

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., асс. Моргун А. В.

Реферат:

Тема: «Патология системы гемостаза»

Выполнила: врач-ординатор Городилова А.С.

Оценочно, асс. Моргун

Красноярск, 2017г.

*30.05.17г.
м.р.р.у
Григорьев*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., асс. Моргун А. В.

Реферат:

Тема: «Патологии системы гемостаза»

Выполнила: врач-ординатор Городилова А.С.

Красноярск, 2017г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение	4
1. Особенности гемостаза у новорожденных	5
2. Классификация патологий системы гемостаза.....	6
3. Тромбоцитопении	7
4. Тромбоцитопатии	6
5. Дисфибриногенемии.....	16
Заключение.....	20
Список использованной литературы.....	21

Список сокращений

РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы

ЦНС – центральная нервная система

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ЦМВ - цитомегаловирус

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

TAR-синдром - Thrombocytopenia - Absent Radius (тромбоцитопении - аплазии лучевой кости)

АДФ – Аденозиндифосфат

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

АТ – антитела

АД – артериальное давление

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ПТВ - Протромбиновое время

ВПР – врожденные пороки развития

Введение

Одной из актуальных проблем неонатологии на сегодняшний день являются состояния, связанные с нарушением системы функционирования гемостаза у новорожденных. Взаимосвязь нарушений различных звеньев гемостаза у беременных, рожениц и новорожденных представляет одну общую проблему в здравоохранении, поскольку нередко определяет летальность и инвалидность.

В настоящее время, по данным различных авторов, летальность от осложнений, связанных с нарушением гемостаза в неонатальный период, составляет от 6 до 16,5 %¹. Обнаружение изменений в системе гемостаза у новорожденных, особенно в ранний неонатальный период, позволяет своевременно оказывать квалифицированную помощь при геморрагическом и тромботическом синдромах, что снижает риск осложнений и улучшит состояние здоровья новорожденных и прогноз их жизни.

¹ Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период/. Е. Л. Козлова, Н. Н. Климкович// Проблемы здоровья и экологии-2011-С.13-19

1. Особенности гемостаза у новорожденных

Система гемостаза обеспечивает, с одной стороны, предупреждение и остановку кровотечений, а с другой - сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, поэтому проявлением расстройств системы гемостаза могут быть как тромбозы, так и повышенная кровоточивость.

К моменту рождения ребенка все факторы свертывающей и противосвертывающей систем находятся в состоянии динамического равновесия, но на ином, чем у взрослых, уровне. Можно выделить 4 группы факторов по их соответствию содержанию и активности факторов свертывания детей старшего возраста и взрослых²:

I. Соответствуют содержанию и активности у взрослых – V фактор, VIII фактор и количество тромбоцитов;

II. Соответствуют содержанию у взрослых, но отличаются структурой и функциональной активностью – фетальные фибриноген и плазминоген;

III. Составляют от 30 до 50 процентов от содержания и активности у взрослых – II, VII, IX, X, XI, XII, XIII факторы, антитромбин III, протеины C и S, максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов;

IV. Превышают содержание или активность у взрослых – фактор Виллебранда, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Наибольшее снижение уровня факторов свертывания и подъем содержания РФМК отмечается на 3-5 сутки жизни, становление «взрослого» варианта гемостатического баланса происходит к 1-2 месяцам жизни. Выявлено, что у детей с перинатальными поражениями ЦНС, гипоксией, недоношенностью отмечается более позднее становление гемостатического баланса.

² Патологии системы гемостаза у новорожденных. Возможности диагностики и коррекции. Учебное пособие для врачей (педиатров, неонатологов, реаниматологов и детских хирургов) /Суворовой А. В., Абраменко Л. И./ Барнаул, 2004

2. Классификация патологий системы гемостаза³:

1. Коагулопатии :
 - Первичные: геморрагическая болезнь новорождённых, дефицита фактора VII, гемофилии, болезнь Виллебранда, дисфибриногенемия (афибриногенемия, гипофибриногенемия), дефицит фактора XIII.
 - Вторичные: Вторичная витамин-К зависимая коагулопатия при длительном парентеральном питании и тяжелых заболеваниях печени с холестазом, коагулопатия при заболеваниях печени.
2. Тромбоцитопении:
 - Первичные: изоимунная тромбоцитопения, трансимунная тромбоцитопения, синдром Вискотта- Олдрича.
 - Вторичные: тромбоцитопения при синдроме системного воспалительного ответа (инфекции, шок), лекарственная тромбоцитопения.
3. Тромбоцитопатии:
 - Первичные: наследственные.
 - Вторичные: преимущественно лекарственные.
4. Сочетанная гипокоагуляция и тромбоцитопения: ДВС- синдром при инфекционных заболеваниях, гипоксии, ацидозе, остром гемолизе, травме, ожогах и другие.

