

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №3

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ:
«ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»**

Контингент обучающихся: ординаторы

г. Владикавказ, 2020 г.

Составители:

Зав. кафедрой детских болезней №3, д.м.н., профессор Касохов Т.Б.

Доцент кафедры детских болезней №, к.м.н. Туриева С.В.

Рецензенты:

Калоева З.Д. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней №2

Одобрено на заседании ЦКУМС от 28 августа 2020 г., протокол №1.

Тема: Геморрагические и тромботические заболевания

Код темы по МКБ: D 66-67, D69.3

I. Цель занятия: на клинических примерах (больные, выписки из историй болезней) изучить особенности клинико-лабораторных исследований при геморрагических и тромботических заболеваниях. Провести дифференциальный диагноз для выявления причины геморрагического синдрома. Изучить особенности клинически и лабораторной диагностики тромботических заболеваний.

II. При подготовке к занятию необходимы краткие конспекты по разбираемой теме с использованием обязательной и дополнительной литературы.

Ординатор должен знать:

1. Типы кровоточивости
2. Клиническое течение гемофилии, тромбоцитопении
3. Клинику и диагностику тромботических заболеваний (Гемолитико-уремический синдром, болезнь Мошковица).
4. Клинику и диагностику геморрагического васкулита
5. Неотложную помощь при синдроме кровоточивости в зависимости от причины (заболевания).

Ординатор должен уметь:

1. Определить заболевание по типу кровоточивости
2. Назначить лабораторные обследования подтверждающие нозологическую форму предполагаемого диагноза
3. Оказать неотложную помощь при угрожающих жизни кровотечениях в зависимости от нозологической формы.
4. По клиническим и лабораторным данным дифференцировать тромботические заболевания
5. Оказать (назначить), неотложную помощь при гемолитико-уремическом синдроме, Болезни Мошковица.
6. Назначить лечение при геморрагическом васкулите.

Ш. План и организационная структура занятия.

№	Этапы занятия	Оснащение	Место проведения
1	Организационная часть	Больные, выписки из историй болезней, анализы	Учебная комната
2	Курация больных и работа с историями болезней		Палаты гематологического отделения
3	Анализ клинико-лабораторных данных больных с гемофилией, тромбоцитопенией, гемолитико-уремическим синдромом, геморрагическим васкулитом		Учебная комната
4	Клинический разбор больных.		
5	Обоснование диагноза.		
6	Лечение в зависимости от нозологической формы. Неотложная помощь при кровотечениях		
8	Контроль конечного уровня усвоения материала: тестовый контроль решение задач		

Клинический разбор больных проводится в палате, ординаторы демонстрируют выявление симптомов заболевания, технику мануальных исследований, анализируют данные лабораторных исследований. В учебной комнате обосновывают предполагаемый диагноз и тактику лечения. Преподаватель обобщает и делает вывод по каждому больному. После обсуждения-тестовый контроль.

Блок информации:

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц)

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц)-это редкое заболевание, проявляющееся лихорадкой, микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенической пурпурой с клиническими проявлениями нарушения многих органов на фоне неврологических расстройств и

поражение почек.

Термин «микроангиопатическая гемолитическая анемия» (МГА) или более коротко «тромботическая микроангиопатия»(ТМА) впервые был предложен Simmers/1952 г./Этот термин приобрел широкое распространение в последние годы и включает большой спектр заболеваний, начиная от классических тромботической тромбоцитопенической пурпуры(ТТП) и ГУС, до вторичных форм, развивающихся как осложнение беременности и после родов , при системных иммунных заболеваниях, при злокачественных новообразованиях и других состояниях(см.табл.).

Первичные	ГУС (синдром Гассера) ТТП (болезнь Мошковиц)
Вторичные	В сочетании с : беременностью и родами; трансплантациями; инфекциями; иммунокомплексными заболеваниями; действием ряда лекарственных веществ и токсинов; другими состояниями.

Вторичные формы включены в данную классификацию, т.к. клинически проявляются почечной недостаточностью и гемолизом, наблюдаются у детей старшего возраста и взрослых; наличие микротромбоваскулита подтверждается гистологически. Однако особенности клинической картины при этом непосредственно зависят от основного заболевания.

Гемолитико – уремический синдром отличается от других МГА тем, что он чаще встречается у детей младшего возраста (до 3 лет), микроангиопатии преимущественно наблюдаются в почках, прогноз по сравнению с ТТП более благоприятен.

Главную роль в патогенезе ТТП отводят поражению эндотелиальных клеток, дефекту системы простациклина, наличию в плазме больных фактора агрегации тромбоцитов. Считается, предположительно, что тромбоцитарно - сосудистое взаимодействие имеет гораздо большее значение при ТТП, чем активация коагуляционных механизмов.

Применение дезагрегантов (Курантил и Ацетилсалициловая кислота) с успехом применялись во многих случаях при ТТП , а это подтверждает точку зрения, что ВС потребление тромбоцитов имеет важное значение в патогенезе заболевания. Трансфузия тромбоцитов при ТТП очень незначительно повышает их уровень, свидетельствуя об их активном потреблении.

В патогенезе ТТП уделяется большое значение дефекту системы простациклина. Предполагают, что при ТТП отсутствует плазменный фактор, необходимый для выработки простациклина сосудистым эндотелием или развивается

циркулирующий ингибитор продукции простациклина или оба фактора вместе. Дефект в системе простациклина может приводить к тромбоцитарному тромбозу и, кроме того, играть роль в патогенезе гипертонии, поскольку простациклин является мощным вазодилататором.

Механизмы, запускающие ТТП, до настоящего времени остаются спорными. В то же время чрезмерная агрегация тромбоцитов и поражение эндотелиальных клеток имеют первостепенное значение в формировании тромбоцитарномикротромбоза. Гистологически, венах, почках выявляется картина распространенномикротромбоза. Тромбы состоят из тромбоцитарных агрегатов, расположенных на эндотелии на поздних стадиях ТТП выявляется фибрин.

Клиническая картина характеризуется следующими симптомами: лихорадкой, микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями и поражением почек.

Головная боль, неврологическая симптоматика, включая кому, судороги, гемипарез, афазия, гипертония в 50% случаев, гепатоспленомегалия или гепатомегалия 30-40% ОПН, но в разной степени выраженности.

Гемолитическая анемия характеризуется небольшими повышениями непрямого билирубина. Внутрисосудистый гемолиз сопровождается значительной фрагментацией эритроцитов.

