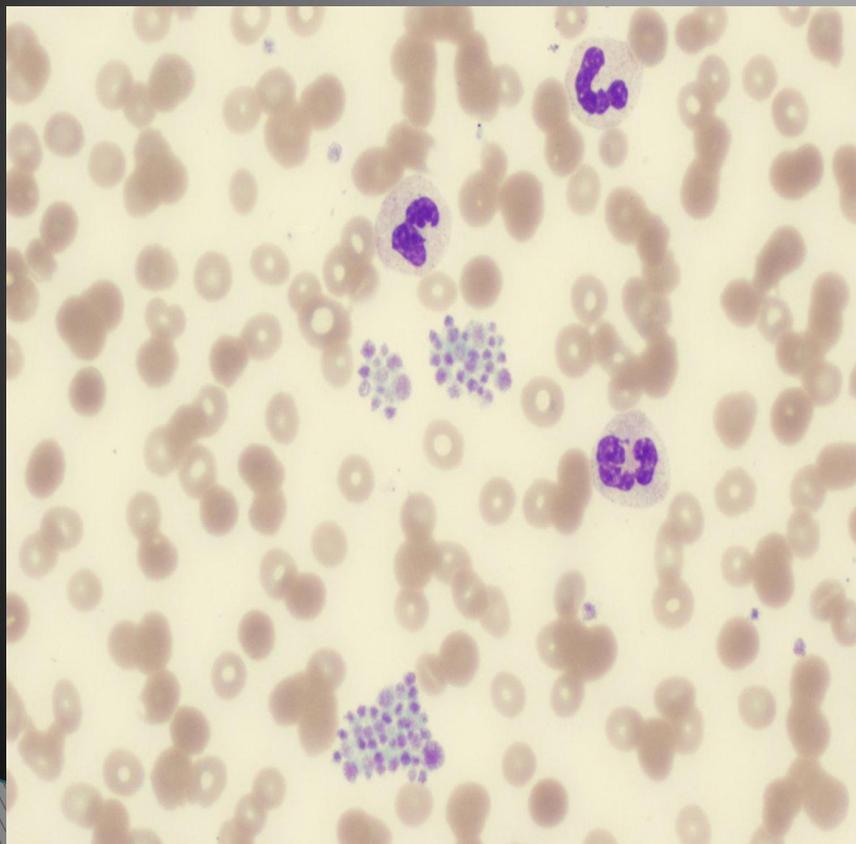


Лабораторная диагностика.

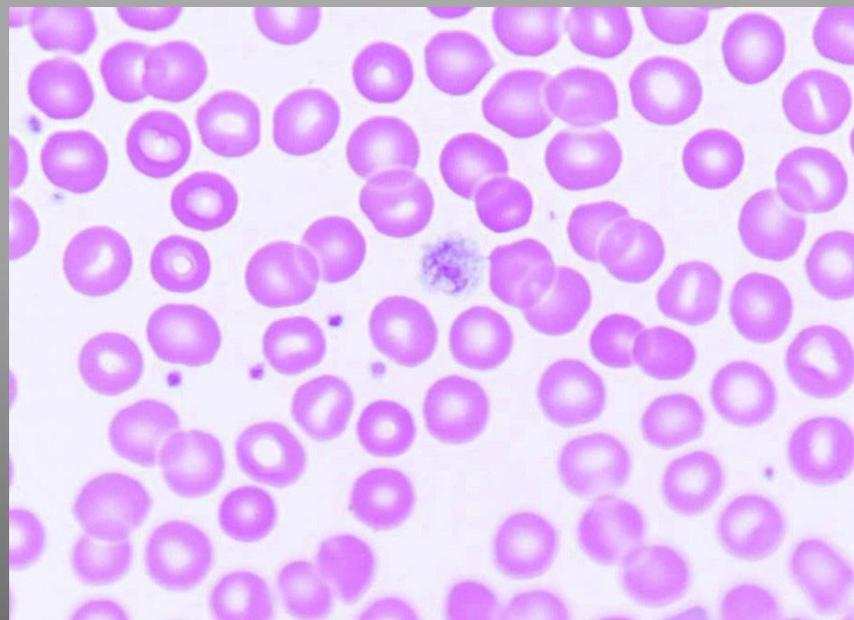
- Гемограмма- уменьшение количества тромбоцитов вплоть до полного исчезновения;
- Анемия нормохромная (при длительном кровотечении - гипохромная);
- Нейтрофильный лейкоцитоз до 10-12 тыс. с появлением юных;

