

Система гемостаза, методы диагностики и гемостазиопатии у детей.

Пшеничная К.И.

СПб ГПМА, Кафедра педиатрии,
эндокринологии и абилитологии ФПК и ПП

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

Механизмы (звенья) гемостаза:

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

Субстанции, стимулирующие тромбоциты

В организме			В эксперименте
здорового человека		больного	
в крови в зоне повреждения сосуда	в поврежденной стенке сосуда	в крови	
<ul style="list-style-type: none"> • АДФ • Эпинефрин • Серотонин • Вазопрессин • Тромбин • Плазмин • PAF • ТХА₂ • ПГГ₂, ПГН₂ • Фактор Виллебранда 	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген • Микрофибриллы вокруг эластина • Фактор Виллебранда 	<ul style="list-style-type: none"> • Протеолитические ферменты • Антитромбоцитарные антитела • Комплекс антиген-антитело • Бактерии • Вирусы • Опухолевые клетки 	<ul style="list-style-type: none"> • Арахидоновая кислота • Ионофоры А23187 и иономицин • Форболовые эфиры • Негидролизуемые аналоги GTP • Синтетические аналоги ТХА₂ • Ристомицин • Гемагглютинины

Методы оценки тромбоцитарного звена гемостаза

- Количество тромбоцитов в крови: микроскопический метод, определение с помощью автоматических счётчиков (количество, размер, тромбокрит, показатель анизоцитоза)
- Определение резистентности сосудов: манжеточная проба, проба «щипка», показатель длительности (времени) кровотечения: по Дьюку (1910), Айви (1941) Борхгревинку-Ваалеру (1958), Шитиковой (1975), аппаратные методики.

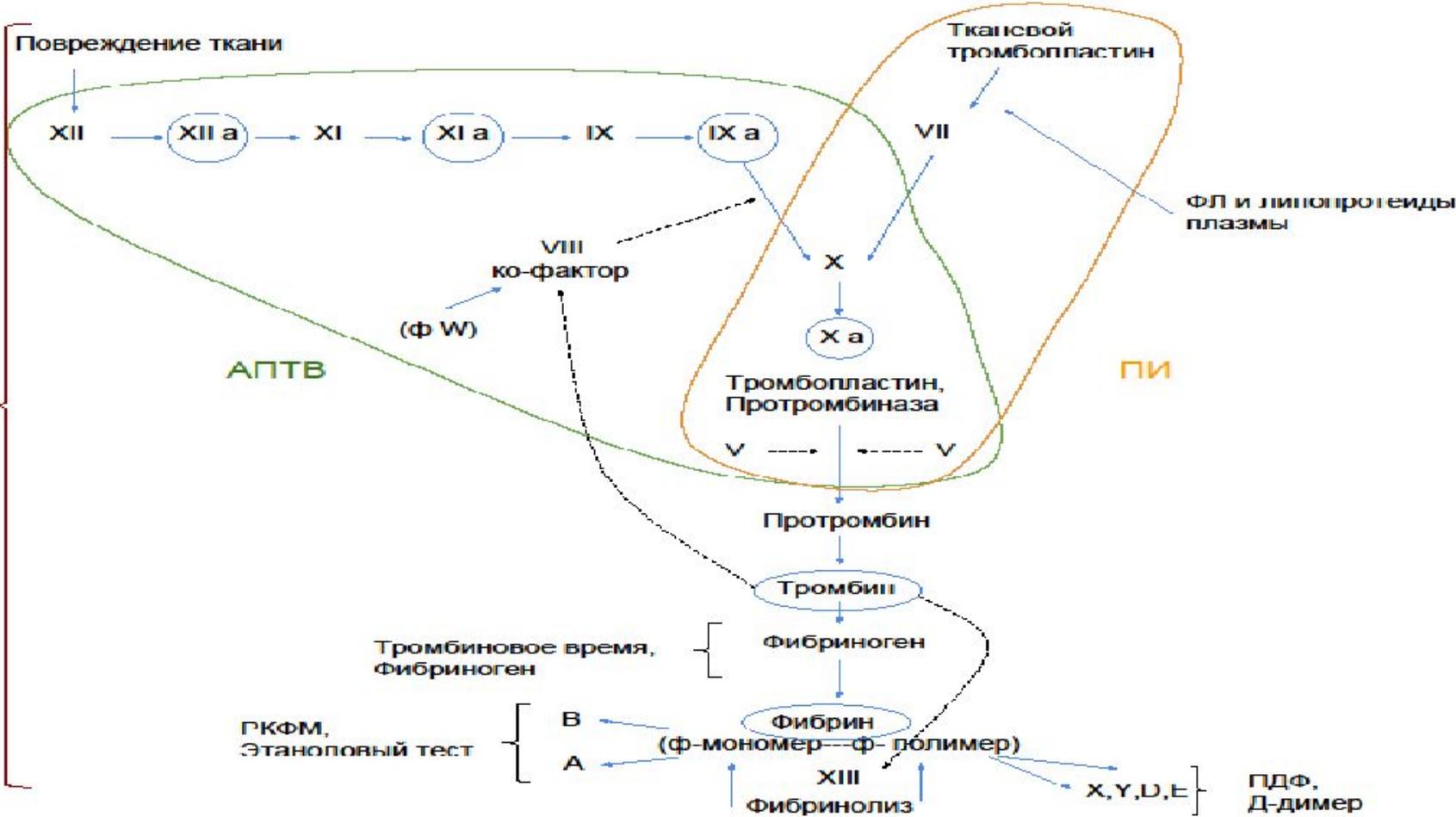
Функциональная активность Тр: агрегация спонтанная, агрегация индуцированная (скрининговая: визуальный метод по А.С. Шитиковой 1984г – феномен «снежной бури»); гемолизат-агрегационный тест по Л.З.Баркагану; определяемая на агрегометре с различными индукторами агрегации; адгезия (на стекловолокне и др., по агрегации с ристомидином), секреции (по уровню Р-селектина); комплексная оценка методом проточной цитофлуориметрии (исследование поверхностных рецепторов, липидов и внутреннего содержимого гранул)

