



Геморрагические заболевания у новорожденных.

Доцент кафедры госпитальной педиатрии
РНИМУ, к.м.н. Вайнштейн Наталья Петровна

инфузионная, дегидратиционная, антигипоксантная,
противосудорожная, гепарин

- СЗП №2
- Эр М №2



- 1 мес 9 дн
- рвота, отказ от груди, желтушность кожи
- соятояние очень тяжелое, глубокое оглушение, мозговой крик, обусловленное неврологической симптоматикой
- КТ от 06.04.15 - массивный левосторонний САК, умеренный диффузный отек левой гемисферы. Латеральная правосторонняя дислокация срединных структур.
- поступил в ОРИТ 06.04.15. Терапия: антибактериальная, инфузионная, дегидратиционная, антигипоксантная, противосудорожная, гепарин
- СЗП №2
- Эр М №2



- 1 мес 9 дн
- гипертермия 37,5 град С, беспокойство, 2-кратная рвота
- состояние средне-тяжелое, обусловленное геморрагическим синдромом, анемией тяжелой степени, судорожным синдромом, декомпенсированным метаболическим ацидозом.
- КТ от 16.01.15 - признаки правополушарной гематомы с дислокацией срединных структур, САК, ВЖК. поступил в ОРИТ 15.01.14.
- Терапия: антибактериальная, инфузионная, инотропная, седативная, антимикотическая, метаболическая, дегидратиционная,
- СЗП №3
- Эр М №2



- 1 мес 21 дн
- гипертермия 38,2 град С, насморк, вялость, отказ от еды
- состояние тяжелое, обусловленное неврологической симптоматикой
- КТ от 10.05.15 - признаки интрапаренхиматозной геморрагии в левой височной области с наличием связи с оболочками. Постгипоксические изменения паренхимы. САК левостороннее.
- Терапия: антибактериальная, гемостатическая, инфузионная, энтеральное питание
- СЗП№4 Эр М №1



- 1 мес 5 дн
- беспокойство, срыгивание, рвота. Выслушаны патологические шумы в сердце.
- Состояние тяжелое, обусловленное неврологической симптоматикой. КТ от 30.09.14 - множественные внутримозговые геморрагии с признаками субтотальной тампонады правых отделов мозговых желудочков и латеральной дислокации срединных структур минимально выраженный САК и диффузного отека головного мозга.
- Терапия: антибактериальная, инфузионная, гемотрансфузия, антимикотическая, противосудорожная, осмотерапия, гемостатическая, седативная.
- СЗП №4ЭрМ №3
- Чрезкожная вентрикулярная пункция в правой теменной пункции от 30.09.14
- Перевод в НПЦ Солнцево
- Выраженное угнетение сознания, судорожный синдром. Снижение мышечного тонуса, рефлексы угнетены.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА



ГЕМОСТАЗ- это функция организма, направленная:

- с одной стороны на сохранение жидкого агрегатного состояния крови в неповрежденном кровеносном русле,
- с другой стороны, на обеспечение остановки кровотечения и предотвращение физиологически значимой кровопотери при повреждении кровеносного сосуда.

Функция гемостаза обеспечивается благодаря взаимодействию ряда структур и веществ организма, которые образуют **СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА**.

КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА



Сосудистая стенка,

Тромбоциты и другие клетки крови,

Плазменные компоненты (белки, пептиды и небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, и др.)

- Прокоагулянты,
- Ингибиторы коагуляции, антикоагулянты.
- Профибринолитики,
- Ингибиторы фибринолиза.

Эндотелий



- **Интактный** эндотелий обладает **антикоагулянтной** активностью
 - Слой гликокаликса, обращённый в просвет сосуда, с высокой долей гепарансульфата (в комплексе с антитромбином III до 80% антикоагулянтной активности)
 - Отрицательный поверхностный заряд
- Пассивно предотвращает контакт крови с субэндотелием
- Выделяет вещества, препятствующие коагуляции, адгезии, агрегации
 - Простациклин (ПГ12)
 - Связанный с мембраной тромбомодулин (в комплексе с тромбином активировывает протеин С)
 - Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ, TPFI)
- **При повреждении** эндотелий проявляет **прокоагулянтные** и провоспалительные свойства (ф-р Виллебранда, ТФ, эндотелин – стимулятор вазоконстрикции)



Активация эндотелиоцитов

- При отсутствии каких-либо повреждений выстилающие сосуд эндотелиальные клетки обладают тромборезистентными свойствами, что способствует поддержанию жидкого состояния крови
- При повреждении эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность за счет синтеза и выделения следующих факторов:
 - Тканевой фактор (ТФ)
 - Фактор Виллебранда
 - Фактор V
 - Ингибиторы активатора плазминогена
 - ИЛ-1
 - Эндотелин-1

Тромбоциты

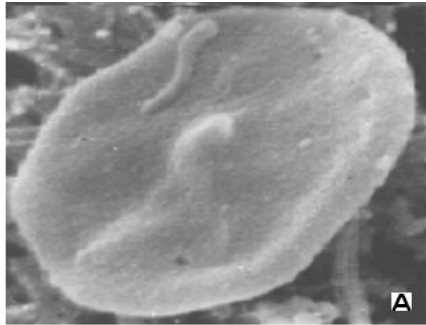


- Продолжительность жизни 7-10 сут
- Ежедневно 10-15% циркулирующих тромбоцитов расходуется на поддержание трофики и функционирования эндотелия

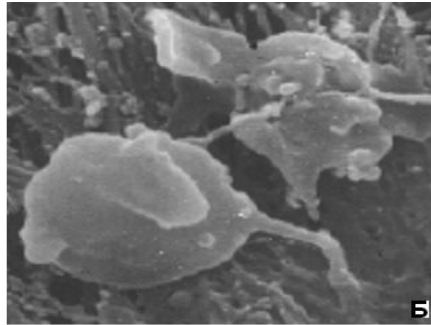
Основные функции:

- Формирование первичной тромбоцитарной пробки за счет адгезии и агрегации
 - Адгезия к субэндотелию
 - Активация с выбросом медиаторов из гранул хранения
 - Агрегация
- Катализ коагуляционного гемостаза
 - Предоставление ФЛ поверхности (ф-р 3 тромбоцитов)
 - Выброс прокоагулянтов из пулов хранения
- Ретракция сгустка крови
- Стимуляция локальной вазоконстрикции, репарации

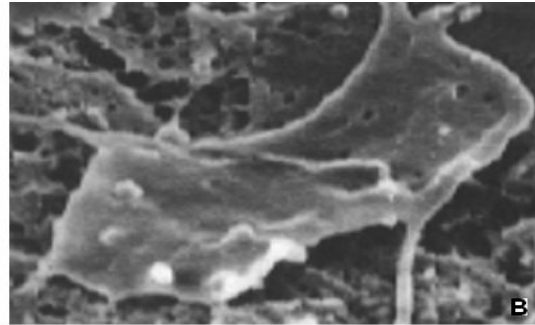
Активация тромбоцитов



Неактивный тромбоцит
(дискоцит, пластинка)



Тромбоциты в обратимой стадии
контактной активации
(шаровидные формы
с псевдоподиями)



Тромбоцит в необратимой стадии адгезии
(распластанная форма без внутреннего
содержимого - "тень тромбоцита")

обратимая необратимая

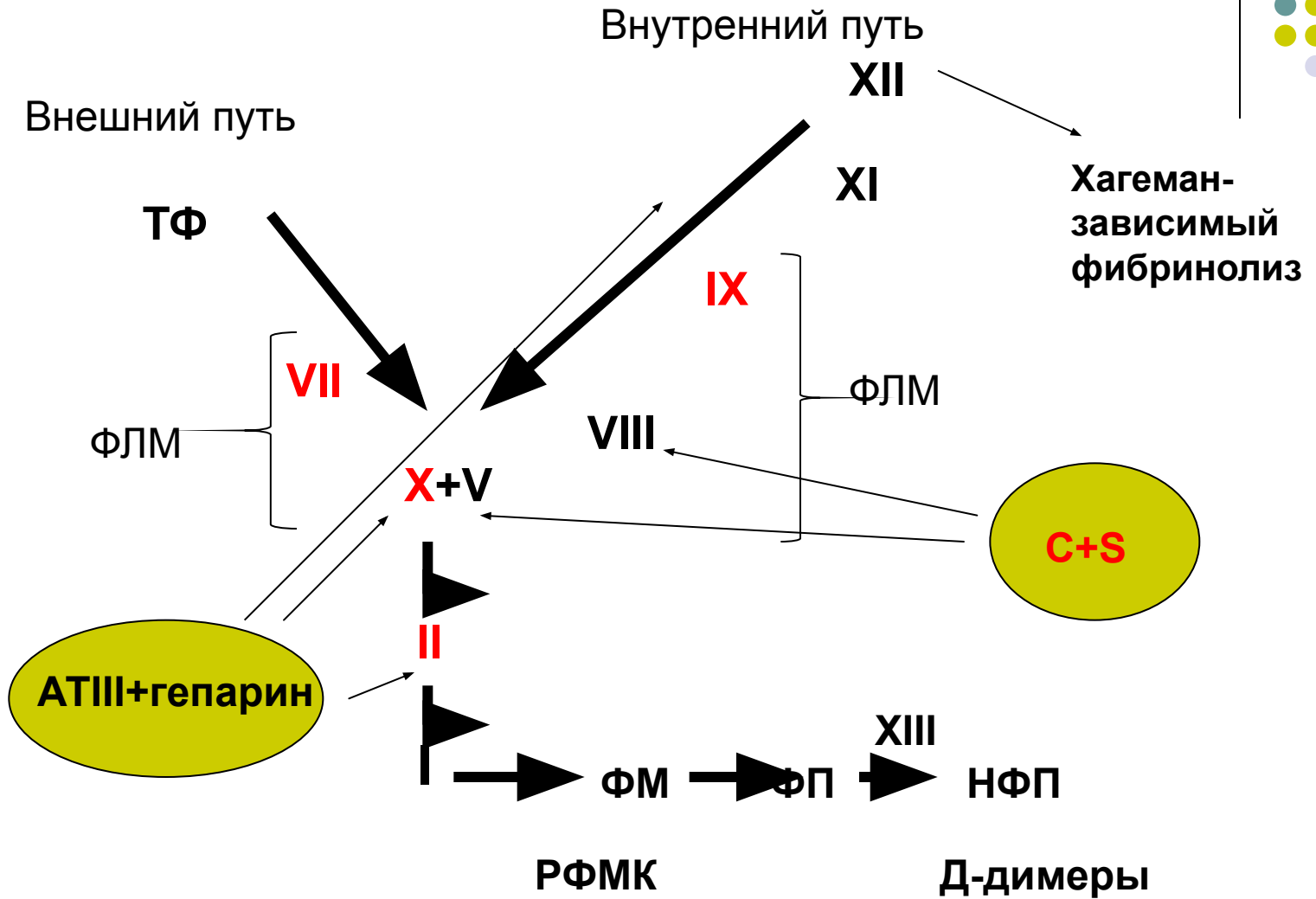
- Тромбоцит меняет форму с дисковидной на сферическую, у него появляются псевдоподии.
- На мембране тромбоцитов экспрессируются или повышают аффинность рецепторы тромбоцитов.
- Происходит секреция содержимого пулов хранения тромбоцита.
- Тромбоциты фиксируются на поверхностях (субэндотелиальном матриксе и др.) и (или) соединяются друг с другом и другими клетками крови (происходит адгезия и агрегация).