Мазок периферической крови

клампинг



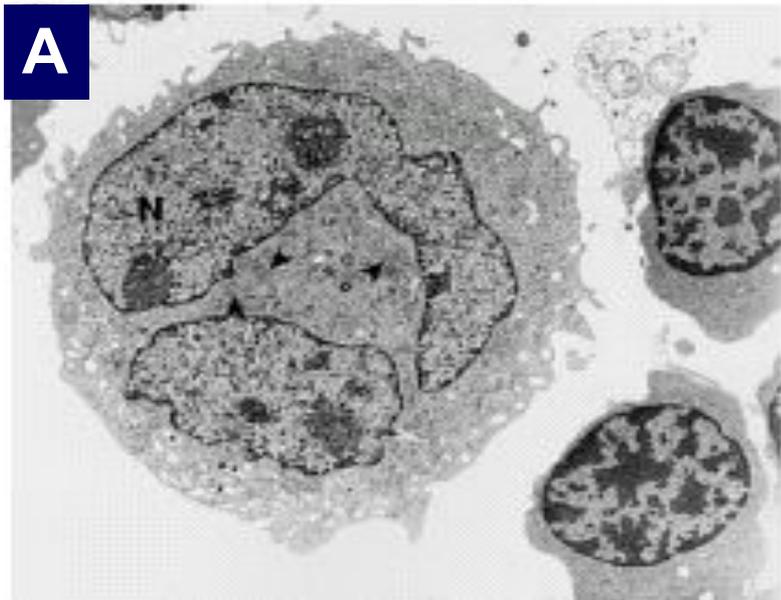
гигантские тромбоциты



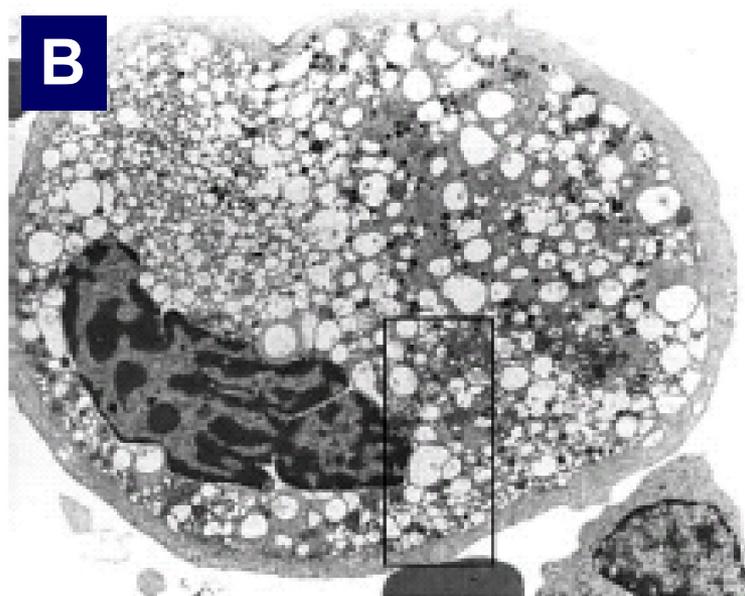
Миелограмма.

- Гиперплазия мегакариоцитарного ростка, появления мегакариобластов и промегакариоцитов.
- Отсутствие отшнуровки тромбоцитов.

Образующиеся при иммунной тромбоцитопении аутоантитела стимулируют апоптоз мегакариоцитов



Нормальный
мегакариоцит



Мегакариоцит при ИТП

Основные оцениваемые показатели при диагностике ИТП

- История болезни / семейный анамнез
- Общий анализ крови и количество ретикулоцитов
- Исследование костного мозга (у отдельных пациентов, а именно : старше 60 лет, плохо отвечающих на лечение первой линии – стероиды, иммуноглобулины и перед спленэктомией)
- Количественное определение уровня иммуноглобулинов
- Группа крови (Rh)
- Прямой антиглобулиновый тест
- *H. pylori*
- ВИЧ
- ВГС

Тесты, обладающие потенциальной пользой

- Антитела к гликопротеинам тромбоцитов
- Антитела к фосфолипидам (в том числе к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт)
- Антитиреоидные антитела и функция щитовидной железы
- Тест на беременность у женщин детородного возраста
- Антинуклеарные антитела
- ПЦР-диагностика парвовируса и ЦМВ

Тесты, польза которых не подтверждена

- Взаимодействующие с тромбоцитами IgG
- Время кровотечения
- Определение срока жизни тромбоцитов
- Активность компонента сыворотки крови

Историческая справка

- 1958 г. – выявлена эффективность глюкокортикоидов при иммунной тромбоцитопении.
- 1981 г. - открытие эффективности в/в иммуноглобулина при ИТП
- 1994 г. – **тромбопоэтин (ТПО)** – основной фактор роста тромбоцитов. Клонирован ген ТПО и препарат получен в рекомбинантной форме.

Применение препарата эффективно снижало длительность и глубину тромбоцитопении после химиотерапии и позволяло повышать содержание тромбоцитов у доноров но...

Почти 10% доноров и часть пациентов начали продуцировать нейтрализующие антитела к ТПО, что привело к развитию длительных глубоких тромбоцитопений

FDA запретило клиническое применение ТПО

Когда рекомендуется лечить ИТП?

Взрослые	Дети
<20,000–30,000 тромбоцитов/ μL	<10,000 тромбоцитов / μL с минимальной пурпурой
<50,000 тромбоцитов/ μL плюс: <ul style="list-style-type: none">■ тяжелые кровотечения из слизистых■ факторы риска кровотечения (артериальная гипертензия, язвенная болезнь, активный образ жизни)	<20,000 тромбоцитов / μL плюс: <ul style="list-style-type: none">■ значительные кровотечения из слизистых

- **Цель лечения: повышение тромбоцитов >30,000/ μL**

Лечение

- Глюкокортикостероидная терапия (преднизолон 1 мг/кг массы тела), при неэффективности через 5-7 дней дозу удваивают или утраивают. Снизать постепенно до полной отмены.
- Иммуноглобулины в\в кап в течение 3х дней;
- Спленэктомия;

Спленэктомия

- выполняется через 4 - 6 месяцев неудачной консервативной терапии
- первоначальная нормализация количества тромбоцитов у 75% - 85% пациентов
- длительный эффект у $\sim 2/3$ пациентов, но эффект может убывать со временем
- 25% - 50% рецидивов от 5 до 10 лет

□ Трансфузии тромбоконцентрата строго при тяжелых жизнеугрожающих кровотечениях;

В других случаях переливание тромбоконцентрата не показано.

Плазмаферез (4-5 процедур) для удаления антител.

Профилактика.