- Фактор Виллебранда: антиген vWF, активность, ингибитор vWF
- Ретракция кровяного сгустка
- Определение содержимого гранул Тр

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

Время свертываемости,
коагиновое время



АПТВ

ПИ

Тромбиновое время,
Фибриноген

РКФМ,
Этаноловый тест

Фибрин
(ф-мономер — ф-полимер)

XIII
Фибринолиз

ПДФ,
Д-димер

Методы оценки коагуляционного звена гемостаза

- Обязательные тесты (скрининг-коагулограмма): время свёртывания по Ли-Уайту, коаиноное время или время рекальцификации (используются редко), АПТВ, протромбиновое время (индекс)-МНО, тромбиновое время, фибриноген
- Дополнительные тесты: определение факторов свёртывания крови (VIII, IX, X, V, VII, XIII), ингибитора ф VIII, либетоксовый, анцистрононовый тесты, тест с ядом эфы, волчаночный антикоагулянт, этаноловый тест
- Определение первичных антикоагулянтов: активность антитромбина III, гепарин-Ко-факторная активность, анти-Ха-активность, протеины C и S
- Оценка системы фибринолиза: спонтанный и стимулированный эуглобулиновый лизис, плазминоген, антиплазминовая активность, Д-димеры, РКФМ, продукты деградации фибрина/фибриногена.

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

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

Классификация гемостазиопатий

- **Геморрагические (D69.9)** – «геморрагические состояния неуточнённые» - отдельные озаологии (D69.1, D69.3, D69.5, D68.0)
- **Тромботические (D68.9, D68.8)**- «нарушения свёртывания неуточнённые» и «уточнённые»
- **Смешанные**

Структура геморрагических гемостазиопатий

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

Приоритетное место принадлежит дефектам тромбоцитарного звена гемостаза (тромбоцитопатии, болезнь Виллебранда)

В практике врача-педиатра чаще встречаются врождённые формы патологии гемостаза

Классификация врождённых тромбоцитопатий

(Rao A.K. et al, 2004)

1. Первичные дефекты взаимодействия тромбоцитов и сосудистой стенки (нарушения адгезии): б-нь Виллебранда, с-м Бернара-Сулье.
2. Первичные дефекты взаимодействия тромбоцитов с тромбоцитами (нарушения агрегации): афибриногенемия, тромбастения Гланцмана.
3. Нарушения гранул хранения тромбоцитов, секреции и механизмов передачи сигнала.
4. Нарушения прокоагулянтной функции тромбоцитов
5. Дефекты структурных или цитоскелетных компонентов тромбоцитов.

Факторы, провоцирующие проявления кровоточивости при врождённых гемостазиопатиях.

- Заболевания (чаще в периоде выздоровления)
- Приём препаратов с антиагрегантными и/или антикоагулянтными свойствами
- Травмы
- Гиповитаминозы
- Время года
- Прививки
- Некоторые пищевые продукты (уксус, цитраты и др.)
- Температура окружающей среды

Основные причины развития приобретенных геморрагических гемостазиопатий.

- Передозировка антикоагулянтов и/или дезагрегантов
- Патология печени (нарушение функции печени)
- Коагулопатия и тромбоцитопения потребления (ДВС-синдром)
- Злокачественные новообразования
- Некоторые виды инфекций
- Патология сосудов

Классификация типов кровоточивости

(по З.С.Баркагану, 1988 г.)