Прокоагулянты плазмы



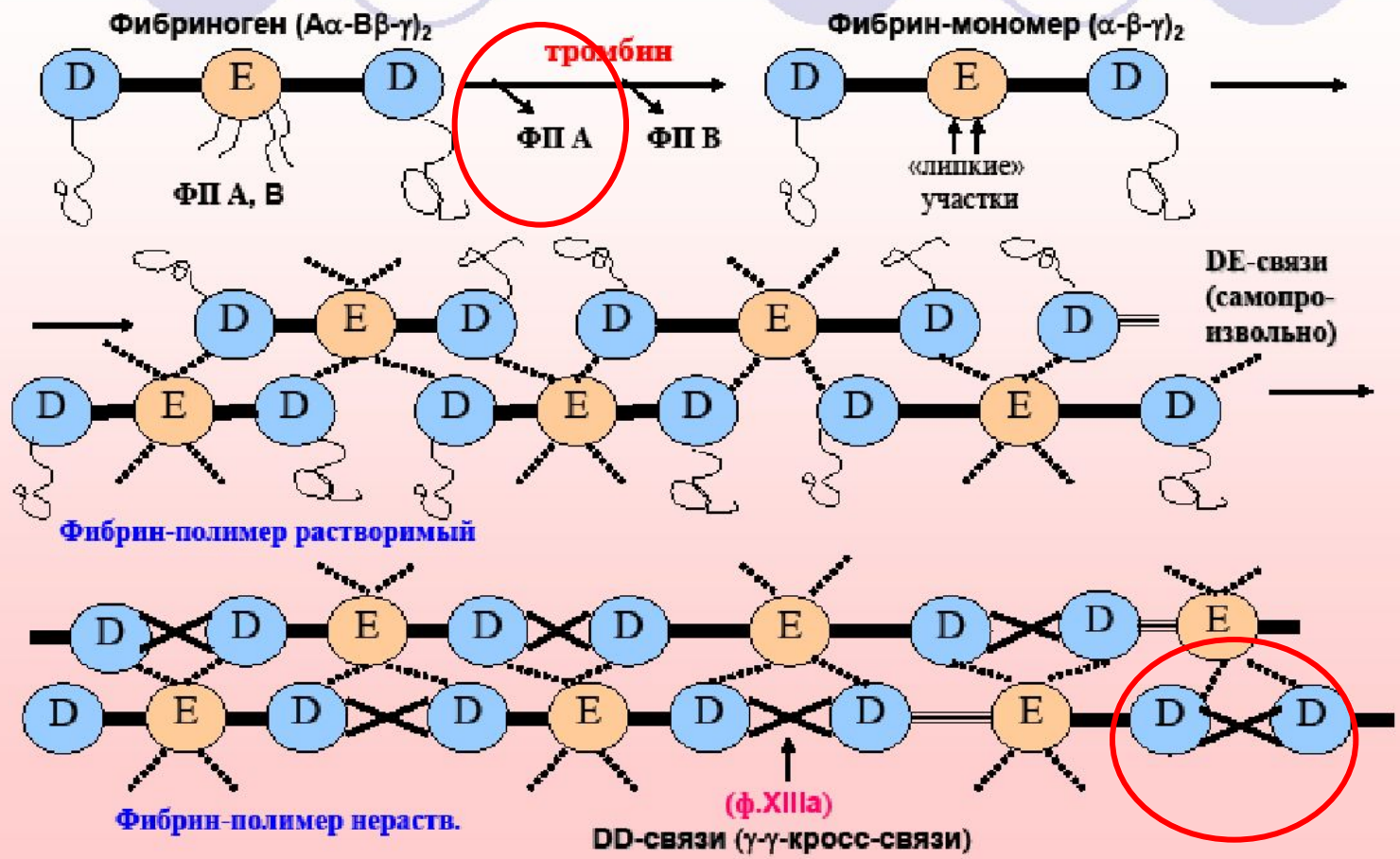
Фактор	Участие в коагуляции	Название	Время полувыведения	Место синтеза (преимущественно)	вит. К
I	общий	Фибриноген	64 – 120	Печень, мегакариоциты	
II	общий	Протромбин	48-120	печень	+
V	общий	проакцелерин	12-24	Печень, мегакариоциты	
VII	внешний	проконвертин	4 – 6	печень	+
VIII	внутрен	Антигемофильный глобулин	10-12	печень, эндотелий	
IX	внутрен	Ф-р Крисмаса	18-30	печень	+
X	общий	Ф-р Стюарта-Прауэра	24-60	печень	+
XI	внутрен	Плазменный предшественник тромбопластина	45 – 80	печень	
XII	внутрен	Ф-р Хагемана	40 – 70	печень	
XIII	общий	Фибрин стабилизирующий фактор	40 - 200	мегакариоциты печень	
ФВ	Внутр/ тромбоц	Ф-р Виллебранда	20	Мегакариоциты, эндотелий	

Коагуляционный гемостаз (упрощенная схема)





ОБРАЗОВАНИЕ ФИБРИНА



ОГРАНИЧЕНИЕ ПРОЦЕССА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



- По мере удаления от зоны повреждения происходит ослабление прокоагулянтных стимулов и усиление антикоагулянтных,
- Неповрежденный эндотелий обладает антикоагулянтным потенциалом,
- На всех этапах свертывание крови контролируется действием ингибиторов.

Антикоагулянты:

- витамин-К-зависимые протеины C+S (V и VIII факторы),
- активируемый гепарином антитромбин III (ф-ры IX, X и II)
- Одновременно с запуском процесса свертывания запускается процесс фибринолиза, а по мере удаления от места повреждения сосуда и по мере развития репарации тканей активность фибринолиза начинает все более преобладать над свертыванием.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА



- Оценка семейного анамнеза:
 - данные за наследственное нарушение гемостаза геморрагического или протромботического характера
- Оценка клинических данных :
 - наличие геморрагического синдрома , не соответствующего по тяжести, длительности или характеру травмирующего воздействия
 - наличие окклюзирующих тромбозов у лиц молодого возраста
- Оценка лабораторных данных:
 - лабораторные признаки геморрагического/тромбофилического состояния

ПРАВИЛА ПРОВЕДЕНИЯ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ



- Используется венозная кровь
- Кровь отбирается из периферической вены. Отбор крови из катетера допустим только в безвыходной ситуации!
- Пациента перед анализом напоить. Хилёзная плазма недопустима (пациент голодный)!
- Кровь отбирается в специальную пробирку для коагулограмм (пробирка с цитратом натрия!). Необходимо строго соблюдать соотношение крови и цитрата (набирать пробирку до черты). Нельзя недобирать или перебирать!
- Кровь должна поступать самотёком. Использование шприца для отбора крови с последующим переливанием может привести к образованию сгустка в пробирке или преждевременной активации тромбоцитов.
- Анализ должен быть выполнен в течение 2 (в самом крайнем случае 4) часов от момента отбора пробы.
- Хранение: Цельная крови и плазма – не более 2 час при комнатной температуре
- Возможно замораживание бедной тромбоцитами плазмы. После размораживания повторное замораживание не допускается.



ОЦЕНКА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

- Время кровотечения (не диагностическая методика):
 - По Айви: длительность кровотечения из 3 насечек стандартным скарификатором из предплечья при компрессии плеча 40 мм рт.ст. (норма до 7 мин.)
 - По Шитиковой: время кровотечения из стандартного прокола пальца опущенного в физиологический раствор температурой 37 град.
 - прокол мочки уха – по Дьюку (Duke)
- Подсчет количества тромбоцитов ($150 - \sim 400 \times 10^9$ /л.)
- Автоматизированное время кровотечения (PFA 100)
- Анализ агрегации тромбоцитов на автоматических агрегометрах
- Косвенно по тромбоэластографии



Время кровотечения

- соответствует времени, которое необходимо для образования тромбоцитарной пробки и характеризует функциональную активность тромбоцитов и их взаимодействие с сосудистой стенкой.
- Время кровотечения удлиняется при тяжелых нарушениях первичного гемостаза (тромбоцитопении, дисфункции тромбоцитов и болезни Виллебранда), но не выявляет всех тромбоцитарных нарушений, т.е. имеет низкую чувствительность.
- Время кровотечения **не изменяется** при коагулопатиях.