Лечение: летальность до последнего достигла 30%. Терапия антикоагулянтами и фибринолитиками неэффективна. Исходя из патогенетических предпосылок более оправдана терапия дезагрегантами. Ацетилсалициловая кислота может блокировать образование тромбосана тромбоцитами, не влияя на синтез простациклина (назначают по 2-4 мг/кг ч/з 2 дня); курантил (ингибитор фосфодиэстеразы и тромбосан-А₂ синтетазы)-5 мг ежедневно, причем одинаково эффективен как при оральном, так и при в/в введении. Наиболее эффективными при ТТП оказался плазмоферез (ПФ), применяемый с целью удаления ингибитора в выработке простациклина в/в свежемороженой плазмы проводится по следующей схеме: в первый день стартовая нагрузочная доза 30мл/кг, в последующие дни- ежедневно по 15 мл/кг- до гематологической ремиссии- нормализация числа тромбоцитов и исчезновение признаков микроангиопатической гемолитической анемии.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром)

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) - общепатологический процесс, в основе которого лежит активация свертывания

крови и агрегации тромбоцитов, ведущая к циркуляции избыточного количества тромбина и образованию микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах и вызывающих их дисфункцию, с вторичной активацией фибринолиза и истощением плазменных ферментных систем, нередко сопровождающимся профузными кровотечениями. Вызванная этим активация каскадной системы плазменных протеаз: калликреин/кининовой, фибринолитической, системы комплемента(протеолитический взрыв) и повышенное потребление факторов субстратов (про и антикоагулянтов), тромбоцитов приводят к поражению эндотелия, сердечно-васкулярному комплексу и геморрагическому синдрому.

Цитата: У взрослых госпитализированных больных частота ДВС-синдрома составляет 1:1000. Как причина приобретенных коагулопатий он занимает второе место, после болезней печени(Ф.Кивачи 1997г.). По данным Д.О. Иванова (Ленинград), среди новорожденных (по отделению реанимации), лабораторно ДВС-синдром можно выявить примерно у 1/3 детей (у новорожденных с сепсисом).

Этиология и патогенез

Причины приводящие к ДВС-синдрому:

- 1.** Активирующие внутреннюю систему гемокоагуляции XII фактора(ф.Хагемана) при травме эндотелиальных клеток – инфекции, тяжелые асфиксия, ацидоз, гипотермия, любой этиологии длительная гипотензия, шок, полицитемия, синдром дыхательных расстройств (как неонатального, так и взрослого типа, сосудистые катетры).
- 2.** Повреждение ткани с освобождением тканевого тромбопластина и в присутствии VII фактора, активирующие иммунную систему гемостаза(гемокоагуляции): акушерские осложнения, в т.ч. внутриутробная смерть одного плода из двойни, эмболия околоплодными водами, повреждение мозга, острый лейкоз и опухоли, некротический энтероколит.
- 3.** Вызывающие внутрисосудистый гемолиз (тяжелые формы гемолитической болезни новорожденных, переливание несовместимой по основе эритроцитарные антитела крови);
- 4.** Снижающие интенсивность удаления активированных факторов свертывания крови за счет угнетения РЭС- тяжелые заболевания печени, укусы змей, гипотермия, ретикулоэндотелиальные гипофункции.

Наиболее частые причины ДВС – синдрома у детей – шоковые состояния и тяжелое течение кишечных инфекций.

М.С.Мачабели выделила четыре стадии ДВС – синдрома:

1. Стадия гиперкоагуляции
2. Стадия нарастающая коагулопатия потребления и фибринолитической активности(снижение количества тромбоцитов и уровня фибриногена в крови при нормальной гиперкоагуляции в первой фазе);
3. Стадия дефибриногенизации и патологического фибринолиза со снижением уровня практически всех факторов свертывания крови и глубокой тромбоцитопенией(как результат нарушения микроциркуляции возникает гипоксия с дистрофическими изменениями внутренних органов и нарушением их функции, то есть шок).
4. Восстановительная стадия, которую иногда следует расценивать как стадию остаточных тромбозов и блокад.

До недавнего времени тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико - уремический синдром (ГУС), всегда относили к ДВС-синдрому. Однако у большинства таких больных не обнаружено коагулопатии (N величины АЧТВ, ПВ, ТВ и уровня I, V, VIII-факторов свертывания крови), но выявлен высокий уровень в крови ФВ с высоким молекулярным весом, что может стимулировать агрегацию. Пусковым моментом – фактором патогенеза их стали рассматривать :

1. Активацию моноцитов с выделениями ими ФНО, ИЛ-16, ИЛ-8 и тромбоцитов с их агрегацией.
2. Восстановление эндотелия(системный васкулит), вызывание вероцитотоксином некоторых грамотрицательных бактерий.

Главным же звеном ДВС – синдрома является рассеянная по всему сосудистому руслу декомпенсированная тромбинемия с истощением механизмов антисвертывающей системы. Шок – закономернейший как этиологический, так и патогенетический фактор ДВС – синдрома.

Классификация ДВС – синдрома (по А.В.Папаяну – Цыбулькину):

1. По течению – острое , подострое и хроническое.
2. По степени декомпенсации периферического кровотока – компенсированное , декомпенсированное и субкомпенсированное.
3. По распространенности – локализованное , диссеминированное.

Одновременно целесообразно выделение стадий по М.С. Мачабели.

Клиническая картина

Проявления заболевания зависят от причины, приведшей к ДВС – синдрому, стадии коагулопатии потребления и степени декомпенсации периферического кровотока. Прямого соответствия между стадиями коагулопатией потребления и клинической картиной нет. Тромбозы могут быть как в I стадии, так и во II и в III. Типичные геморрагические расстройства при ДВС – синдроме смешанного типа: длительные кровотечения из мест инъекций, венепункций, хирургических травм; разной степени выраженности кожный геморрагический синдром (пурпура) – петехии, экхимозы; спонтанные кровотечения (носовые, легочные, желудочно-кишечные и т.д.); кровоизлияния во внутренние органы (легкие, почки), мозг; клинические проявления тромбозов сосудов (некрозы почки, ОПН как признак тромбоза почечных сосудов, надпочечниковая недостаточность – следствие кровоизлияния в них и некрозов, увеличение конечности в объёме, акроцианоз, цианоз и др.). У большинства детей в III стадии развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия. Поражение нервной системы вплоть до появления судорог являются как признаком изменения именно в мозге, так и отражением степени декомпенсации периферического кровотока, т.е. шока. Хронический ДВС – синдром проявляется легкой травматизацией и кровоточивостью из слизистых оболочек, нарушениями функций почек переходящими неврологическими синдромами. Нередко встречается тромбофлебит.

ГУС развивается обычно у детей раннего и дошкольного возраста после кори, энтерита, дизинтерии или ОРВИ и характеризуется сочетанием признаков гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуры, гломерулонефрита и двустороннего коркового некроза почек с развитием ОПН.

Молниеносная пурпура- крайней тяжести вариант течения васкулита. В типичном случае возникает в период выздоровления от бактериальных и вирусных заболеваний и характеризуется симметричными кожными геморрагиями, четкими васкулитами, некрозами кожи и подкожной клетчатки. Чаще поражаются ягодицы и ноги. Вслед за тромботическими поражениями возникает токсикоз, в генезе которого основную роль играют токсины некротизированных тканей. У ряда больных именно очаговые расстройства кровообращения в ногах служат первым признаком болезни, а генерализованный кожный геморрагический синдром развивается позже.

Клиническая картина **тромботической тромбоцитопенической пурпуры** имеет много общего с ГУС, т.к. в основе лежат диффузные тромбозы и эмболии. Наряду с чертами ГУС имеются признаки нарастающего поражения мозга – расстройство сознания, судороги, слепота, афазия и др., т. е. шок, нарушение функции почек, лихорадка.