1. Микроциркуляторный (петехиально-пятнистый) – тромбоцитопатии
2. Васкулитно-пурпурный – приобретенные вазопатии (васкулиты)
3. Ангиоматозный – врождённые вазопатии
4. Макроциркуляторный – коагулопатии
5. Смешанный – сочетанные нарушения в нескольких звеньях гемостаза.

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

Гморрагические мезенхимальные дисплазии (ГМД)

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

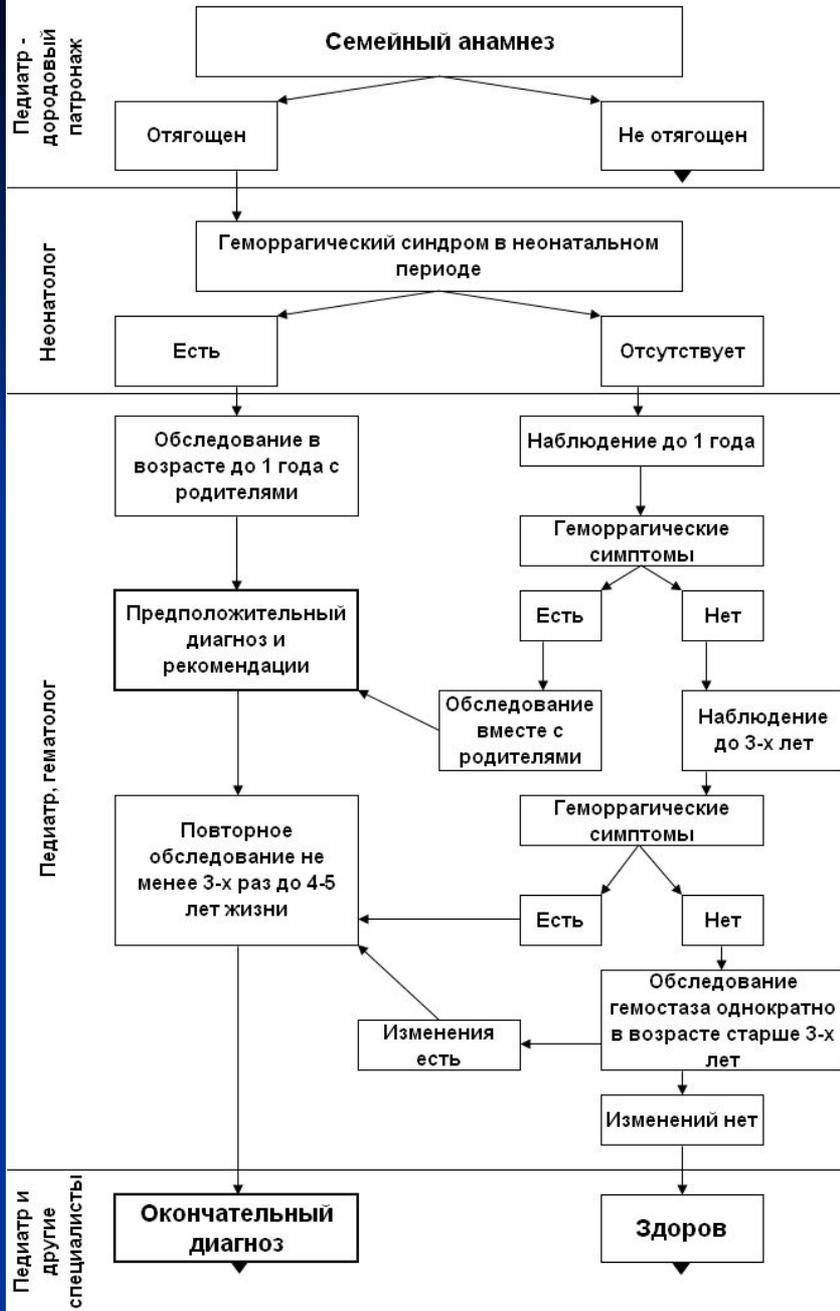
Дополнительный гемостазиологический анамнез

1. Проявления кровоточивости в периоде новорождённости: 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, синяковость, 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 тромбоемболий любой локализации.
4. Отягощённый акушерский и гинекологический анамнез матери: выкидыши, преждевременные роды, угрозы прерывания беременности, неverified эпизоды болей в животе и лихорадки.

**Схема диагностики наследственных
тромбоцитопатий** Приложение 4



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.

Клинические задачи, стоящие перед клиницистом
при исследовании системы гемостаза
(Вавилова Т.В., 2005)

- Выявление причин кровоточивости
- Выявление причин тромбообразования
- Оценка состояния системы гемостаза при различных видах патологии, без клинических проявлений гемостазиопатии
- Предоперационное обследование для оценки риска гемостазиологических осложнений
- Контроль антикоагулянтной терапии

Клинические задачи, стоящие перед клиницистом
при исследовании системы гемостаза
(Вавилова Т.В., 2005)

- Выявление причин кровоточивости
- Выявление причин тромбообразования
- Оценка состояния системы гемостаза при различных видах патологии, без клинических проявлений гемостазиопатии
- Предоперационное обследование для оценки риска гемостазиологических осложнений
- Контроль антикоагулянтной терапии

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.