ОЦЕНКА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА по показателям клинического анализа крови



- **PLT – Platelet** - **Нормальное количество тромбоцитов** - число тромбоцитов у новорожденных – $180-440 \times 10^9$ /л. При снижении менее 50×10^9 /л начинают проявляться симптомы кровоточивости, ниже 20×10^9 /л – возможны жизнеугрожающие кровотечения. Кровоточивость при уровне тромбоцитов более 70×10^9 /л свидетельствует в пользу тромбоцитопатии.
- **PCT - Platelet Crit** - тромбокрит отражает долю тромбоцитов в объёме цельной крови. Этот показатель вычисляется либо суммированием прямо измеренных объемов тромбоцитов, либо умножением среднего объема тромбоцитов на их содержание в единице объема крови. Уменьшение PCT приводит к патологии первичного гемостаза и риску возникновения кровотечений. Этот показатель – более чувствительный для оценки риска возникновения кровотечения, чем число тромбоцитов. Повышение PCT увеличивает способности тромбоцитов к агрегации, что повышает риск тромбозов.

Продолжительность «жизни» тромбоцитов 7-10 суток.

ОЦЕНКА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА по показателям клинического анализа крови



MPV - Mean Platelet Volume - средний объем тромбоцитов - этот показатель дает информацию о размерах тромбоцитов (макро или микротромбоцитопения).

- **MPV повышен** – при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, синдроме Бернара-Сулье, аномалии Мея-Хегглина, синдроме «серых» тромбоцитов, септицемии, гипертиреозе, спленэктомии и др. состояниях.
- **MPV снижен** при синдроме Вискотта-Олдрича, TAR-синдроме, спленомегалии, апластической, мегалобластной анемии, ЖДА и др. состояниях.

PDW - Platelet Distribution Width - показатель, отражающий размер тромбоцитов, распределение тромбоцитов по размерам - коэффициент вариации кривой распределения тромбоцитов. Увеличение PDW с одновременным снижением MPV свидетельствует о преобладании микротромбоцитов среди общей популяции тромбоцитов (указывает на угнетение тромбоцитопоэза). Сочетание повышенного PDW с увеличением MPV отражает нарастание числа макротромбоцитов (усиление продукции тромбоцитов)

Агрегация тромбоцитов



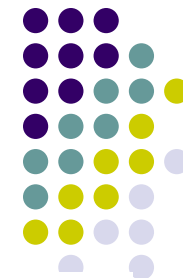
- Спонтанная агрегация тромбоцитов в норме отсутствует, её наличие выявляет патологическое увеличение агрегации.
- Индукцированная агрегация (индукторы агрегации: ристомицин, коллаген, АДФ, адреналин, тромбин и другие) позволяет выявить снижение агрегации при большинстве видов тромбоцитопатий, провести скрининг для выявления болезни Виллебранда.

ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА



- Время свёртывания цельной крови
- Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ) отражает активность факторов внутреннего и общего пути
- Протромбиновое время (ПВ) - время свёртывания плазмы после добавления тромбопластин-кальциевой смеси - характеризует факторы внешнего и общего пути.
- Тромбиновое время (ТВ) характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина.
- Уровень фибриногена

Время свёртывания цельной крови



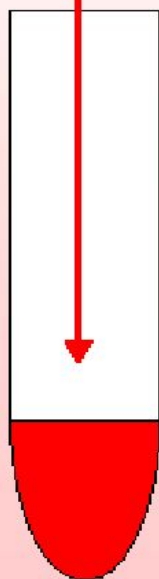
Глобальные тесты гемостаза

ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ (по Ли-Уайту):

в стеклянной пробирке при 20-25° С – 6-11 мин

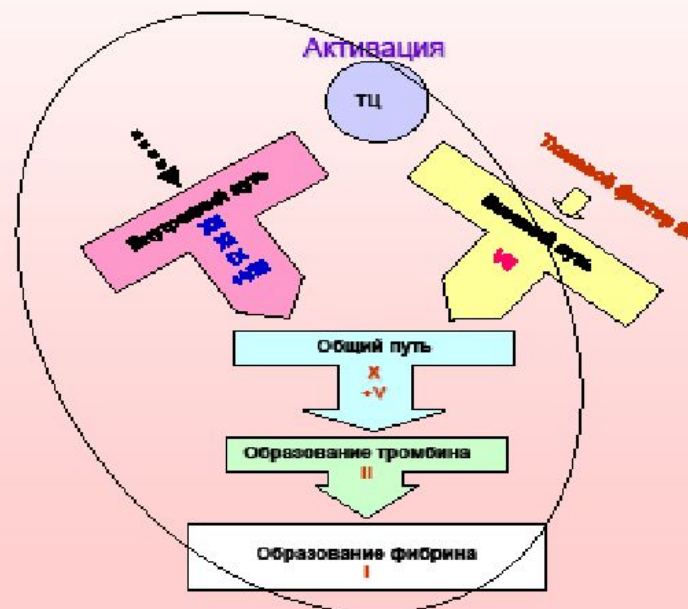


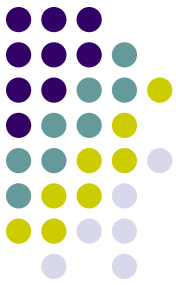
Кровь
пациента



Нестандартизовано,
большой разброс
результатов...

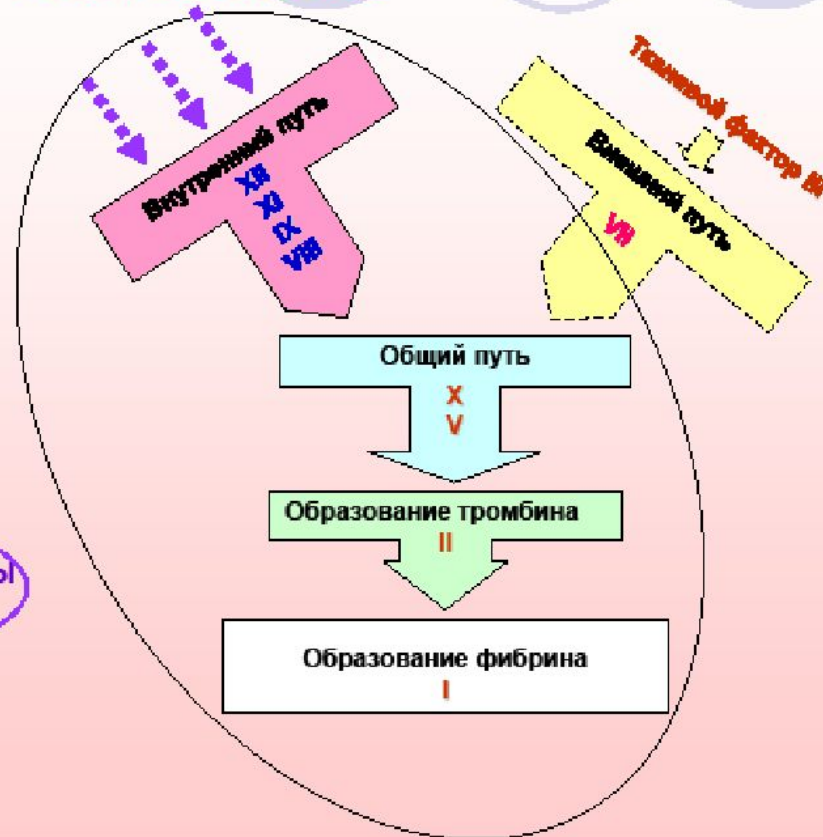
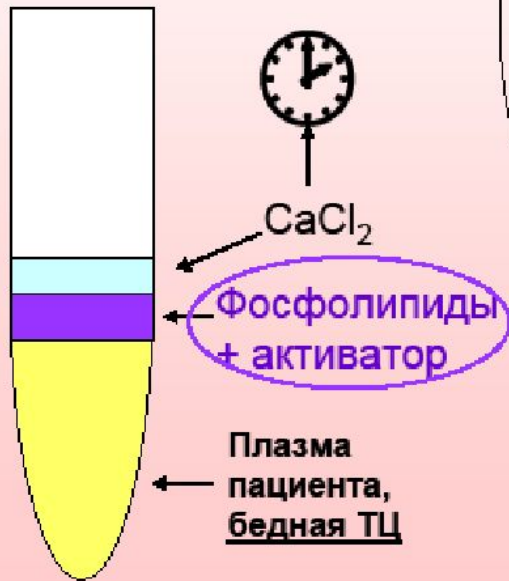
~~Методика
Сухарева
в капиллярах~~