- Запрещается прием препаратов, снижающих агрегацию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, гепарин и др.);
- противопоказаны физио-процедуры;
- Противопоказана работа в горячих цехах, тяжелый физический труд, занятия спортом;

Нарушения в системе гемостаза

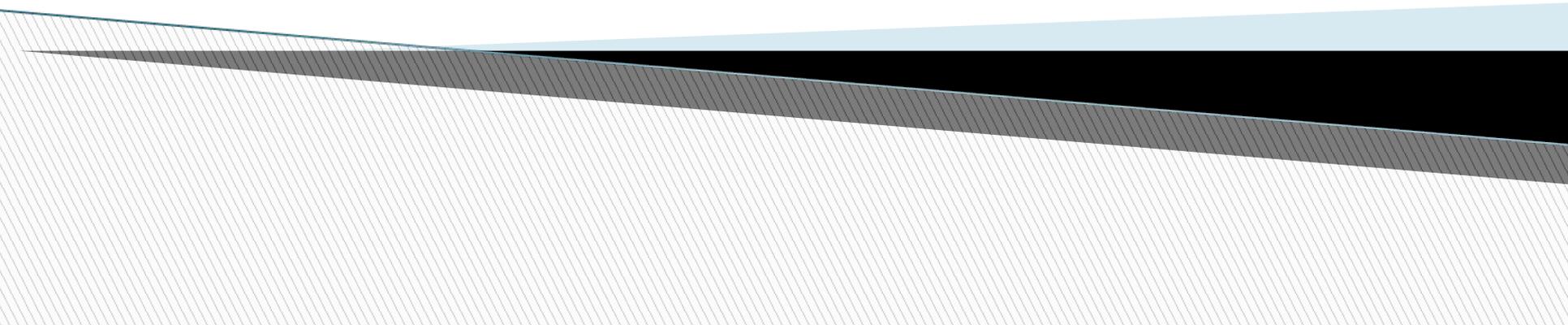
наследственные

- Гемофилия А, В, С
- Б-нь Виллебранда;
- Дефицит XII фактора, дефект Хагемана;
-
- Дисфибриногемия;
- Наследственный фибринолиз.

приобретенные

- ДВС-синдром;
- Диспротеинемии;
- Энтеропатии и дисбактериоз кишечника;
- Кровотечения при печеночных патологиях;
- Кровоточивость, обусловленная антикоагулянтами непрямого действия;
- Осложнения тромболитической терапии

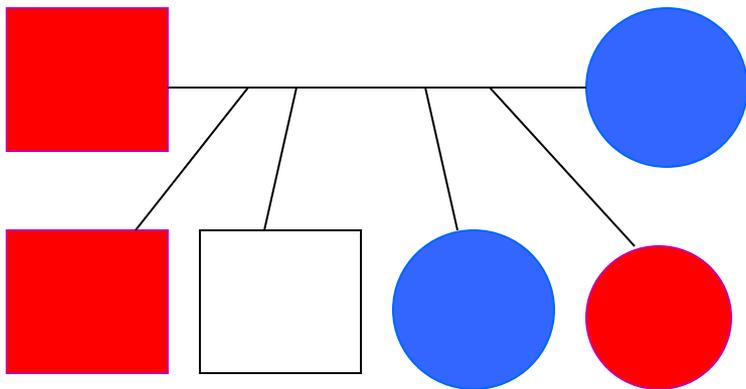
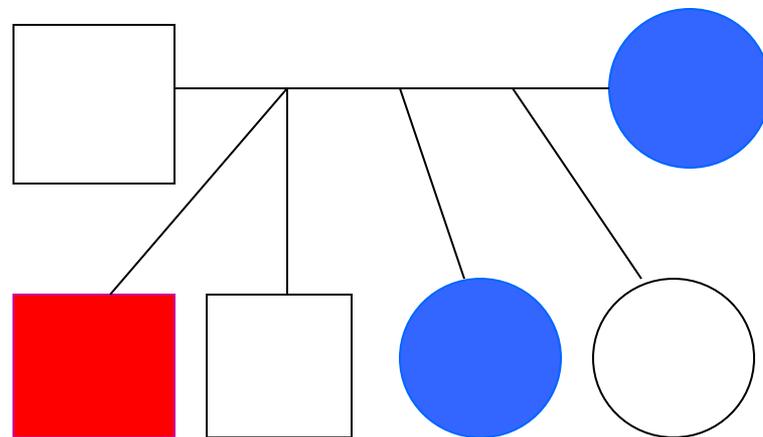
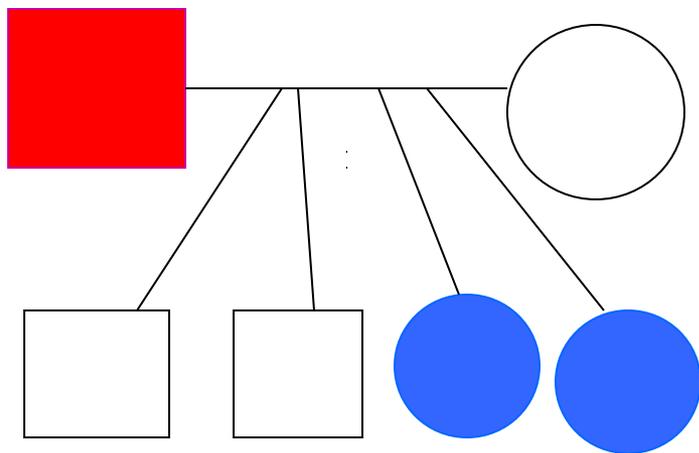
Гемофилия-
-классическая форма кровоточивости,
передающаяся по наследству.



ЭТИОЛОГИЯ

- Генетическое заболевание, которое передающееся по наследству по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой (ген, несущий ответственность за синтез антигемофильного глобулина, локализуется в половой X- хромосоме).