Диагноз

Распознавание стадии гиперкоагуляции возможно лишь при лабораторном исследовании на основании укорочения времени свертывания крови (**норма 4-8 мин**), времени рекальцификации (**норма 80-120 с**); могут быть повышены уровни тромбоцитов, фибриногена и других факторов свертывания, положительны тесты паракоагуляции (этаноловый и протаминсульфатный), снижена активность свободного гепарина. Во II стадии закономерным изменением общих коагуляционных тестов является увеличение времени активированного парциального тромбопластинового, протромбинового и тромбинового тестов, тромбоцитопения, спонтанная агрегация тромбоцитов, положительные тесты на наличие продуктов паракоагуляции и растворимые комплексы фибрин-мономера, повышение уровня ПДФ в сыворотке крови и снижение уровня антитромбина III. В III стадии ДВС – синдрома дефицит факторов свертывания в крови резко выражен (особенно фибриногена и факторов V, VII, XIII), резко повышены фибринолитическая активность и время свертывания венозной крови, имеется глубокая тромбоцитопения, а увеличенное тромбиновое время не корректируется добавлением плазмы здорового донора. Очень характерно наличие в мазке венозной крови шиповидных, фрагментированных эритроцитов (цистоциты). Этот признак всегда есть у больных с ГУС и ТТП.

Лечение

Сводят к терапии тех заболеваний и состояний, которые привели к ДВС – синдрому: инфекции, шока, ацидоза, гипоксии и др. показаны антиагреганты (курантил, трентал), инотропные препараты. Если устранить причину ДВС не удастся и поступление тромбопластина в кровь продолжается, или имеются клинические доказательства развития тромбоза, нужно назначить **гепарин** в дозе **10-15 ЕД /кг в час** в/в капельно или **200-300 ЕД/кг** в сутки, разделив дозу **на 4-6 инъекций под кожу живота**. Контролируют гепаринотерапию, определяя каждые 4ч активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), поддерживая его на величинах в **1,5-2 раза больших**, чем в норме (или до начала гепаринотерапии больного). Если АЧТВ избыточно удлинено - дозу гепарина снижают, а если нормализуется - дозу увеличивают.

Тем не менее за рубежом подчеркивают, **что гепарин надо применять лишь при строго лабораторно доказанном ДВС – синдроме и клинически доказанных тромбозах** и лишь после переливания свежезамороженной плазмы как источника антитромбина III. Указывают также на то, что в мировой литературе нет публикаций о рандомизированных исследованиях, доказывающих пользу

гепаринотерапии при остром ДВС – синдроме. Эффективность гепарина отмечалась, в основном, при самоограничивающемся ДВС – синдроме, который разрешается спонтанно. Гепарин может повысить склонность к возникновению кровотечений. В последние годы стали применять низкомолекулярные гепарины, но тактика лечения ими при ДВС – синдроме у детей пока не разработана. Есть публикация о пользе плазмафереза, плазмофереза на начальных стадиях острого ДВС – синдрома при тяжелых токсикозах.

Подчеркивают, что ТТП и ГУС, как правило, являются следствием тромбоцитарных микротромбов в артериолах и капиллярах без синдрома потребления факторов свертывания крови, ДВС – синдрома (нормальные величины АЧТВ, ПВ, ТВ), а потом основой лечения таких больных должна быть не гепаринотерапия, а плазмоферез и/или переливания свежезамороженной плазмы, назначение преднизолона, дезагрегантов (дипиридамола, аспирина и др.). Дозы свежезамороженной плазмы могут быть очень велики, вплоть до **50 мл/кг** в сутки, но в таких случаях всё же лучше использовать плазмоферез. При неэффективности указанной терапии рекомендуют добавлять к ней винкристин. Эффект винкрестина – в нарушении функции тромбоцитов и влиянии на иммунопатологический процесс. Трансфузии тромбоцитной массы при ТТП не рекомендуют.

В заключение подчеркнем, что основа лечения при ДВС – синдроме – активное влияние на этиологические и патогенетические факторы, вызывающие и поддерживающие его. В частности, несмотря на широкое распространение ДВС – синдрома у новорожденных, очень редко применяем гепаринотерапию для направленного его лечения, но для профилактики тромбозов при полном парентеральном питании добавляем гепарин в растворы из расчета **0,1 – 0,2- 0,3ЕД** на мл инфузионной жидкости.

При доказанных локальных тромбозах применяют и тромболитическую терапию – стрептокиназа **1000-1500 ЕД/кг в час** или урокиназа **4000 – 6000 ЕД/кг в час**, но такое лечение возможно в специальных клиниках.

Прогноз

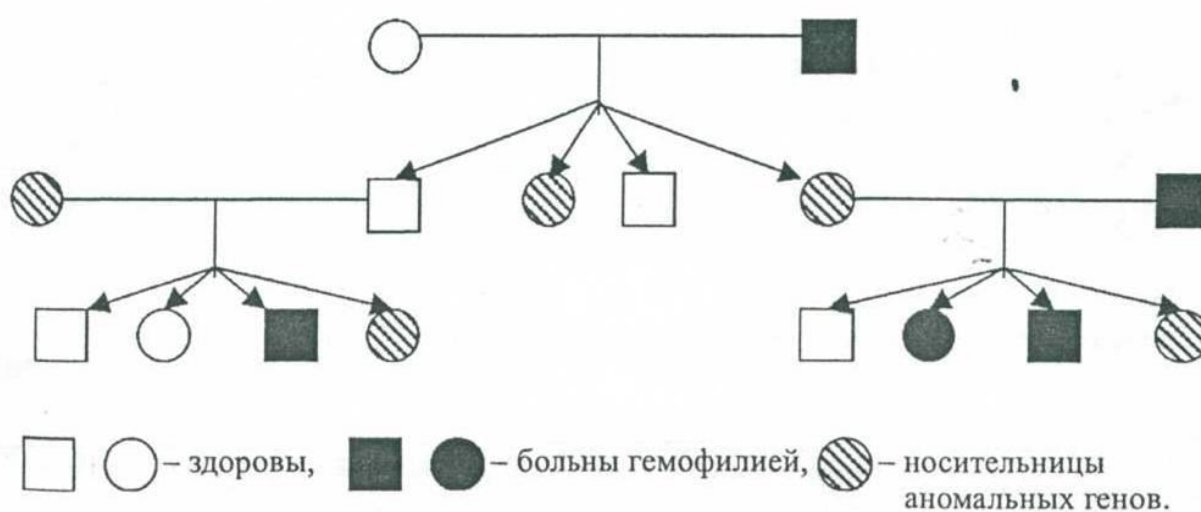
Прогноз зависит от причины ДВС – синдрома и его тяжести. В литературе есть указания на то, что даже при ТТП при активном переливании свежезамороженной плазмы и повторных плазмаферезах со свежезамороженной плазмой в сочетании с преднизолонотерапией летальность составляет около **10%**.

Блок информации по теме:

Гемофилии (Г) - группа заболеваний, при которых дефицит факторов свертывания (чаще VIII и IX) приводит к появлению геморрагического синдрома. Выделяют врожденные и приобретенные формы. Чаще встречаются врожденные Г: **гемофилия А** (ГА-дефицит фактора VIII) и **гемофилия В** (ГВ-дефицит фактора IX-болезнь Кристмаса). Намного реже выявляется гемофилия С (дефицит XI фактора), очень редко - конкомитированная Г (одновременный дефицит VIII и IX факторов, часто сопровождающийся нарушением цветового зрения). Приобретенная гемофилия у детей встречается редко, как правило, у больных с аутоиммунными и миелопролиферативными заболеваниями при появлении антител к факторам свертывания.