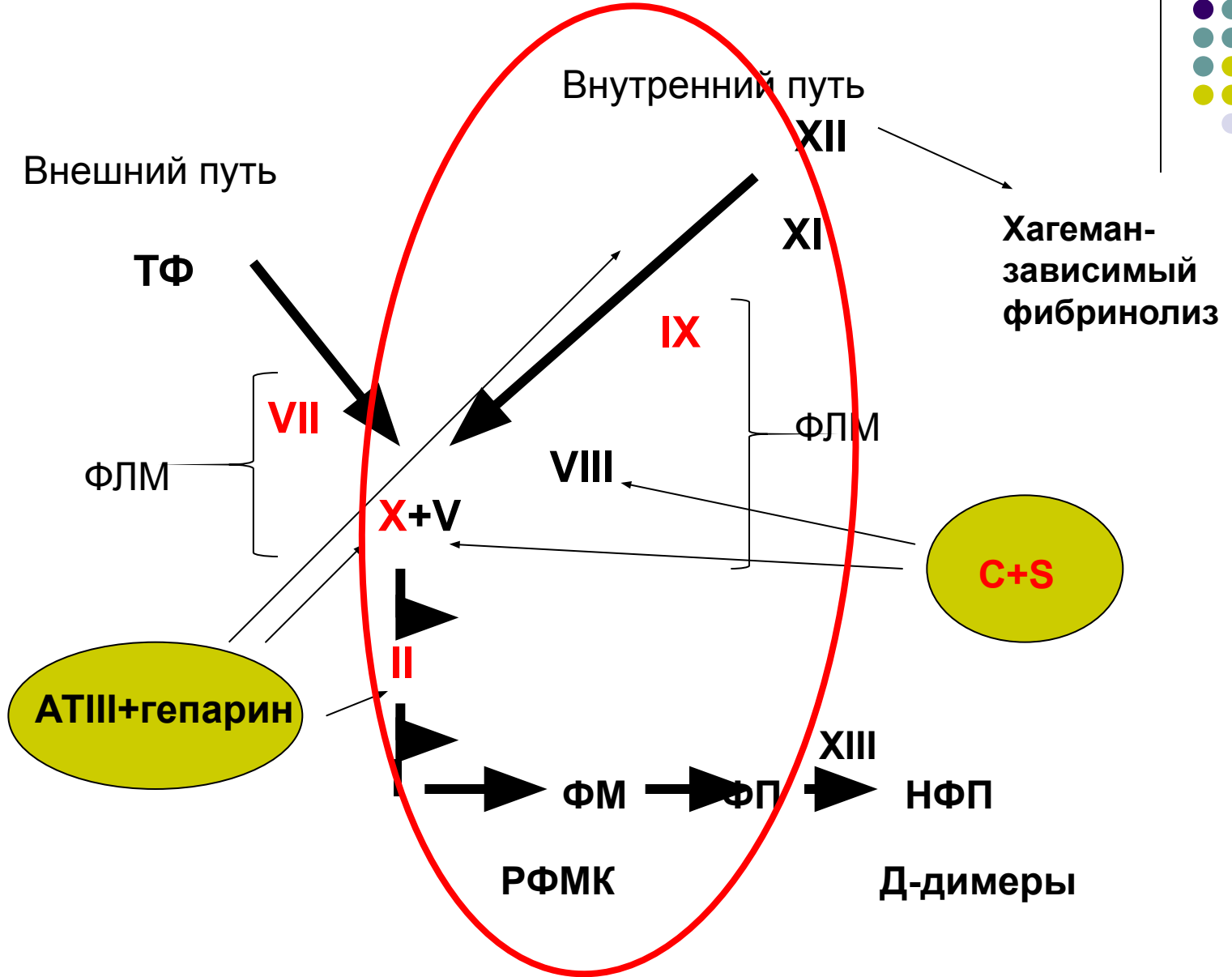


Тесты внутреннего пути активации гемостаза

АЧТВ, АПТВ - активированное частичное тромбопластиновое время



Коагуляционный гемостаз (упрощенная схема)



ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА

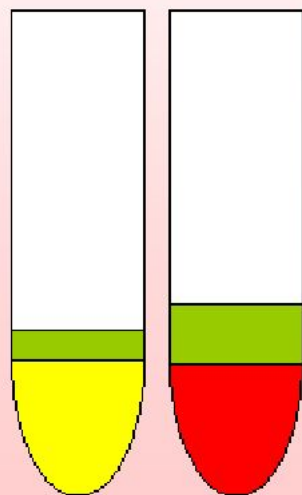


- **Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ)** отражает активность факторов внутреннего и общего пути
 - Выражается в секундах.
 - Выражается в нормализованном отношении (норма 0,85 – 1,15)
- Удлиняется при снижении активности ф. XII, XI, IX, VIII, V, X, II (I – при значительном снижении концентрации), прекалликреина (ПК), высокомолекулярного кининогена (ВМК)
- Удлиняется при появлении волчаночного антикоагулянта (при использовании чувствительных реактивов)
- Используется для контроля терапии нефракционированным гепарином



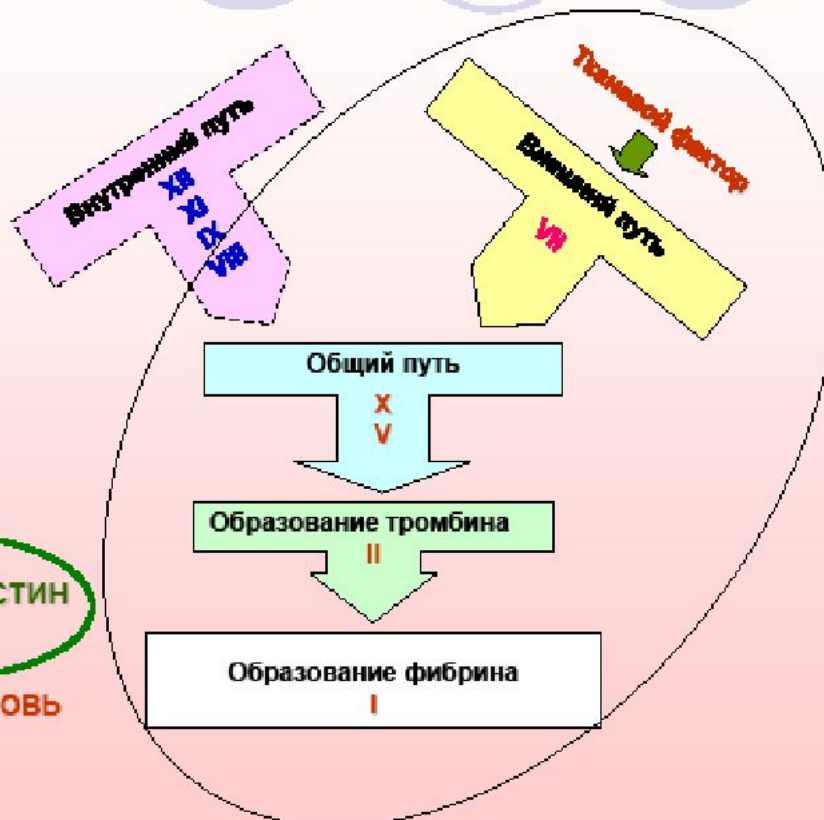
Тесты внешнего пути гемостаза

ПВ (ПО, % по Квику) – протромбиновое время (отношение)



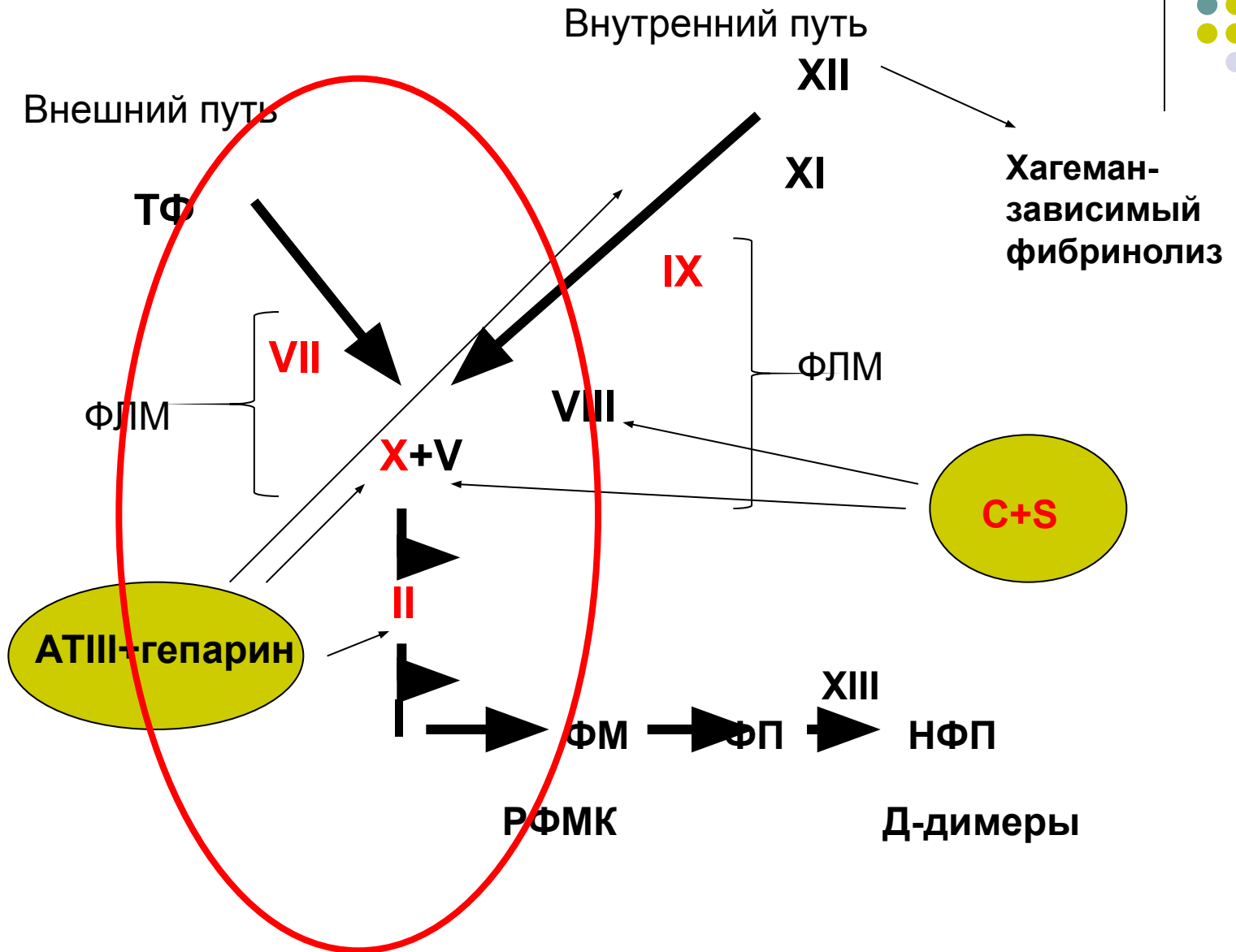
Тромбопластин + Ca²⁺

Плазма / кровь пациента



Плазму пациента нельзя охлаждать (холодовая активация ф.VII).

Коагуляционный гемостаз (упрощенная схема)



ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА



Протромбиновое время (ПВ) - время свёртывания плазмы после добавления тромбопластин-кальциевой смеси - характеризует факторы внешнего и общего пути. Выражается в секундах.

- Протромбиновый индекс (ПТИ), % (75% - 125%).

$$\text{ПТИ} = (\text{ПВ в контроле} / \text{ПВ пациента}) \times 100\%$$

обратно пропорционально ПВ.

- Протромбин по Квику (%) - аналогично ПТИ, но расчёт производится в зависимости от концентрации факторов протромбинового комплекса.