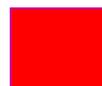
Заболеваемость гемофилией



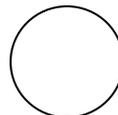
Женщины, больные гемофилией



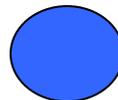
мужчины



Мужчины, больные гемофилией



Женщины



Женщины-кондукторы

Класифікація.

- Гемофілія А- дефіцит УІІ фактора свертывания крови (антигемофильного глобулина А)- 80-95%;
- Гемофілія В – дефіцит ІХ фактора свертывания крови – болезнь Кристмаса- 6-13%;
- Гемофілія С- дефіцит ХІ фактора свертывания (плазменного предшественника тромбопластина)- болезнь Розенталя.

- По степени тяжести:
- 1. Тяжелая – при уровне фактора 2% и менее;
- 2. Среднетяжелую – при уровне фактора 21-50%;
- 3. Легкую – при уровне фактора 5-30%.

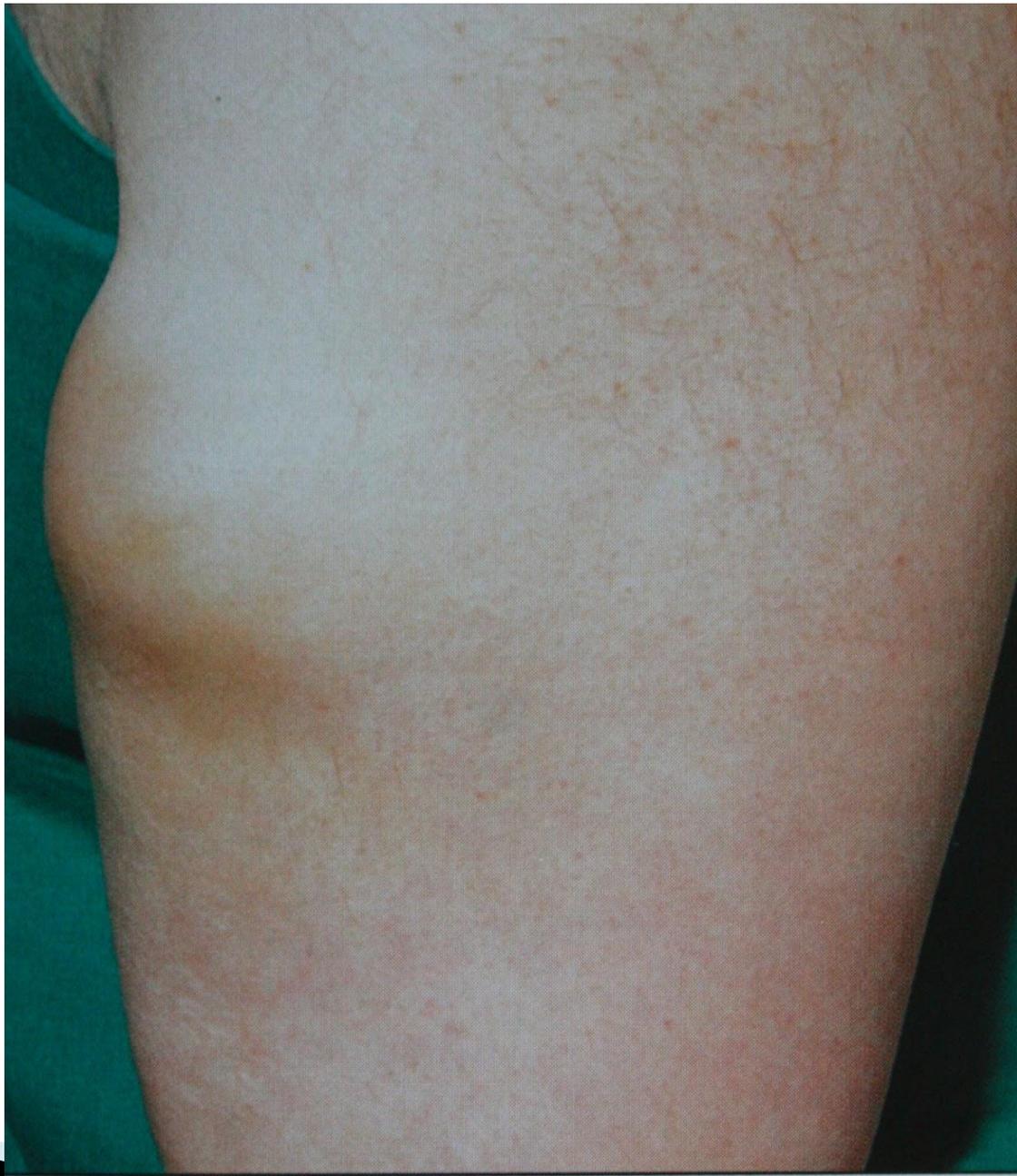
Нормальный гемостаз при уровне фактора VIII более 30%.

Уровень активности фактора остается постоянным на протяжении всей жизни больного.