Условия проведения исследования системы гемостаза (продолжение).

- При плановом обследовании должно пройти не менее 3-х недель после оперативного вмешательства
- Взятие крови должно быть не ранее, чем через час после вливания растворов и не менее чем через 8 часов после инфузии жировой эмульсии
- Физические нагрузки исключаются за 3 дня
- Приём алкоголя – за 24 часа
- Исключается дополнительное механическое воздействие (сжимание кулака, похлопывание и др.)

Условия проведения исследования системы гемостаза.

- Отсутствие острых или обострения хронических заболеваний, состояний интоксикации не менее 1 мес.
- 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.
- Положение тела – «стандартное» (влияет на гематокрит!) сидя или лёжа в течение ближайших 5 минут до взятия крови
- Время взятия крови должно быть унифицировано: 7-9 часов утра - оптимально.
- Избегать взятия крови из катетера или отбросить первые 10 мл (20 мл)
- Наложение манжетки (жгута) более чем на 1 мин искажает результат
- Время доставки в лабораторию – не более 45 мин, а до начала анализа не более 1 часа (при температуре 18-20 градусов) от взятия крови.

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 алкошоль, лук, чеснок, рыбная диета, витамины С и Е)

Внутрилабораторная составляющая

Лечебные средства, используемые в качестве гемостатиков.

- Препараты антифибринолитического действия: **эпсилонаминокапроновая кислота, транексамовая к-та табл. 0,25-0,5: 15-25мг/кг 3-4 раза в сутки, взрослым 500-1000 мг 3-4 раза в сутки курс 3-10 дней, ингибитор превращения плазминогена в плазмин + противовоспалительное и противоаллергическое действие**
- Ангиопротекторы: **этамзилат (дицинон) табл. 0,25 курс от 7 дней, препараты кальция, троксовазин, аскорбиновая кислота, рутин и др.**
- Стабилизаторы биологических мембран: препараты кальция, магния, *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.**

Лечебные средства, используемые в качестве гемостатиков (продолжение)

- Прочие: фитосборы, DDAVP, гормональные препараты (овидон, микрогенон) при лечении маточных кровотечений), СЗП, НовоСэвен, Гемате-П (фВ), коагил VII (особенно при тромбоцитопатиях!), стартовая доза 90 мкг/кг с повторными введениями через 2-3 часа до остановки кр-я.
- Трансфузии тромбоцитов при кровотечениях, обусловленных тромбоцитопатиями (риск аллоиммунизации)

Заместительная терапия при коагулопатиях

(Москва, НОДГО, 2014)

-  Гипо-дисфибриногемии- КП, активированный рекомбинантный фVII
-  Гипопротромбинемия (редко, чаще при заб.печени)-СЗП, протромплекс (впервые предложен для лечения недостаточности вит-К факторов) и др. преп.ф II
-  Гипоконвертинемия (в мире 200 случаев) – только СЗП
-  Гипопроконвертинемия-концентраты фVII, PPSB, aPPSB, СЗП
-  Гемофилия А-концентр. фIII: Коэйт-ДВИ, Коэйт-НР (Байер), Гемофил М, Иммунат (Бакстер АГ, Австрия) Эмоклот ДИ, Гемактин, Октанат, Вилате (Октафарма, Швейцария), «Нороктакот» (генноинженерный преп., у нас пока нет), коагил VII, старые средства – СЗП, КП
-  Гемофилия В – Колайн-80 (Байер), Иммунин, Октаин (ф.Окта Фарма)
-  Снижение фX - aPPSB, СЗП, концентрат фX (у нас пока нет, используется в Мельбурне), при приобретенных формах в сочетании с витамином К
-  Снижение фXI (гемофилия С, еврейское население!)-СЗП; концентрат фактора у нас не производится
-  Снижение фXIII (кровотечения отсроченные, тяжёлые!)-СЗП, КП, концентрат фактора - фирма Ново-Нордикс (у нас нет)

Коррекция дефицита витамин-К зависимых факторов

- Викасол (менадион – синтетический препарат, аналог К3)
- 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 25-30 МЕ/кг. Повторные трансфузии при проведении хирургических вмешательств возможны через 24-48 часов (Г.А.Суханова с соав., «Тромбоз, гемостаз и реология». №1, 2011)
- Коаплекс – протромбиновый комплекс: витамин-К-зависимые факторы II, VII, IX, X, AT- III, протеины С и S, скорость введения максимум 8мл/мин, 1МЕ/кг массы повышает протромбиновое время на 1%

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.