Распространенность гемофилии. 13-14 больных на 100000 мужчин. Соотношение ГА и ГВ составляет 4 к 1. Наследственный характер Г отмечается у 70-90% больных и у 10-30% - спорадический.

Наследование гемофилии. Х-сцепленное наследование. Все дочери больных Г - облигатные носители аномальных генов, все сыновья - здоровы. Вероятность того, что сын матери-носительницы будет болен гемофилией, составляет 50%, и вероятность того, что к ее дочери перейдут свойства носителя, также равна 50% (рис. 36). Гемофилией могут страдать девочки, рожденные от мужчины, больного Г, и женщины-носителя гена Г, а также при синдроме Тернера. У женщин-носителей кровоточивость может проявляться во время менструаций и при операциях.



Наследование гемофилии

Классификация гемофилии

Выделяют: **очень тяжелую форму** гемофилии, при которой активность фактора VIII/IX не превышает 0,99%; **тяжелую** - с активностью фактора VIII/IX от 1 до

2,99%; **среднетяжелую** - с активностью фактора VIII/IX, составляющей 3-4%, **легкую** - 5-12%; и **стертую** - 13-50%.

Клиническая картина гемофилии

Клиническая картина ГА и ГВ идентична, тип гемофилии распознается только при лабораторном обследовании и количественном определении факторов.

Кровотечение отсроченное, через несколько часов после травмы.

Кровотечения в неонатальном периоде: кефалогематома, кровоизлияние в области ягодиц при ягодичном предлежании, кровотечение из пупочного канатика. Позже - кровотечения при прорезывании зубов или при ранении уздечки языка, гематомы в местах ушибов и внутримышечных инъекций, кровотечение при обрезании крайней плоти.

Кровоизлияния в суставы (в основном крупные: коленные, голеностопные и локтевые) и **межмышечные гематомы** становятся ведущими симптомами с момента самостоятельного хождения ребенка. Кровь в полости сустава вызывает воспаление синовиальной оболочки, а повторные кровоизлияния приводят к разрушению суставного хряща, развитию остеоартроза, фиброза и анкилоза сустава с последующей атрофией мышц. Пострадавший сустав обычно становится местом повторных кровоизлияний.

Кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу: боль в животе, сгибательная контрактура бедра (клинически имитирует поражение тазобедренного сустава), ригидность мышц передней брюшной стенки, что нередко принимают за острый аппендицит. В области пораженной мышцы пальпируется плотное болезненное образование.

Гематурия чаще встречается у детей старше 5 лет. Причины гематурии: травмы поясничной области, иммунокомплексное поражение почек, высокая активность урокиназы, оксалурия у больных с повторными гемартрозами и частыми приемами анальгетиков, аномалии развития или положения почек. Макрогематурия чаще появляется спонтанно. Иногда ей сопутствуют дизурия, боли в поясничной области (вплоть до почечной колики), по ходу мочеточников или уретры. После нескольких болезненных позывов к мочеиспусканию отходят сгустки крови и боли уменьшаются.

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) характерны для детей старшего возраста, связаны с эрозивно-язвенной патологией желудочно-кишечного тракта.

Клиника **кровоизлияния в головной мозг** развивается стремительно или по нарастанию симптомов (беспокойство или заторможенность, рвота, головная боль и стволовые симптомы: горизонтальный и вертикальный нистагм, анизокария, расстройства ритма дыхания и сердечных сокращений). При отсутствии в анамнезе травмы головы любые признаки, свидетельствующие о повышении

внутричерепного давления, являются показанием к немедленной заместительной терапии. Эпизоды кровоизлияний в спинной мозг встречаются реже и проявляются нарастающими периферическими парезами.

Легкая форма Г проявляется минимальной кровоточивостью и может быть диагностирована в более зрелом возрасте при оперативных вмешательствах или значительных травмах.

Лабораторная диагностика гемофилии

1. Удлинение времени свертывания цельной крови и активированного частичного тромбопластинового времени, нормальные время кровотечения и протромбиновое время.

2. Тип и тяжесть Г определяют на основании степени снижения коагулянтной активности антигемофильных глобулинов (ФVIII:С и ФIX:С) в плазме.

3. Поскольку активность VIII фактора может быть снижена и при болезни Виллебранда, у больных с впервые обнаруженной ГА, следует определять также содержание антигена фактора Виллебранда. При гемофилии А содержание антигена остается нормальным в отличие от классических форм болезни Виллебранда.

4. Скрининг больных на наличие ингибиторов к факторам VIII и/или IX, особенно перед плановыми хирургическими вмешательствами, требующими заместительной терапии.

5. Пренатальная диагностика и выявление носителей.

Определяются с помощью анализа гена фактора VIII при ГА и гена фактора IX при ГВ. Применяют два метода: определение полиморфизма длин рестриционных фрагментов и проведение полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Для каждого метода требуется небольшое количество крови или биоптата ворсинок хориона, что позволяет поставить пренатальный диагноз Г на самой ранней стадии беременности (8-12 недель).

Лечение больных гемофилией

В лечении больных Г основным компонентом является своевременная адекватная заместительная терапия, позволяющая восполнить уровень дефицитного фактора в плазме.

Современными являются 3 метода лечения больных Г: 1. Профилактический; 2. Лечение на дому; 3. Лечение по факту возникновения кровотечения.

Профилактический метод - наиболее прогрессивный. Его целью является поддержание активности дефицитного фактора на уровне около 5% от нормы, что позволяет избегать кровоизлияний в суставы. Профилактическое лечение начинают в возрасте от 1 до 2 лет до или сразу после возникновения первого гемартроза. При этом используют концентраты факторов свертывания (КФС) высокой степени очистки. Вводятся препараты 3 раза в неделю при ГА и 2 раза в

неделю при ГВ (в связи с более продолжительным периодом полувыведения IX фактора) из расчета 25-40 МЕ/кг. Длительность профилактического лечения - от нескольких месяцев до пожизненного. У этих больных отсутствуют поражения опорно-двигательного аппарата, они полностью социально адаптированы и могут заниматься спортом.

Лечение на дому. Рекомендуется больным с менее выраженным геморрагическим синдромом, либо при ограниченных возможностях лекарственного обеспечения. Препарат вводится сразу после травмы, или при малейших признаках начинающегося кровоизлияния. Возможность немедленного введения препарата позволяет остановить кровотечение на раннем этапе, предотвратить повреждение тканей или массивный гемартроз при меньшем расходе препаратов.

Для такого лечения также используют КФС. Лечение по факту возникновения кровотечения требует небольшого количества препаратов, но не позволяет избегать массивных межмышечных и забрюшинных гематом и кровоизлияний в ЦНС. Больные страдают прогрессирующей артропатией и дезадаптированы социально. Таким больным назначают неочищенные, не прошедшие вирусную инактивацию препараты - криопреципитат, СЗП, концентрат нативной плазмы.