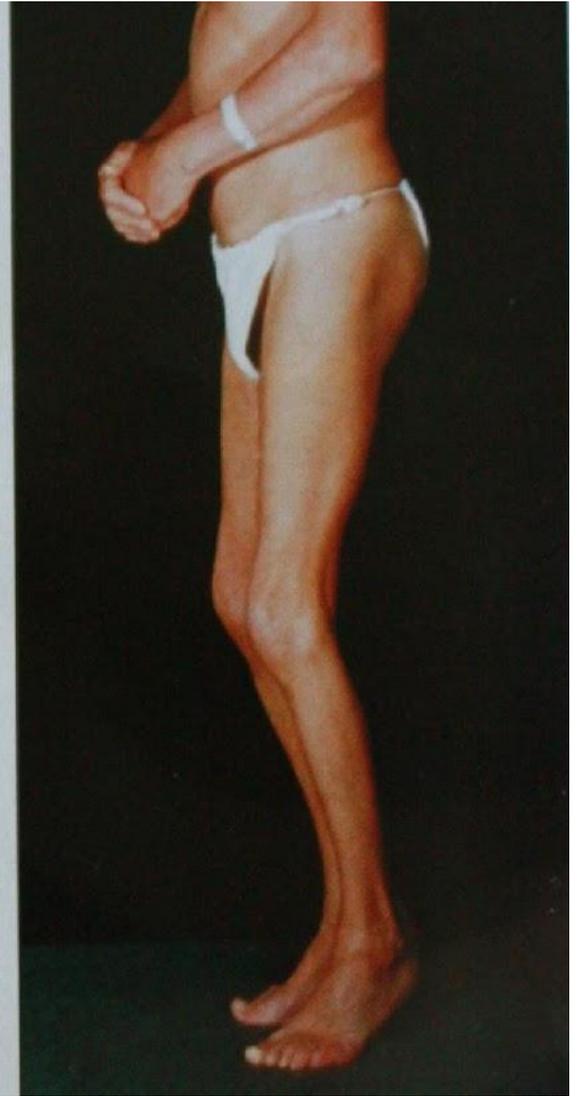
Клиническая картина

- Кровоточивость, связанная с микротравматизацией (выявляется на первом году жизни);
- Болевой синдром за счет компрессии и нарушения питания подлежащих тканей вплоть до некроза;
- Почечные кровотечения, сопровождающиеся почечной коликой вследствие закупорки мочеточника сгустками крови;
- Гемартрозы крупных суставов после незначительных травм, в последующем развиваются контрактуры;
- Ретроперитонеальные гематомы по типу острого живота.



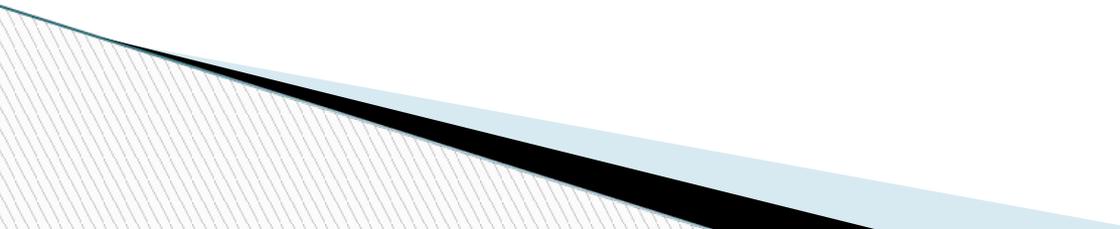








Суставные поражения

- Острые гемартрозы- первичные и рецидивирующие;
 - Хронические геморрагически – деструктивные остеоартрозы;
 - Вторичный ревматоидный синдром.
- 

Стадии остеоартрозов

I стадия, ранняя – увеличение объема сустава за счет кровоизлияния, функция сустава не нарушена, Ro-логически- утолщение и уплотнение суставной капсулы, умеренный остеопороз;

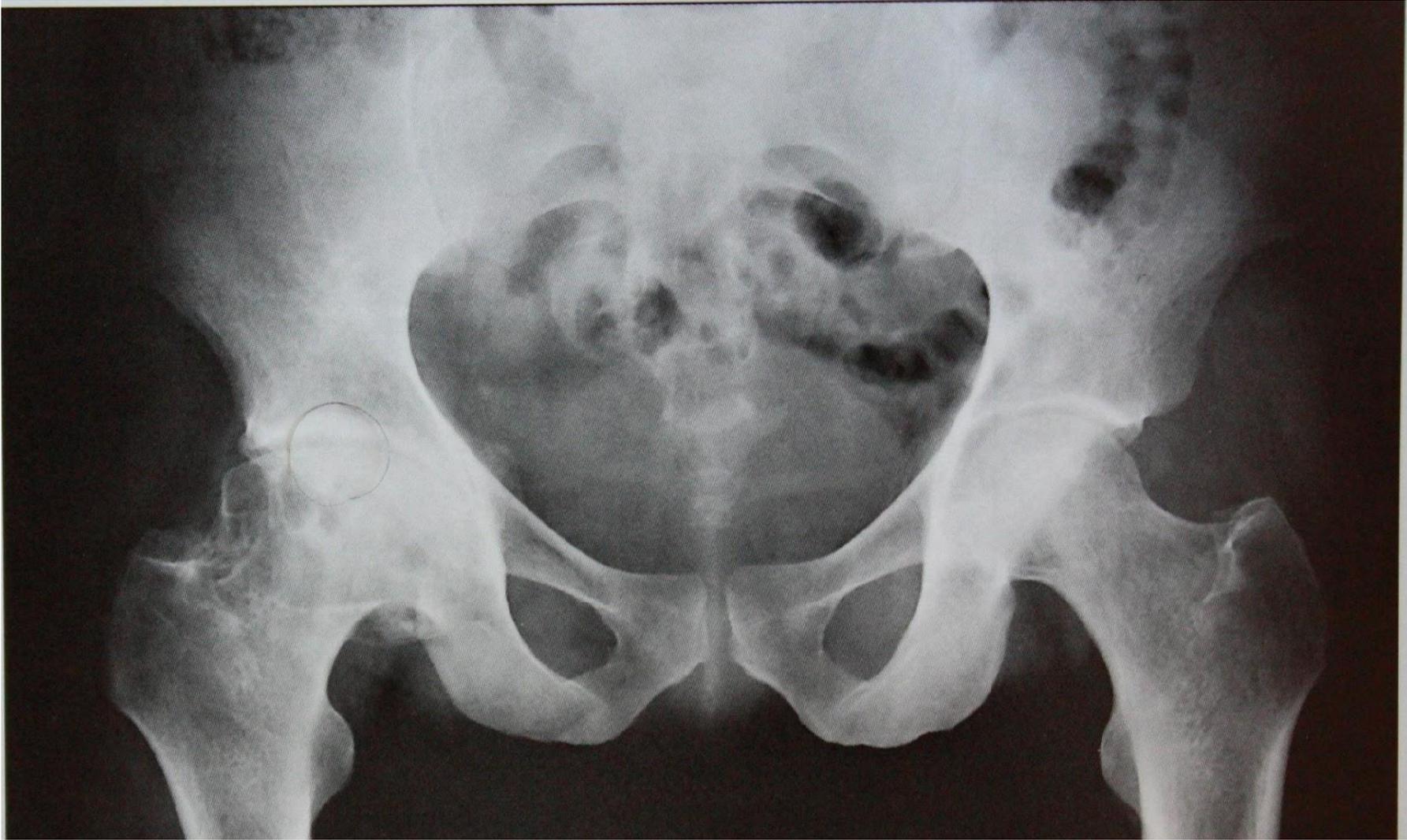
II стадия – снижение функции сустава, нарушение походки, гипотрофия мышц; Ro-логически- краевые узурь, одиночные очаги деструкций и кисты, более выражен остеопороз, суставная щель сохранена или умеренно сужена;