- МНО (INR)- международное нормализованное отношение, (0,85 – 1,15),

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного} / \text{ПВ в контроле})^{\text{МИЧ}}$$
, прямо пропорционально ПВ.

Определение МИЧ (ISI) – обязанность производителей тромбопластина

Даёт возможность сравнивать результаты исследований лабораторий, использующих различные тест-системы.

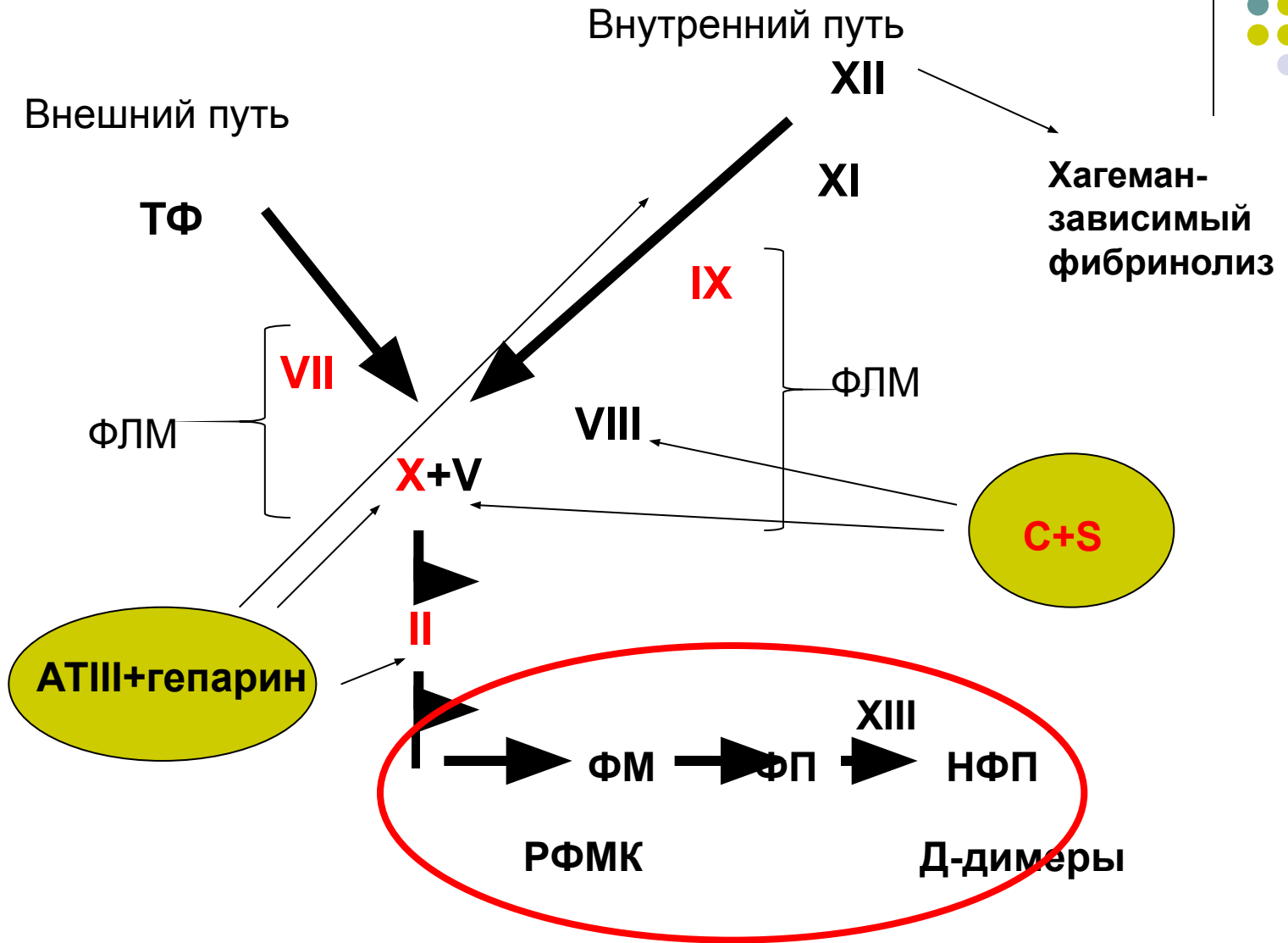
- Удлиняется при снижении активности ф. VII, X, V, II, (I – при значительном снижении концентрации)
- МНО используется для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами – требуемая гипокоагуляция зависит от ситуации (МНО 2 – 4).

ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА



- **Тромбиновое время (ТВ)** характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, на него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина. Выражается в секундах.
 - Удлиняется при гипо-, а-, или дисфибриногенемии
 - Удлиняется при присутствии гепарина в плазме
- **Концентрация фибриногена (1,8 – 4 г/л).**
 - Фибриноген синтезируется в печени, концентрация его может повышаться при тяжелых бактериальных инфекциях, при травме и тромбозе.
 - Снижение концентрации фибриногена: при остром ДВС-синдроме; дисфибриногенемии, снижении белково-синтетической функции печени.
- **Комплексы тромбин – антитромбин (ТАТ).** Повышаются при активации системы гемостаза любого генеза.

Коагуляционный гемостаз (упрощенная схема)



КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ И ДЕЗАГРЕГАНТАМИ



- **Терапия нефракционированным гепарином.** Тест АЧТВ. Терапия тромбозов (АЧТВ 60 – 80 сек). Профилактика (АЧТВ 40 – 60 сек).
- **Терапия низкомолекулярными гепаринами.** Тест определения анти-Ха активности. Терапевтический интервал - 0,5 – 1,0 анти-Ха ед/мл., профилактический – 0,2 – 0,4.
- **Терапия непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К).** Тест ПВ, выраженный в МНО. Целевое значение зависит от причины назначения препарата и колеблется от 1,5 до 4.
- **Терапия ацетилсалициловой кислотой.** Анализ агрегации тромбоцитов. Снижение агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой, отсутствие второй волны с АДФ, нормальная агрегация с ристомицином.

ГЕМОСТАЗ ПЛОДА В РОДАХ.



- ✓ В процессе родов происходит активация гемостаза.
- ✓ Механизм активации многофакторный (стресс, травма, гипоксия).
- ✓ Активация, однако, носит ограниченный и строго регулируемый характер.

- ✓ В сосудах пуповины простаглицлин (снижает агрегацию тромбоцитов, вызывает вазодилатацию, усиливает антикоагулянтное действие гепарина) синтезируется активнее, чем в сосудах взрослых.
- ✓ Пуповинная кровь в присутствии эндотелиоцитов пуповины генерирует меньше тромбина.
- ✓ Сосудистая стенка пуповины обладает относительно большим антикоагуляционным потенциалом, чем сосудистая стенка взрослого человека.

Особенности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных



- повышенная ломкость и проницаемость капилляров, сниженная сократительная функция прекапилляров
- Количество тромбоцитов на момент рождения – такое же как у взрослых
- незрелость и меньшее (на 50%) количество α_2 -адренорецепторов на мембране тромбоцитов
- меньшее образование простагландинов и тромбоксана A_2 (Стимулирует активацию и агрегацию тромбоцитов, повышает уровень экспрессии гликопротеинового комплекса GP IIb/IIIa на их мембранах)
- Агрегация тромбоцитов пуповинной крови с АДФ, коллагеном, тромбином и адреналином относительно ниже, чем у взрослых и «нормализуется» к концу 2 – 7 суток жизни.
- Ретракция сгустка крови такая же, как в более старшем возрасте
- Время кровотечения у новорожденных такое же или короче, чем у взрослых

Гемостатический баланс новорожденных – гораздо более неустойчивый, чем у детей старшего возраста.



	Прокоагулянты	Антикоагулянты
Относительно высокая активность	<ul style="list-style-type: none"> •Фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена 	<ul style="list-style-type: none"> •Антикоагулянтный потенциал эндотелия, тканевой активатор плазминогена •α2-макроглобулин, •фетальный антикоагулянт.
Средняя активность	<ul style="list-style-type: none"> •Фибриноген, •ф. XIII, •ф. V, VIII 	<ul style="list-style-type: none"> •А1-антитрипсин
Относительно низкая активность	<ul style="list-style-type: none"> •Витамин-К зависимые факторы, •факторы контактной активации, •α2-антиплазмин. •Функциональная активность тромбоцитов. 	<ul style="list-style-type: none"> •Протеины С и S, •плазминоген, •антитромбин III, •кофактор гепарина II.

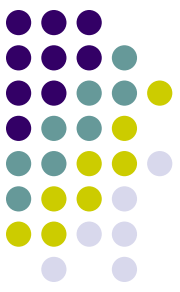
Прокоагулянты плазмы

(Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus/ Blood 1996; 88: 900-906)



Параметр	Плоды (Недели гестации)			Новорожденные (n = 60)	Взрослые (n = 40)
	19-23 (n = 20)	24-29 (n = 22)	30-38 (n = 22)		
Фибриноген (по Клаусу) (г/л)	0.85 (0.57-1.50)	1.12 (0.65-1.65)	1.35 (1.25-1.65)	1.68 (0.95-2.45)	3.0 (1.78-4.50)
Фактор II (активность %)	16.9 (10-24)	19.9 (11-30)	27.9 (15-50)	43.5 (27-64)	98.7 (70-125)
Фактор VII (активность %)	27.4 (17-37)	33.8 (18-48)	45.9 (31-62)	52.5 (28-78)	101.3 (68-130)
Фактор IX (активность %)	10.1 (6-14)	9.9 (5-15)	12.3 (5-24)	31.8 (15-50)	104.8 (70-142)
Фактор X (активность %)	20.5 (14-29)	24.9 (16-35)	28.0 (16-36)	39.6 (21-65)	99.2 (75-125)
Фактор V (активность %)	32.1 (21-44)	36.8 (25-50)	48.9 (23-70)	89.9 (50-140)	99.8 (65-140)
Фактор VIII (активность %)	34.5 (18-50)	35.5 (20-52)	50.1 (27-78)	94.3 (38-150)	101.8 (55-170)
Фактор XI (активность %)	13.2 (8-19)	12.1 (6-22)	14.8 (6-26)	37.2 (13-62)	100.2 (70-135)