Выбор метода лечения зависит от формы и тяжести Г, а также от локализации кровоизлияния или кровотечения.

При легкой форме гемофилии с уровнем фактора более 10% и у женщин-носительниц гена ГА с уровнем фактора VIII менее 50% терапией выбора является использование **десмопрессина-ДДVP** (обеспечивает освобождение фактора VIII, фактора Виллебранда из депо эндотелиальных клеток). Вводят ДДVP в/в в дозе 0,3 мкг на кг веса в 50 мл физиологического раствора за 15-30 минут. ДДVP показан для проведения необширных хирургических вмешательств, а также для проведения операций у женщин-носительниц. При тяжелой форме гемофилии требуется лечение концентратами VIII/IX факторов.

Известно, что **1 МЕ фактора, введенная из расчета на 1 кг веса больного, повышает активность ф.VIII в плазме на 2% при ГА и ф.IX на 1% при ГВ.**

Методика расчета дозы факторов VIII/IX определяется по формулам:

ребенку до года = масса тела x желаемый уровень фактора в%;

ребенку после года = масса тела x желаемый уровень фактора в% x 0,5.

Рекомендуемые дозы VIII/IX факторов в конкретных случаях разные. Все КФС вводятся в/в струйно.

В начальной стадии острого гемартроза КФС вводится из расчета 10 МЕ/кг. В поздней стадии - 20 МЕ/кг, с повторным введением каждые 12 часов. Желаемый уровень фактора - 30-40%.

Показания к пункции сустава: первичный гемартроз; болевой синдром, вследствие массивного гемартроза; рецидивирующий гемартроз; обострение

хронического синовита. После аспирации крови из сустава в его полость вводят гидрокортизон гемисукцинат 50-100 мг (через день), для пролонгированного лечения - дипроспан.

При наличии признаков хронического синовита в стадии обострения и рецидивирующих гемартрозах рекомендуют серию пункций 1-3 раза в неделю до полного купирования воспаления на фоне ежедневной гемостатической терапии (всего 4-6 пункций).

При отсутствии достаточного эффекта или невозможности адекватной терапии показана синовэктомия (радиоизотопная, артроскопическая или открытая). Через 1-2 дня после операции назначается физиотерапия и курс профилактической гемостатической терапии в течение 3-6 месяцев.

Кровоизлияния в т. Piopsoas. КФС вводятся в дозе 30-40 МЕ/кг каждые 8-12 часов в течение 2-3 дней при условии постельного режима и ограничения физических нагрузок.

При носовых кровотечениях КФС вводят из расчета 10-20 МЕ/кг (каждые 8-12 часов) одновременным орошением слизистой оболочки носа адроксоном, трансамином, дициноном, 5% Е-АКК и тромбином.

Кровотечения из слизистых оболочек полости рта носят длительный характер. На месте повреждения часто образуется рыхлый сгусток, который не позволяет краям раны соединиться. После введения КФС из расчета 20-40 МЕ/кг (каждые 8-12 часов) следует удалить сгусток и обеспечить соединение краев раны. Антифибринолитические средства (Е-АКК, трансамин), фибриновый клей и охлажденная протертая пища способствуют местному гемостазу.

Санация ротовой полости. Перед лечением кариозного зуба достаточно однократного в/в введения концентратов факторов или при ГА криопреципитата. В течение 72-96 часов до и после процедуры назначается Е-АКК: детям 5% Е-АКК в/в капельно в дозе 100 мг/кг на одну инфузию, взрослым больным – по 4-6 г Е-АКК в сутки в 4 приема. Гемостатическую терапию начинают перед операцией и продолжают 2-3 дня после нее. Препарат вводят из расчета 10-15 МЕ/кг для экстракции резцов и 20 МЕ/кг при удалении больших коренных. В качестве дополнительных средств используют местные и системные антифибринолитические средства, фибриновый клей, рекомендуется строгая щадящая диета и холодное питье.

Почечные кровотечения. Гемостатическая терапия проводится до купирования макрогематурии в дозе 40 МЕ/кг на введение. Желательный уровень фактора-40%. Параллельно коротким курсом назначается преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг/сут. с последующей быстрой отменой.

Терапия аминокaproновой кислотой у больных с почечным кровотечением противопоказана в связи с риском тромбоза почечных клубочков.

При **желудочно-кишечных кровотечениях (ЖКК)** показано эндоскопическое обследование для уточнения причины и источника кровотечения. Желаемый уровень фактора - 60-80%. Показано активное применение ингибиторов фибринолиза, общепринятая терапия эрозивно-язвенных заболеваний желудка и кишечника.

Опасные для жизни кровотечения (в том числе кровоизлияния в головной мозг) и обширные хирургические вмешательства требуют введения КФС из расчета 50-100 МЕ/кг 1-2 раза в сутки до купирования признаков кровотечения и последующей поддерживающей терапии меньшими дозами до заживления раны. При непрерывной инфузии КФС в дозе 2 МЕ/кг/час обеспечивает их постоянный уровень не ниже 50% от нормы. Также показано применение ингибиторов фибринолиза. Далее проводят гемостатическую терапию по схеме профилактического лечения в течение 6 месяцев.

При отсутствии КФС используют криопреципитат (содержит фактор V111), свежемороженную плазму (СЗП) и концентрат нативной плазмы (содержат IX фактор).

Криопреципитат - концентрированный препарат фактора V111. Средняя активность 1 дозы криопреципитата составляет 75 ед. Препарат поддерживает уровень фактора V111 в пределах 20-40%, что достаточно для проведения хирургических вмешательств. Вводится в/в струйно медленно в дозе 30-40 ед/кг через 8-12-24 часа в зависимости от желаемого уровня и вида кровотечения. 1 ед/кг препарата повышает уровень фактора на 1%.

Для лечения больных гемофилией В при невозможности лечения концентратом IX фактора используют концентрат нативной плазмы (КНП) из расчета 20-30 мл/кг в сутки в 2 приема до стабилизации состояния, при его отсутствии -СЗП. В 1 дозе СЗП/КНП в среднем содержится 50-100 МЕ фактора IX. Вводятся СЗП/КНП из расчета 1 доза на 10 кг веса больного.

Объективные ограничения применения криопреципитата, СЗП и КНП:

- 1.Нестандартизованность и незначительный гемостатический эффект** (ведет к тому, что артропатия с ограничением движений с раннего детства становится постоянным спутником больного и быстро приводит его к инвалидности);
- 2. Низкая очистка препаратов и отсутствие противовирусной инактивации** привели к тому, что 50-60% больных гемофилией имеют положительные маркеры гепатита С, 7% - являются постоянными носителями вируса гепатита В;
- 3. Высокая частота аллергических и посттрансфузионных реакций;**
- 4. Угроза перегрузки кровообращения** из-за введения больших объемов этих средств при минимальной концентрации в них факторов свертывания;
- 5. Иммуносупрессия;**
- 6.Низкое качество жизни больных.**

Физиотерапия

Параллельно с заместительной терапией при кровоизлияниях в суставы и мышцы рекомендуется проводить **физиотерапевтические процедуры**. В острый период при кровоизлияниях в суставы и мышцы предпочтительнее УВЧ-терапия в щадящем режиме (ежедневно, всего 2-3 процедуры по 8-10 минут, что позволяет проводить повторные курсы УВЧ в течение года на один и тот же очаг поражения). После курса УВЧ терапии, купирования болевого синдрома и отека, последовательно могут быть использованы электрофорез и фонофорез гидрокортизона сукцината, 1% Е-АКК, димексида. При хронических гемофильных артропатиях, позднем поступлении больного и для этапной реабилитации предпочтительнее использовать фонофорез гидрокортизона и лидазы (непрерывный или импульсный режимы). При остаточных явлениях - также магнитотерапия (ежедневно в течение 10-12 дней) и грязелечение. Через 1 неделю после комплексного лечения показана ЛФК.