III стадия – сустав резко увеличен в объеме, дефигурирован, гипотрофия мышц конечности, подвижность ограничена. Ро-логически- суставы утолщены, резко деформированы, суставные поверхности уплощены, эпифизы расширены за счет гиперостозов, диафизы уменьшены, суставная щель уменьшена, выражен остеопороз, часты внутрисуставные переломы. Надколенник частично разрушается, внутрисуставные хрящи разрушены;

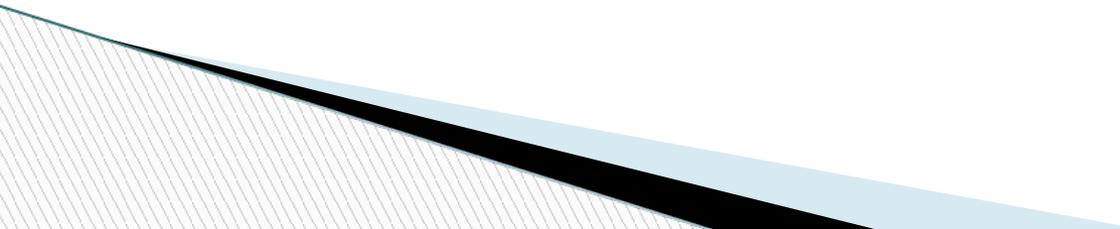
IV стадия – функция сустава утрачена полностью, суставная щель зарощена соединительной тканью, выражен склероз субхондральных отделов кости, узурация и кистоз эпифизов.