Особенности коагуляционного гемостаза и антикоагулянтной активности у новорожденных детей



- снижение фактора XII до 20-70% от нормы старших детей (к N на 9-14 мес жизни)
- Снижение уровня прекалликреина (до 20-50%) и высокомолекулярного кининогена (ВМК) до 40 – 80 % по сравнению с детьми 1-го года жизни
- Снижение синтеза К-витаминзависимых факторов II, VII, IX, X, максимально выраженное на 3-6 день после рождения нормализуется к 1 месяцу
- **снижение до 60(42-80) % уровня АТ III в плазме (N к 6 месяцам жизни)**
- **снижение уровня протеинов С до 33 (21-47)% и S 38 (22-55)% - склонность к тромбозам**

Исследование плазменного гемостаза у плодов и новорожденных



(Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus/ Blood 1996; 88: 900-906)

	19-23 (n = 20)	24-29 (n = 22)	30-38 (n = 22)	Новорожденные (n = 60)	Взрослые (n = 40)
ПВ (сек)	32.5 (19-45)	32.2 (19-44)	22.6 (16-30)	16.7 (12.0-23.5)	13.5 (11.4-14.0)
ПВ (МНО)	6.4 (1.7-11.1)	6.2 (2.1-10.6)	3.0 (1.5-5.0)	1.7 (0.9-2.7)	1.1 (0.8-1.2)
АЧТВ (сек)	168.8 (83-250)	154.0 (87-210)	104.8 (76-128)	44.3 (35-52)	33.0 (25-39)
Тромбиновое время (сек)	34.2 (24-44)	26.2 (24-28)	21.4 (17-23)	20.4 (15-25)	14.0 (12-16)



Особенности гемостаза у недоношенных детей

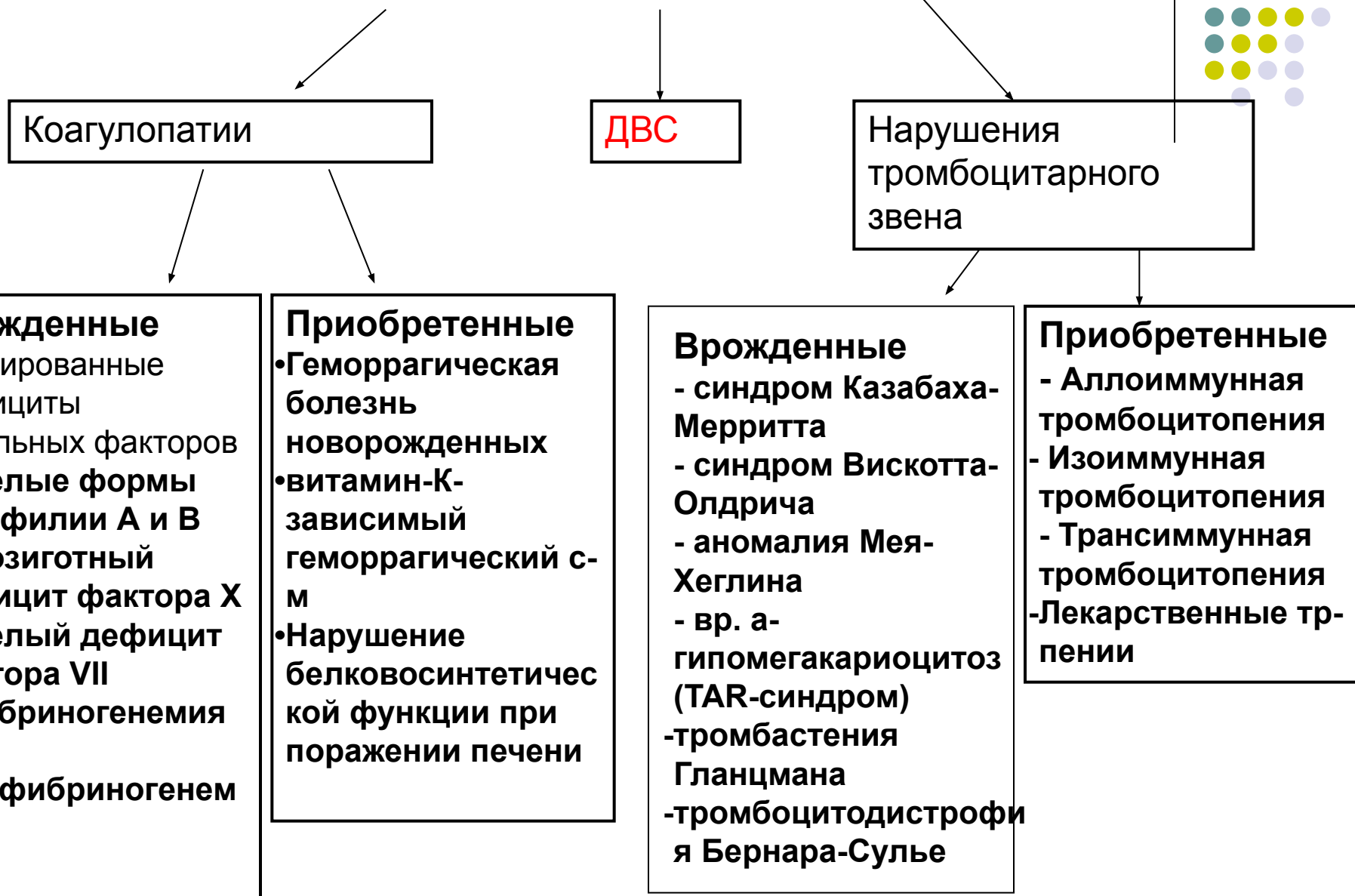
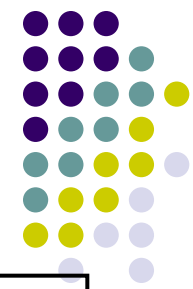
- более отчетливая депрессия свертывания крови, снижение уровня факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X)
- гипокоагуляционный сдвиг обнаруживается в первый день жизни (у доношенных на 3-6 сутки)
- большая депрессия физиологических антикоагулянтов: уровень АТ III составляет 30-40 %, протеина С 10-30%
- более выраженное снижение фактора XII, а также компонентов фибринолитической и калликреин – кининовой систем.

определение



Геморрагический синдром – это повышенная кровоточивость на фоне различных по этиологии и патогенезу заболеваний первичных или вторичных у новорожденных детей, обусловленная нарушениями в тех или иных областях гемостаза (коагулопатиями, тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями или их сочетанием).

Геморрагические заболевания в неонатальном периоде





Диагностика заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом:

- Анамнестические данные о наследственной предрасположенности, течении беременности, лечении матери во время беременности, перенесенных детьми критических заболеваниях в перинатальном периоде и методах их лечения.
- Клиническую картину различных заболеваний, типа кровоточивости.
- Лабораторные критерии, характеризующие нарушения сосудисто-тромбоцитарного или коагуляционного гемостаза
- Дополнительные лабораторно-инструментальные методы исследования для диагностики кровоизлияний в различные органы, врожденных пороков развития и воспалительных заболеваний.

Клинические проявления геморрагических заболеваний у новорожденных



- Кожные геморрагии и кровоточивость со слизистых
- Внутричерепные кровоизлияния, гематомы мягких тканей головы, кефалогематомы
- Кровотечения из пуповинного остатка
- Кровотечения и гематомы мягких тканей после инъекций и забора анализов крови
- Реже кровотечения и кровоизлияния других локализаций

Типы кровоточивости



Гематомный

Отсроченные гематомы мягких тканей без петехий. ВЧК, кефалогематомы, кровотечения из мест венепункции и пупочной ранки, подкожные и внутримышечные гематомы

гемофилии А (VIII), В (IX), дефицит XI ф

дефицит VII фактора (до 5% VII) (более 5% VII)

гипо-а-дисфибриногенемия (I)

б-нь Виллебранда (до 5% ф. В),

б-нь Виллебранда (более 5% ф. В.)

Смешанный

ВЧК, кефалогематомы, кровоизлияния под апоневроз, кровоизлияния во внутренние органы, мелена, гематомезис, кровотечения легочные, носовые, из пупочной ранки, петехии, экхимозы.

ГрБН (II, VII, IX, X) и витамин-К-зависимый геморрагический с-м

Тромбоцитарный

Кровоточивость слизистых, экхимозы, петехии на коже сразу после травмы или спонтанно

Нарушения

тромбоцитарного звена

- изоиммунная
- трансиммунная
- аллоиммунная
- синдром Казабаха-Мерритта
- синдром Вискотта-Олдрича
- аномалия Мея-Хеглина
- вр. а-гипомегакариоцитоз
- тромбастения Гланцмана...

Коагулопатии



Наследственные

- Дефицит VII плазменного фактора крови
 - Гемофилии А, В
 - Болезнь Виллебранда*
 - Гипо-а-дисфибриногенемия*
 - Дефицит XIII плазменного фактора крови
 - Дефицит X плазменного фактора крови
- * - сопровождаются нарушением функций тромбоцитов

Приобретенные

- Геморрагическая болезнь новорожденного (ГрБН): ранняя (до 24 часов жизни), классическая (между 1-7 днями жизни), поздняя (со 2-ой недели)
- Симптоматическая витамин К–зависимая коагулопатия при различных заболеваниях ЖКТ у новорожденных детей (в том числе при дисбиозе кишечника, полном парентеральном питании, синдроме холестаза с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов)
- Дефицит факторов свёртывания при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением её белково-синтетической функции



Код по МКБ – 10

- P51. Кровотечение из пуповины у новорожденного – Дефицит XIII плазменного фактора крови
- P53. Геморрагическая болезнь новорожденных
- P54. Другие неонатальные кровотечения
- D66. Гемофилия А
- D67. Гемофилия В
- D68.0. Болезнь Виллебранда
- D68 Другие нарушения свертываемости

витамин К-зависимые факторы свертывания- II, VII, IX, X

антикоагулянты - протеины С и S

**Геморрагическая болезнь
новорожденных**

**Витамин-К-зависимый
геморрагический с-м**



первичный дефицит витамина К

- недостаточное трансплацентарное поступление,
- недостаточная выработка витамина К микрофлорой кишечника

нарушение выработки и всасывания вит К

- при дисбиозе кишечника, при антибактериальной терапии, полном парентеральном питании,
- при диарее с мальабсорбцией жиров более 1 недели, синдроме холестаза, при гепатите, целиакии, муковисцидозе и пр.