Генная терапия гемофилии

Существует два вида генной терапии.

1. Применение рекомбинантных КФС, полученных генно-инженерным путем (исключен риск передачи инфекционных агентов).
2. Пересадка больному гемофилией гена, отвечающего за синтез фактора VIII/IX.

Ингибиторная форма гемофилии (ИФГ)

Грозным осложнением у больного Г является появление циркулирующих антикоагулянтов-ингибиторов, относящихся к классу иммуноглобулинов G. Частота ИФ Г колеблется от 7 до 12%, а при очень тяжелой Г до 35%. Ингибитор чаще появляется у детей 7-10 лет, но может быть в любом возрасте. Появление ингибитора к VIII/IX факторам отягощает прогноз заболевания, кровотечения становятся профузными, сочетанными, рано развиваются тяжелая артропатия и инвалидность. Длительность циркуляции ингибитора составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. Определение возможного ингибитора обязательно у каждого больного перед началом лечения и в его процессе, а также при отсутствии эффекта от заместительной терапии.

Присутствие ингибитора в крови подтверждается Бетезда тестом (Bethesda). Величина измерений - Бетезда единица (BE). Чем больше концентрация ингибитора в крови, тем больше количество Бетезда единиц (или выше Бетезда титр). Низким считается титр ингибитора менее 10 ед/мл Бетезда, средним - от 10 до 50 ед/мл, высоким - более 50 ед/мл.

Лечение больных ингибиторными формами гемофилии

1. Лечение больных с низким титром ингибитора. Эффективность лечения достигают большими дозами концентратов фактора. Дозу подбирают эмпирически,

чтобы полностью нейтрализовать ингибитор, и затем поддерживают концентрацию фактора VIII в крови больного на заданном уровне в течение требуемого срока.

2. Для лечения кровотечений, представляющих угрозу для жизни или при необходимости хирургического вмешательства, используют главным образом свиной фактор VIII (Nyate:C), активированные препараты протромбинового комплекса (Feiba, Autoplex), активированный рекомбинантный фактор VII (pOVlla - NovoSeven).

Свиной фактор используют у больных с высоким титром ингибиторов в крови - от 10 до 50 BE и выше. У 40% больных через 1-2 недели лечения развивается ингибитор к свиному фактору VIII. Терапию начинают с дозы - 100 ME/кг (вводят 2-3 раза в сутки в течение 5-7 дней), которую при необходимости увеличивают. Для профилактики аллергических реакций и тромбоцитопении обязательна премедикация гидрокортизоном.

Концентраты протромбинового комплекса (КПК) и **активированные концентраты протромбинового комплекса (аКПК)** обеспечивают гемостаз в обход действия фактора VIII/IX. В их состав входят факторы VII и X в активированном виде, что значительно повышает эффективность лечения. Вводят ФЕЙБА в дозе 50-100 ед/кг (максимальная разовая 100 ед/кг) каждые 8-12 часов.

Рекомбинантный активированный фактор VII (НовоСевен) - образует комплекс с тканевым фактором и таким образом активирует IX или X факторы. Вводят каждые 2 часа. Дозы: от 50 (титр ингибитора <10 BE/мл) и 100 (титр 10-50 BE/мл) до 200 мкг/кг (при титре более 100 BE/мл). В комбинации с ним назначают антифибринолитические средства. Превышение доз Фейба и НовоСевен приводит к тромботическим побочным реакциям.

3. В комплексной терапии ИФГ также возможно применение **плазмафереза**. После удаления ингибитора больному вводят 10000-15000 ME концентрата фактора VIII.

4. **Различные виды иммуносупрессии** - кортикостероиды, иммунодепрессанты, а также различные комбинации этих методов лечения.

5. **Выработка иммунологической толерантности. Боннский протокол:**

1 период. Вводится фактор VIII по 100 ME/кг и FEIBA по 40-60 ME/кг 2 раза в день ежедневно до снижения ингибитора до 1 BE/мл.

2 период. Фактор VIII вводят по 150 ME/кг 2 раза в день до полного исчезновения ингибитора. В дальнейшем большинство пациентов возвращаются к профилактическому лечению.

Более экономичные протоколы

Высокодозная терапия (Протокол Мальме) проводят больным с титром ингибитора более 10 BE/кг. Экстракорпоральная абсорбция антител + одновременно вводят циклофосфан (12-15 мг/кг в/в в 1 и 2 дни, а затем 2-3мг/кг

через рот 3 по 10 дни). Первоначальную дозу фактора VIII рассчитывают так, чтобы полностью нейтрализовать оставшийся в циркуляции ингибитор и повысить уровень фактора VIII более 40%. Затем фактор VIII вводят повторно 2-3 раза в день, с тем, чтобы его уровень в крови сохранялся в пределах 30-80%. Сразу после первого применения фактора VIII, кроме этого, больному вводят внутривенный нормальный человеческий иммуноглобулин G в дозе 2,5-5 г в первый день или 0,4 г/кг/день в течение 5 дней.

Терапия с использованием промежуточных доз препаратов фактора VIII включает их ежедневное введение в дозе 50 МЕ/кг.

Терапия низкими дозами фактора заключается в первичном введении высокой дозы фактора VIII, нейтрализующей ингибитор. После этого вводят фактор по 25 МЕ/кг каждые 12 часов на протяжении 1-2 недель ежедневно, затем через день. Этот протокол применяется при угрожающих жизни кровотечениях и при хирургических вмешательствах.

Осложнения заместительной терапии. Появление ингибитора в крови к дефицитным факторам, тромбоцитопении, гемолитическая анемия и вторичный ревматоидный синдром. 2. Инфицирование вирусами гепатитов В и С, ВИЧ, парвовирусом В₁₉ и цитомегаловирусом.

Практические рекомендации больным и членам из семей:

1. Больные и члены их семей должны получать специализированную медицинскую помощь в центрах по лечению гемофилии, где должны быть обучены навыкам в/в инъекций и основам заместительной терапии.
2. Воспитывать детей необходимо в обычном режиме. Однако с раннего детства рекомендуется избегать и профилактировать травмы (обкладывать кровать подушками, не давать игрушки с острыми углами и т.д.).
3. Возможны занятия только неконтактными видами спорта, в частности, плаванием.
4. Регулярно проводить профилактическую санацию зубов.
5. Вакцинировать больных против вирусных гепатитов В и А.
6. Проводить оперативные вмешательства, экстракции зубов и профилактические прививки, любые внутримышечные инъекции только после адекватной заместительной терапии.
7. Применять нестероидные противовоспалительные препараты можно по строгим показаниям, только при наличии гемофилической артропатии и обострении хронического синовита. Избегать приема дезагрегантов и антикоагулянтов.
8. Проводить скрининг больных на наличие ингибитора к VIII или IX факторам перед оперативными вмешательствами и при неэффективности терапии.