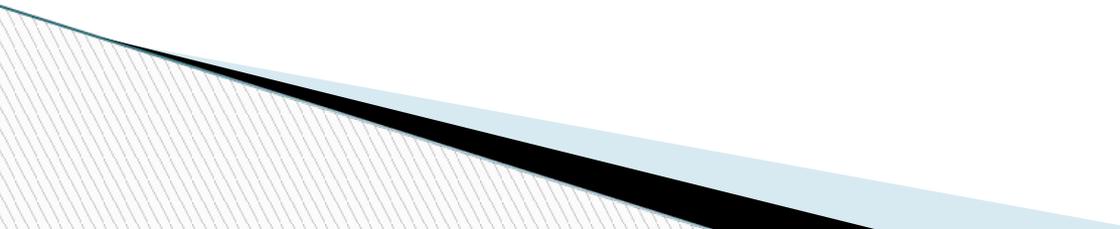




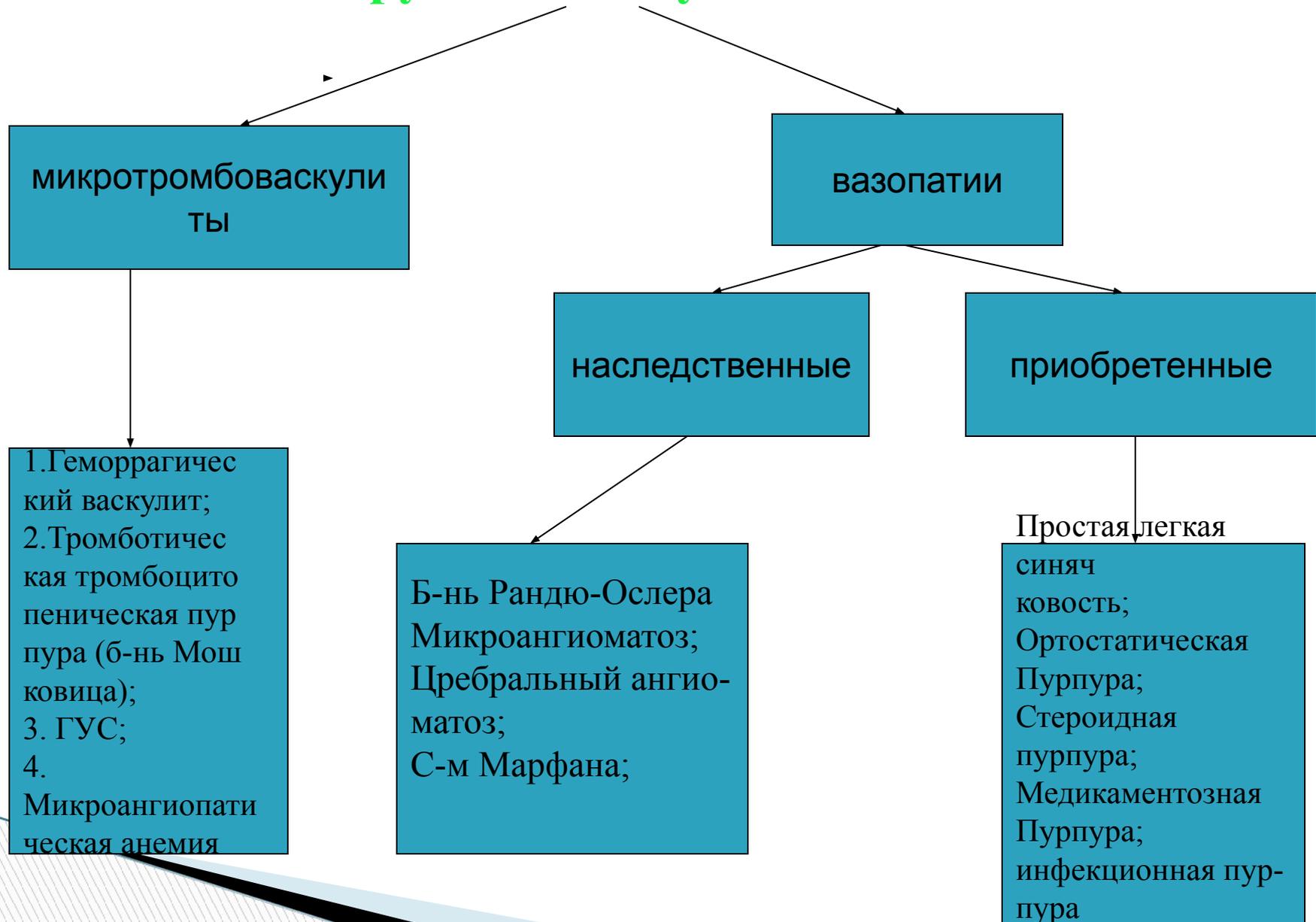
Диагностика

- ОАК – без особенностей;
 - Коагулограмма- удлинение АПТВ; ПВ – норма;
 - Снижение уровней факторов свертывания;
 - УЗИ суставов;
 - УЗИ органов брюшной полости;
- 

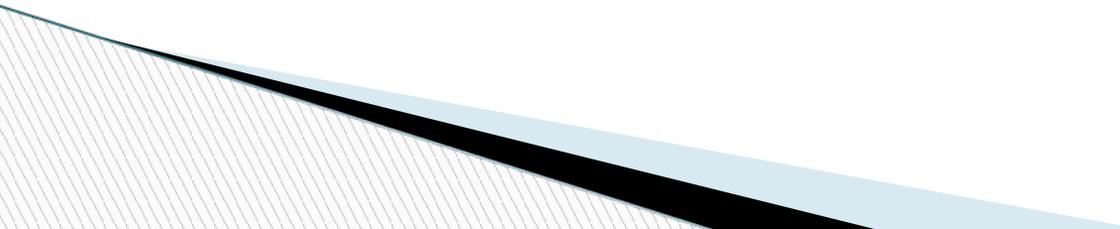
Лечение

- СЗП;
 - Концентраты факторов свертывания;
- Профилактика:
1. Предупреждение возможных травм;
 2. Исключение приема аспирина и других антитромбоцитарных препаратов;
 3. Щадящий режим операционных вмешательств.
- 

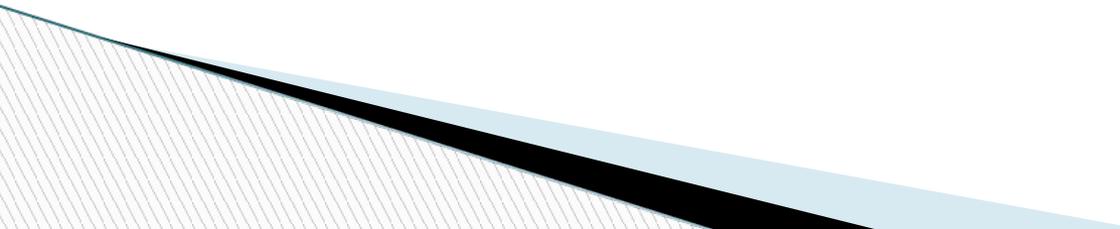
Нарушения сосудистой системы



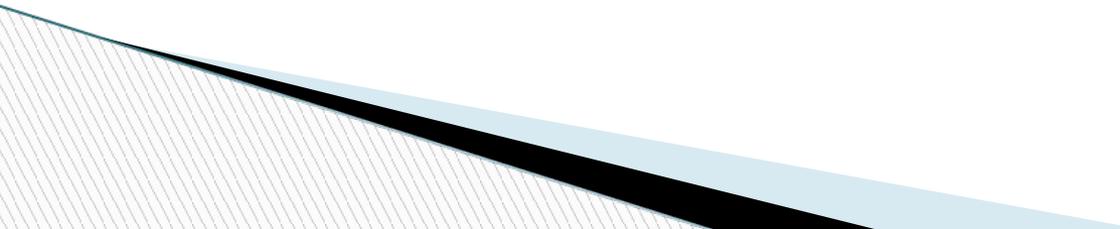
Геморрагический васкулит

- заболевание, в основе которого лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов и протекающий без каких либо нарушений со стороны периферической крови.
 - Это иммуноаллергическое заболевание, в основе которого лежит асептическое воспаление капилляров, приводящее к деструкции стенок и повышению их проницаемости.
- 