нарушение процессов посттрансляционного гамма-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты II, VII, IX, X факторов свертывания и антикоагулянтов протеинов С и S → кровоточивость и связанные с нарушением синтеза протеинов С и S тромботические расстройства на фоне геморрагического синдрома.

Проявляются геморрагическим синдромом по смешанному типу

Диагностика: клинические признаки, лабораторные признаки дефицита витамин-К зависимых белков (удлинение АЧТВ, ПВ)

Геморрагическая болезнь новорожденных



Форма	Возраст начала проявл.	Характерная локализация гемор. синдрома	Причины	Частота (без профилактики вит. К).
Ранняя	0 – 24 часа	Кефалогематома, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в грудную клетку, в брюшную полость.	Прием матерью лекарств (варфарина*, антиконвульсантов, противотуберкулезных препаратов). Идиопатическая.	Около 5% при берем. повышен. риска.
Классич.	1 – 14 дни жизни.	Кожный гемосиндром, носовые, желудочно-кишечные кровотечения, послеоперационные и постинъекционные кровотечения.	Идиопатическая. Прием матерью препаратов во время беременности.	0,01 – 1% в разных популяциях
Поздняя	2 нед – 6 мес.	Кожный гемосиндром, носовые, желудочно-кишечные кровотечения, послеоперационные и постинъекционные кровотечения.	Идиопатическая. Вторичные: при диареях, синдромах нарушенного кишечного всасывания, дефиците α 1-антитрипсина, атрезии желчевыводящих путей, гепатите и др.	5 – 20 на 100000 новорожденных.

Дифференциальная диагностика геморрагической болезни новорожденных



Патология	ПВ	АЧТВ	Фибриноген	АТ III	Протеин С	Д-димер	Кол-во тромбоцитов
ГрБН	↑	↑	Н	Н	↓	Н	Н
Нарушен. Б-синт. функции печени	↑	↑	↓	↓	↓	Н	Н - ↓
ДВС	↑	↑	↓	↓	↓	↑	↓

Профилактика ГрБН и дефицита вит К



- Раннее и частое прикладывание ребенка к груди матери

Профилактическое введение витамина К после рождения однократно

- **в/м** 1 мг/кг = 0,1 мл/кг 1 % р-ра викасола (Менадиона натрия бисульфит)
- или **внутри** в течение 1-2 дней по 1 мг 3 раза в день.
 - Детям от матерей, принимавших во время беременности антикоагулянты непрямого действия, противотуберкулезные или противосудорожные препараты, а также антибиотики широкого спектра действия
 - от матерей с заболеваниями печени, кишечника с нарушением синтеза и/или всасывания витамина К
 - от матерей, беременность которых протекала с гестозом
 - детям с хронической гипоксией, асфиксией или родовой травмой
 - недоношенным и морфо-функционально незрелым детям
- **Детям, угрожаемым по дефициту витамина К** в/м или в/в викасол в дозе 1-2 мг 1 раз в **5 дней**.
 - С нарушением синтеза вит. К микрофлорой кишечника
 - недоношенным детям,
 - детям, получающим антибактериальную терапию,
 - находящимся на парентеральном питании
 - С нарушением всасывания жирорастворимых витаминов
 - с синдромом холестаза
 - с синдромом мальабсорбции

Лечение геморрагической болезни новорожденных



- Введение препаратов витамина К в дозе 1 мг/кг (0.1мл/кг) 1-3 раза в сутки
- Местная терапия при желудочно-кишечном кровотечении 5 % р-р ε-аминокапроновой кислоты по 1 чайной ложке 3 раза в день
- При кровотечении из пупочной культи – перевязка пупочного остатка, гемостатическая губка
- Гемостаз свежзамороженной плазмой (10 – 25 мл\кг)
- Применение препаратов неактивированных факторов протромбинового комплекса
- Использование активированных препаратов (FEIBA - содержит факторы IX, X, VIIa) может быть более эффективным, но опасным из-за риска тромбоза
- **Протромплекс 600** (II, VII, IX, X, протеин С)

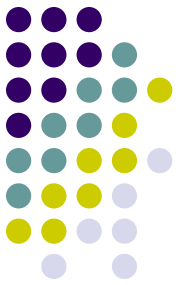


Основы проведения гемостатической терапии препаратами крови

- Начинать как можно раньше после травмы или начала кровотечения
- Использовать достаточную гемостатическую дозу
- Использовать специфические препараты или препараты «шунтирующего» действия (если использование специфических невозможно или неэффективно)
- При острой кровопотере компенсировать объём кровезаменителями!
- При массивной кровопотере применять свежезамороженную плазму независимо от основного диагноза, т.к. развивается коагулопатия разведения.
- Клинический и лабораторный контроль (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, ВК)!

ДВС-синдром

Код по МКБ – 10: P60. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у плода и новорожденного



Состояния, приводящие к развитию

- Инфекции, сепсис, НЭК, ИТШ
- Тяжелая асфиксия в родах
- Аспирационный с-м, РДСН, легочное кровотечение
- Переохлаждение
- Тромбозы крупных сосудов, фульминантная пурпура
- Новообразования и лейкозы
- Некрозы и кровоизлияния в том числе ГМ
- Оперативные вмешательства
- Гиповолемический, геморрагический шок
- Массивные гемотрансфузии, ОЗПК, гемолиз
- Крупные сосудистые опухоли

ДВС-синдром

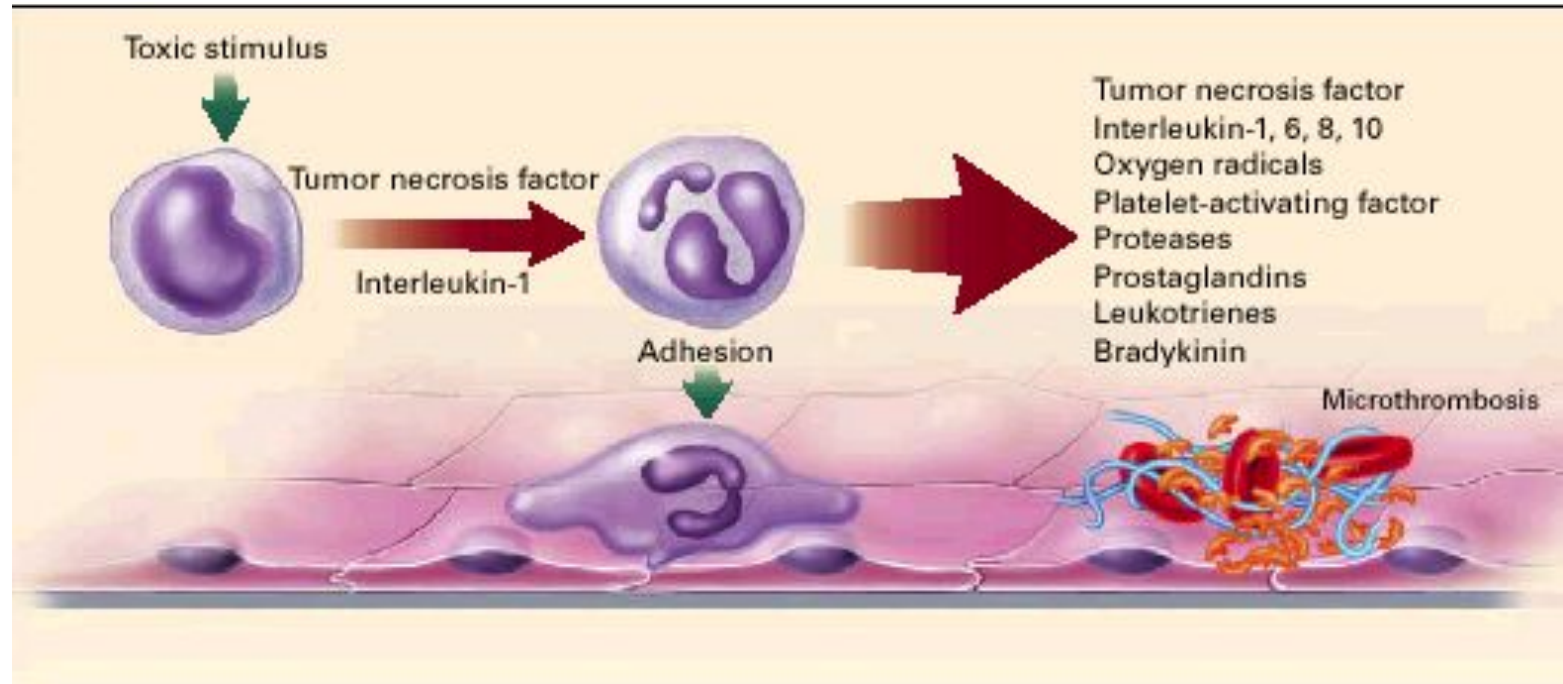


Патогенетические механизмы

- Повреждение эндотелия и контакт крови с тканевым фактором ТФ
- Массивное повреждение тканей, в том числе тканей мозга – мощного источника ТФ
- Шок
- Повреждение эритроцитов и тромбоцитов с освобождением кислых ФЛ внутренней поверхности мембраны
- Массивное поступление ЛПС бактерий, активирующих макрофаги и обладающих прокоагулянтной активностью
- Чрезмерная активация и дегрануляция макрофагов при тяжелой инфекции с высвобождением тканевого фактора