9. Исследовать кровь на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ, биохимический анализ крови с исследованием печеночных проб 2 раза в год. Диспансеризация 1 раз в год.

10. Оформление инвалидности детства.

11. **Считать ориентировочную потребность одного больного гемофилией в дефицитном факторе свертывания в год равной 30.000 МЕ.** Возможны также расчеты потребности в антигемофильных препаратах в зависимости от численности населения: 2 МЕ фактора на каждого жителя в год или 8.500 доз криопреципитата на 1 млн. жителей в год.

Болезнь Виллебранда (синонимы: ангиогемофилия, наследственная псевдогемофилия) была впервые описана в 1926 г. Причиной наследственной фВ является мутация гена кодирующего фВ. Заболевание характеризуется сочетанным нарушением сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза и снижением коагуляционной активности фактора VIII, в связи с чем в клинической картине имеют место как проявление тромбоцитопатии, так и коагулопатии — смешанный тип кровоточивости. Частота заболевания составляет 10 на 100000 населения, хотя может быть и большей, так как легкие формы болезни могут протекать бессимптомно.

Фактор в гемостазе играет двоякую роль: опосредуют адгезию тромбоцитов в процессе образования тромба, служит носителем фактора VIII в плазме, значительно удлиняя время его циркуляции. VIII фактор, состоит из нескольких субъединиц. Одна из субъединиц, с низким молекулярным весом, является носителем прокоагулянтной активности, синтезируется под контролем X-хромосомы. Дефект этой субъединицы приводит к нарушению свертывания крови, что является характерным для гемофилии А. Вторая субъединица, с высоким молекулярным весом, обуславливает антигенные свойства фактора VIII, синтезируется под контролем аутосомальной хромосомы. Это вещество является необходимым для адгезии тромбоцитов к субэндотелию, агрегации их между собой, а также агрегации тромбоцитов *invitro* под действием ристомидина. Известно также, что эта субъединица выполняет роль белка — носителя по отношению к низкомолекулярной субъединице, в связи с чем является необходимой для сохранения коагуляционной активности фактора VIII. Нарушение синтеза данной субъединицы имеет место при болезни Виллебранда, в связи с чем она получила название «фактора Виллебранда». Установлено, что он образуется независимо от прокоагулянтной субъединицы в эндотелиальных клетках, из которых секретруется в плазму, где, вероятно, и соединяется с

прокоагулянтной субъединицей. Фактор Виллебранда обнаружен также в тромбоцитах и мегакариоцитах.

При болезни Виллебранда могут иметь место разные по характеру и механизмам дефекты фактора Виллебранда: преимущественный количественный или качественный дефекты, уменьшение содержания его в плазме или тромбоцитах, сочетания этих нарушений, нарушения структуры молекулы фактора Виллебранда и др. В зависимости от этого предложены различные патогенетические классификации. Для практических врачей-клиницистов представляет интерес классификация болезни Виллебранда по степени тяжести, где на основе клинико-лабораторных данных выделяют латентно протекающую, умеренную и тяжелую формы (А.В. Папаян, Н.П. Шабалов).

Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, первые симптомы болезни при тяжелом течении могут проявляться в раннем детстве. Как правило, болезнь диагностируется у более старших детей: в дошкольном и школьном возрасте, в юности. Замечено, что с возрастом тяжесть проявлений кровоточивости снижается. Клиника геморрагического синдрома включает в себя: экхимозы и петехии на коже, слизистых оболочках, возможны гематомы. Наиболее характерными кровотечениями являются носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные, особенно возрастает опасность кровопотерь у девочек с появлением месячных. Гемартрозы бывают достаточно редко. Наиболее опасны кровотечения при хирургических вмешательствах, удалении зубов. При болезни Виллебранда у некоторых больных можно наблюдать несоответствие тяжести клинического течения и степени нарушения лабораторных данных, измененных умеренно, что объясняется наличием различных форм болезни по механизмам нарушения фактора Виллебранда. Замечено также, что степень нарушений лабораторных показателей у одного и того же больного может быть выражена в разной мере (в отличие от гемофилии). Это нередко требует повторных обследований ребенка для подтверждения данного диагноза.

Типичными лабораторными признаками данного заболевания являются:

увеличение длительности кровотечения;

- а) снижение или отсутствие адгезивности тромбоцитов;
- б) снижение агрегации тромбоцитов с ристомицином (агрегация с другими стимуляторами: АДФ, тромбин, коллаген и др. не нарушена);
- в) снижение активности фактора Виллебранда;
- г) снижение коагулянтной активности фактора VIII и повышение АПТВ.

Общие коагуляционные показатели (время свертывания время рекальцификации, тромбост) могут оставаться в пределах нормы или умеренно изменены в сторону гипокоагуляции.

Для диагностики болезни Виллебранда имеет значение тщательный сбор семейного анамнеза, где, учитывая характер наследования, проявления кровоточивости могут иметь место у лиц обоего пола.

Препараты фВ показаны при тяжелом течении болезни Виллебранда.

Криопреципитат содержит в 10 раз больше фВ в единице объема. Его недостатки - высокий риск инфицирования гемотрансфузионными инфекциями и содержание ; большого количества «балластных» веществ, в том числе с выраженной иммуногенной активностью, также делают его использование нерациональным, несмотря на относительно низкую цену.

Наиболее эффективно использование очищенных вирусинактивированных концентратов ф. VIII-фВ.

Десмопрессин. Синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина - 1 -дезамино-8D-аргинин-вазодессин (ДДАВП) является стимулятором высвобождения фВ из депо, что приводит к повышению его концентрации в плазме. Наиболее эффективно применение ДДАВП при 6В тип 1, возможен эффект при типе 2А. Препарат вводится 1 раз в сутки внутривенно капельно в дозе 0,3 мкг/кг на 50-100 мл физ.раствора в течение 20-30 минут, либо подкожно в аналогичной дозировке без разведения. Имеются дозированные спреи, содержащие высококонцентрированный ДДАВП для интраназального введения в дозе 150-300 мкг. Длительное применение (в течение нескольких дней подряд) приводит к истощению депо фВ. Не рекомендуется использовать у детей до 3-х лет. Дополнительно к антигемофильным препаратам могут быть использованы местные гемостатические средства, фитотерапии. Рекомендации по образу жизни, диспансерному наблюдению также соответствуют таковым для всей группы больных с тромбоцитопатиями.

Антифибринолитики. Эпсилон аминокaproновая кислота вводится внутривенно капельно из расчета 100 мг/кг в течение первого часа, далее 30 мг/кг в час. Максимальная суточная доза составляет 18 г/м. Возможен пероральный прием этого препарата. Транексамовая кислота может применяться внутрь.