Клинические формы

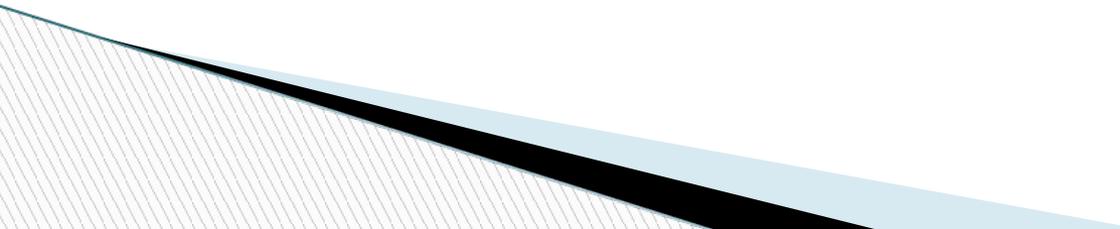
- Кожная;
 - Ревматоидная;
 - Абдоминальная;
 - Молниеносная.
- 

СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

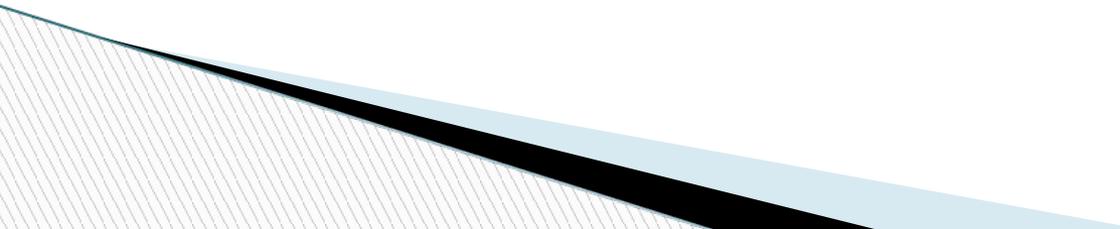
- ▣ I степень активности — состояние удовлетворительное, температура тела нормальная или субфебрильная, кожные высыпания необильные, все остальные проявления отсутствуют, СОЭ увеличено до 20 миллиметров в час.
- 

II степень активности — состояние уже будет средней тяжести, будет выраженный кожный синдром, повышается температура тела выше 38 градусов (лихорадка), выраженный интоксикационный синдром (головная боль, слабость, миалгии), будет выраженный суставной синдром, умеренно выраженный абдоминальный и мочевого синдром. В крови будут повышено количество лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, СОЭ будет повышено до 20—40 миллиметров в час, снизится в крови содержание альбуминов, диспротеинемия.

III степень активности — состояние тяжелое, выражены симптомы интоксикации (высокая температура, головная боль, слабость, миалгии). Будет выражен кожный синдром, суставной, абдоминальный (приступообразные боли в животе, рвота с примесью крови), выраженный почечный синдром, может быть поражение центральной нервной системы и периферической нервной системы. В крови выражено лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ выше 40 мм/ч, может быть анемия, снижение тромбоцитов.



Клиническая картина

- Лихорадка (до 39-40 гр. С);
 - Геморрагическая сыпь на коже и слизистых оболочках, васкулитного типа, мономорфные, при надавливании не пропадают, а после исчезновения оставляют пигментные пятна, при тяжелом течение – сыпь сливного характера с образованием в центре участков некроза. Локализуется симметрично, начиная с нижних конечностей, реже на ягодицах, туловище, верхних конечностях, редко на лице.
- 

- Суставной синдром – мигрирующие боли в крупных суставах (крупные суставы нижних конечностей, локтевые и лучезапястные суставы), возникающие одновременно с появлением высыпаний на коже. Длятся боли около недели. Возможно сочетание суставного синдрома с миалгиями и отёком нижних конечностей.
- Абдоминальный синдром (обусловленный поражением желудочно-кишечного тракта) проявляется спастическими болями в животе, тошнотой, рвотой, желудочно-кишечным кровотечением. Возможны такие тяжёлые осложнения, как инвагинация кишечника, перфорация, перитонит.

- Почечный синдром – гематурия и протеинурия, развивается иногда через одну — три недели после начала заболевания. Возможно развитие нефротического синдрома.
- Поражение лёгких: встречается в единичных случаях. Описаны больные с лёгочным кровотечением и лёгочными геморрагиями.
- Поражение нервной системы: встречается в единичных случаях. Описаны больные с развитием энцефалопатии, с небольшими изменениями в психическом статусе; могут быть сильные головные боли, судороги, кортикальные геморрагии, субдуральные гематомы и даже инфаркт мозга. Описано развитие полинейропатии.

Диагноз геморрагического васкулита высоко вероятен при наличии двух критериев из ниже перечисленных

1) пальпируемая пурпура

2) возраст менее 20 лет

3) боль в животе

4) обнаружение гранулоцитов в стенке артериол и венул при биопсии.

Лечение

- Обязательная госпитализация;
- Постельный режим;
- Диета – исключить сенсibilизацию пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (цитрусовые, кофе, шоколад, мед, ягоды, а также индивидуально непереносимые продукты).
- Кожные формы купируются спонтанно.
- При остальных формах- десинсibilизирующая терапия; реже ГКС- терапия- 40-60 мг/сутки;
- Гепаринотерапия – 300-400ЕД/кг под контролем коагулограммы;
- НПВП в обычных дозах;
- При затяжном течение- плазмоферез (800мл. плазмы ч\д).

*БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ*