Начало воспалительного ответа

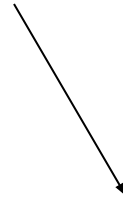


From Wheeler & Bernard, NEJM 1999



Изменения коагуляции при воспалении

ЛПС, TNF- α , IL -1, 6, 8

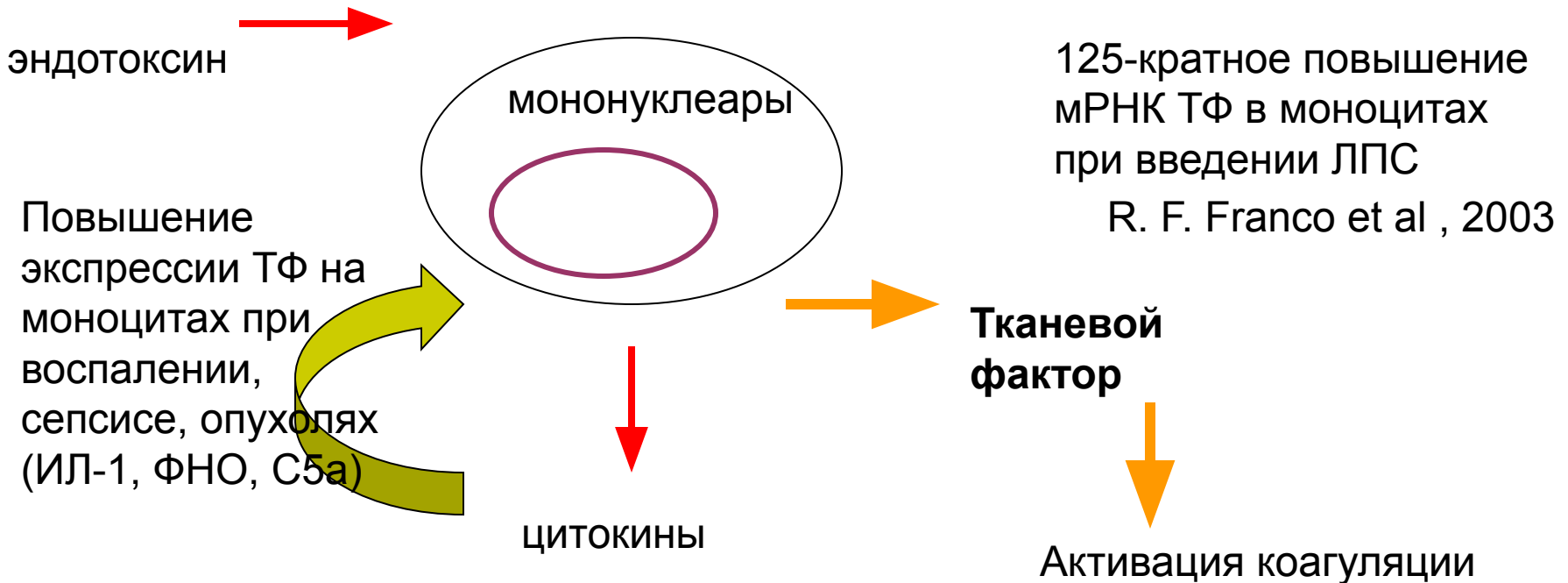


↑ уровня циркулирующих маркеров
тромбина и генерации фибрина

- протромбинового фрагмента F1 + F2
- ТАТ
- фибринопептида А

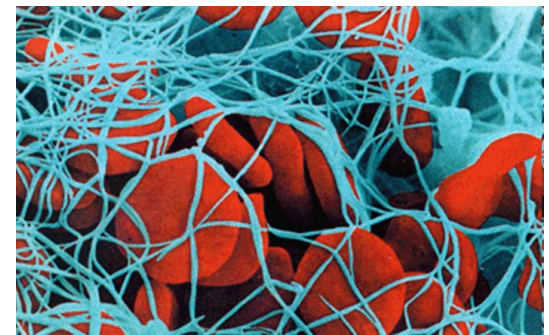
↑ PAI-1 и подавление
фибринолиза

Реализация действия ЛПС и цитокинов через ТФ



Эндотоксиновая активация коагуляции может быть предотвращена введением АТ к ТФ

Levi M, ten Cate H, Bauer KA, et al., 1994





ЛПС, провоспалительные цитокины



Клиническая картина ДВС



Системная активация коагуляции

Внутрисосудистое
отложение фибрина

Потребление
тромбоцитов и факторов
свертывания

Органная
недостаточность

Кровотечения

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома



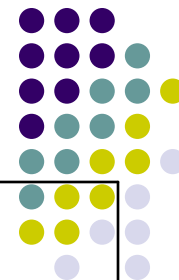
- Число тромбоцитов
 - <100
 - <50
 - D-димер
 - >0,4/<4,0
 - >4,0
 - Удлинение ПВ
 - >3/<6 с
 - >6 с
 - Снижение ф-гена <1г/л
- 0-2
 - 1
 - 2
 - 0-3
 - 2
 - 3
 - 0-2
 - 1
 - 2
 - 0-1

>/= 5 - ДВС

Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation

M Levi, C. H. Toh, J Thachil, H. G. Watson, 2009

Рекомендованная терапия ДВС



Плазма	При кровотечениях, удлинении ПВ и АЧТВ в дозе 15-30 мл/кг	Не для профилактики
Концентрат факторов протромбинового комплекса	При кровотечениях и невозможности использовать плазму	Не рекомендовано для профилактики
Концентрат фибриногена или криопреципитат	Ф-ген < 1 г/л, несмотря на трансфузию плазмы	
Тромбоконцентрат	При тромбоцитопении и кровотечениях/угрозе кровотечения Тр < 50	При отсутствии кровотечения Тр < 10-20
Гепарин	Тромбоз, ишемия органов – терапевтическая доза 10 МЕ/кг/ч. Контроль АЧТВ 1,5-2,5N	Профилактика венозного тромбоза – НФГ или НМГ
Концентрат протеина С	Возможно при сепсисе и ДВС	24 мг/кг/ч 4 дня

Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation

M Levi, C. H. Toh, J Thachil, H. G. Watson, 2009

Рекомендованная терапия при сепсисе с коагулопатией



Плазма	При кровотечениях	Не для профилактики
Концентрат факторов и криопреципитат	При кровотечениях и специфическом дефиците	Не рекомендовано для профилактики
Тромбоконцентрат	При тромбоцитопении и кровотечениях/угрозе кровотечения Тр <50	При отсутствии кровотечения Тр <10-20
Витамин К	В случае дефицита	
Гепарин	Фульминантная пурпура, ишемия органов	Профилактика венозного тромбоза, эмболии
Антитромбин III	В случае дефицита	Не рекомендован для профилактики
Рекомбинантный активированный протеин С	Снят с производства	
Концентрат протеина С	Дети с шоком и ПОН (2 и более органов)	PICCHE (Pediatric Intensive Care C protein concentrate HEmostasis) Исследование проводится

The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment. P. Saracco, P. Vitale, C. Scolfaro, B. Pollio, M. Pagliarino, F. Timeus, 2011

лечение ДВС-синдрома



- Трансфузия плазмы
 - обеспечивает коррекцию нарушений гемостаза, в первую очередь возмещение компонентов, поддерживающих антитромботический потенциал крови (антитромбин-III, протеин С, плазминоген и его активаторы, фибронектин и др.) и нормализующих процесс свертывания крови.
 - Лечение СЗП в дозе 10-20 мл/кг в/в кап. следует начинать на стадии гиперкоагуляции и продолжать до ликвидации всех проявлений ДВС-синдрома.
 - СЗП способствует не только купированию ДВС-синдрома, но и деструктивных процессов в органах, интоксикации, существенно облегчает управляемую гемодилюцию и эффективное возмещение ОЦК.
- С целью активации вводимого с плазмой антитромбина-III и предупреждения ее свертывания циркулирующим тромбином во время каждой трансфузии плазмы вводится стандартный гепарин - равномерно в течение суток 100-300 ед/кг/сут или микроструйно каждые 4-6 часов в дозе 10-25-50-150 ед/кг/сут под контролем коагулограммы (АЧТВ).
- **Викасол**
- При лечении ДВС-синдрома на первом месте стоит переливание больших количеств СЗП и ограничение переливаний эритроцитов и только - после больших объемов переливаемой плазмы.
 - По показаниям проводится восстановление ОЦК, трансфузии эритроцитарной массы или тромбоконцентрата, симптоматическая (коррекция ацидоза, оксигенотерапия) и посиндромная терапия для восстановления нарушенных функций органов и систем.
- АТIII
- Протеин С

?



0-255

Показатель	Результат	Референсные значения
Протромбин(по Квику),%	78.5	70-130
МНО	1.18	0.8-1.2
АЧТВ,сек	70.8	24-35
Фибриноген, г\л	1.9	2-4
Тромбиновое время,сек	107.0	11-17.8
Д-димер,нг\мл	538.7	0-255

70-140



Показатель	Результат	Референсные значения
Протромбин(по Квику),%	Нет коагуляции	70-130
АЧТВ,сек	Нет коагуляции	24-35
Фибриноген, г\л	4.1	1.8-3.5
Тромбиновое время,сек	13.5	14-21
Антитромбин III, %	100.3	75-140
Протеин С,%	10.7	70-140



Итоговый контроль

- 1. Назвать 2 витамин К-зависимых антикоагулянта
- 2. Назвать их «точки приложения»
- 3. Плазменные факторы внутреннего пути
- 4. ВСК является скрининговым методом оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. **Да/нет**
- 5. Для коагулограммы необходимо набрать кровь в пробирку с гепарином и доставить в лабораторию в течение 2 часов. **Да/нет**

Итоговый контроль



- 6. По общему анализу крови можно определить размеры тромбоцитов. **Да/нет**
- 7. Уровень антикоагулянтов у новорожденных близок к уровню взрослых. **Да/нет**
- 8. При инфекционном процессе преобладает антикоагулянтный компонент гемостаза. **Да/нет**
- 9. уменьшается или увеличивается протромбиновое время и во сколько раз, если МНО=0,3
- 10. уменьшается или увеличивается протромбиновое время и во сколько раз, если ПТИ=25%