Тестовые задания:

1. Как правильно вводить препараты (ВВИГ, плазму) при гемофилии:
 - а. частыми каплями внутривенно
 - б. редкими каплями внутривенно
 - в. струйно внутривенно

г. внутримышечно

2. Какой препарат можно назначать при гемофилии:

- а. аспирин
- б. антигистаминные препараты
- в. эпислон-аминокапроновая кислота
- г. реополиглюкин

3. При свежем гемартрозе нецелесообразны:

- а. иммобилизация кратковременная (до 5 дней)
- б. охлаждение
- в. сухое тепло
- г. аспирация крови

4. Какой препарат следует вводить при гемофилии А:

- а. прямое переливание крови от матери
- б. концентрат VIII фактора
- в. прямое переливание крови
- г. переливание крови длительного хранения

5. Опасные для жизни кровотечения при гемофилии требуют введение концентрата фактора свертывания (КФС) из расчета:

- а. 20-30 МЕ\кг 2 раза в сутки
- б. непрерывная инфузия КФС в дозе 2 МЕ\кг/час
- в. 10-20 МЕ\кг 2 раза в сутки
- г. 50-100 МЕ\кг 2 раза в сутки

6. Причиной развития ДВС- синдрома не являются:

- а. укусы змей, ядовитых насекомых
- б. травмы
- в. укусы пиявок
- г. отравления

7. Какие препараты не способствуют развитию ДВС-синдрома:

- а. усиливающие функцию тромбоцитов (ЭАКК, дицинон)
- б. повышающие свертывание крови (викасол)

- в. угнетающие фибринолиз (трасисол, контрикал)
- г. антигистаминные (димедрол, супрастин)

8. Не способствуют развитию ДВС-синдрома

- а. поражение эндотелия
- б. активация функций тромбоцитов
- в. снижение функции тромбоцитов
- г. гемолиз

9. Для тромбоцитопении не характерны кровотечения:

- а. носовые
- б. маточные
- в. к кожу и подкожную клетчатку
- г. кишечные, сопровождающиеся болями в животе

10. Какое исследование характеризует функциональную способность тромбоцитов:

- а. подсчет тромбоцитов
- б. определение агрегационной способности
- в. определение адгезии
- г. ретракция кровяного сгустка

11. Какое исследование характеризует тромбоцитопению:

- а. подсчет тромбоцитов
- б. определение времени кровотечения
- в. определение времени свертывания
- г. определение функции тромбоцитов

12. Какие заболевания связаны с тромбоваскулитом:

- а. узловатая эритема
- б. системная красная волчанка (СКВ)
- г. пиодермия
- д. геморрагический васкулит

13. Для тромбоцитопенической тромбоцитопатии (ТТП-болезнь Машковица)

характерна:

- а. лихорадка
- б. петехиально-пятнистая сыпь
- в. симптомы поражения нервной системы
- г. все перечисленное

14. Неотложная помощь при ТТП заключается:

- а. переливание тромбоцитарной массы
- б. переливание свежезамороженной крови
- в. плазмоферез
- г. гемодиализ

15. Гемолитико-уремический синдром характеризуют следующие синдромы:

- а. острая почечная недостаточность
- б. гемолитическая анемия
- в. острая печеночная недостаточность
- г. тромбоцитоз
- д. тромбоцитопения

Ответы на тестовые задания:

1-в

2-в

3-б

4-б

5-г

6-в

7-г

8-б

9-г

10-б,в,г

11-а,б,г

12-а,б,д

13-г

14-в

15-а,б,г,д

Задание 3

Задача №1

Девочка 10 лет госпитализирована с жалобами на высокую температуру, тошноту, слабость, головную боль. За неделю до поступления девочка перенесла фарингит, принимала сульфаниламидный препарат - котримаксазол. Во время приема у девочки отмечалась тошнота.

Из анамнеза: Девочка от первой беременности, срочных родов, протекавших без осложнений. Генеологический анамнез не отягощен.

Объективно: Состояние при поступлении тяжелое, температура 39 С, бред, не ориентируется в окружающем, на коже туловища и конечностей пятнисто-петехиальная сыпь. Периферические лимфатические узлы не увеличены, зев спокойный. Над легкими везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, печень +1,5 см, селезенка не пальпируется, стул не нарушен. Дизурических расстройств нет. Ригидность затылочных мышц, Гемипарез слева -?.

Общий анализ крови Эр- $3,0 \times 10^{12}$ /л, Нв- 85 г/л, лейкоц- $9,1 \times 10^9$ /л, п-5%, с-67%, л-20%, м-5%, тром- 50×10^9 /л, СОЭ-18 мм/ч

Биохимический анализ крови: билирубин прямой-4,3 мкмоль/л, непрямой-56 мкмоль/л., белок 60 г/л, альбумины 37 г/л, мочевины 7,2 ммоль/д, креатинин 84 мкмоль/л

Общий анализ мочи: белка нет, удельный вес 1010, лейкоциты 3-3-4 в поле зрения

Вопросы:

1. Ваш предполагаемый диагноз
2. Обоснование диагноза
3. Тактика лечения

Ответы:

1. Тромбоцитопеническая тромбопатия ?
2. Прием сульфаниламидов в анамнезе, внезапное начало с появлением неврологической симптоматики на фоне кожного синдрома кровоточивости

3. Плазмоферез

Задача №2

Девочка А 5 лет поступила в стационар с жалобами на сыпь на конечностях, сильные боли в животе около пупка, боли в локтевых и коленных суставах. Из анамнеза известно что 10 дней назад переболела ОРЗ, в детстве переболела ветряной оспой. По поводу сильных болей в животе попали в хирургическое отделение с подозрением на аппендицит, данный диагноз не подтвердился, после появления сыпи была переведена в гематологическое отделение.

Объективно: состояние средней степени тяжести, повышение температуры до 37,7, кожные покровы бледные, влажные, геморрагическая сыпь на нижних конечностях, разгибательных поверхностях суставов, ягодицах, на животе. Отечность в области локтевых суставов. Сердечные тоны ясные, ритмичные, шумов нет, тахикардия. Боли в животе, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание в норме.

Общий анализ крови: Эр. $4,2 \cdot 10^9$ /л ; Гб- 130 г/л ; лейкоц- $8,5 \cdot 10^9$ /л; э-5%; п-7%, с/я-67%, лим-20%, моп-6%, СОЭ-25мм/час.

Общий анализ мочи: белок 0,650%, эритроциты большое количество (сплошь), лимфоциты 4-6-7 в поле зрения

Время кровотечения по Сухореву 4 мин

Вопросы:

1. Поставьте предварительный диагноз
2. Какие дополнительные методы необходимо провести для подтверждения диагноза
3. Тактика лечения

Ответы:

1. Геморрагический васкулит в кожным абдоминально-суставная форма, почечный синдром (нефрит на фоне геморрагического васкулита)
2. Необходимо дополнительно провести биохимический анализ крови, определение количества тромбоцитов, анализ мочи по Земницкому, УЗИ органов брюшной полости и почек

Используемая литература:

1. В.Ф Демина, С.О.Ключникова, А.Г. Румянцев С.А. Румянцева – Лекции по педиатрии. Гематология Том 8., Москва 2008 г.
2. Н.А. Алексеев – Гематология детского возраста. Руководство 1998 г.
3. Практическое руководство по детским болезням под редакцией А.Г Румянцева, Е.В. Самочатова