Более подробно хочу остановиться на таких нозологических единицах : тромбоцитопении, тромбоцитопатии, дисфибриногенемии.

3. Тромбоцитопении

3 Н. Володин. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008-С.367

К тромбоцитопении относят состояние, при котором количество тромбоцитов периферической крови составляет менее $150 \times 10^9/\text{л}$. У 1–5 % детей тромбоцитопения регистрируется при рождении, но только у 0,1–0,5 % новорожденных она является тяжелой (количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$)⁴.

В неонатальном периоде нормативные показатели тромбоцитов не отличаются от детей других возрастных групп, хотя на момент рождения у новорожденных встречается низкий уровень тромбоцитов $100 - 200 \times 10^9/\text{л}$, который считается нормой, с последующим снижением на 4 - 5 день жизни до $50 - 100 \times 10^9/\text{л}$ и с восстановлением уровня тромбоцитов на 7-10 день. Нормально низкий уровень тромбоцитов часто встречается у недоношенных детей, так как в данной группе пациентов нередко регистрируются негативные факторы, ухудшающие созревание тромбоцитов. Однако риск возникновения кровотечения у клинически стабильного недоношенного ребенка минимален, если число тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$.⁵

Классификация тромбоцитопений по причинам возникновения представлена в таблице 1.

Таблица 1- Классификация тромбоцитопении у новорожденных по причинам возникновения (Roberts, Murray, 2003)

Время возникновения тромбоцитопении	Наиболее частые причины	Более редкие причины
Внутриутробный период	1. Аллоиммунные тромбоцитопении. 2. Внутриутробные инфекции (токсоплазмоз, краснуха, ЦМВ). 3. Хромосомные болезни (трисомии 18, 13, 21 или триплоидии). 4. Аутоиммунные тромбоцитопении	1. Тяжелый Rh-конфликт. 2. Врожденное заболевание (синдром Вискотта-Олдрича)
Раннее проявление (менее 72 часов)	Плацентарная недостаточность (ЗВУР, сахарный диабет). Асфиксия.	1. Врожденная инфекция (ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха). 2. Тромбоз (например,

4 Тромбоцитопении у новорожденных детей./ Шейбак Л. Н./Проблемы здоровья и экологии-выпуск 1, 2017- С.20-25

5 Тромбоцитопении новорожденных/Закиров И. И., Сафина А. И./ Вестник современной клинической медицины /№ 6 , том 6, 2013 /С.102-107

	Аллоиммунная тромбоцитопения. Аутоиммунная тромбоцитопения	портальной или почечной вены). 3. Врожденный лейкоз. 4. Синдром Казабаха- Меррита. 5. Нарушение обмена веществ (пропионовая и метилмалоновая ацидемия)
Позднее проявление тромбоцитопении (более 72 часов)	1. Сепсис новорожденного 2. Некротический энтероколит	1. Врожденная инфекция (ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха). 2. Аутоиммунная тромбоцитопения. 3. Синдром Казабаха- Меррита. 4. Нарушения обмена веществ (пропионовая и метилмалоновая ацидемия). 5. Врожденное заболевание (ТАR-синдром, анемия Фанкони)

Алгоритм диагностического поиска в случае выявления тромбоцитопении у новорожденного предусматривает:

1. Анамнестические данные. У матери - наличие аутоиммунной тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит и др.), аномалий плаценты (отслойка, тромбоз), применение лекарственных препаратов. У новорожденного ребенка - внутриутробная гипоксия плода, недоношенность, задержка внутриутробного развития, переносимость и т.д.); наличие основного заболевания (внутриутробная инфекция, иммунодефицитное состояние, гигантская гемангиома и т.д.).

2. Клинические данные. Геморрагический синдром в первые дни жизни ребенка в виде кожных проявлений (петехии, экхимозы), кровоточивости слизистых оболочек. Характер и выраженность геморрагического синдрома у новорожденных при внутриутробных инфекциях зависит не только от возбудителя, но и от гестационного возраста, в котором плод подвергся действию инфекционного агента. Характерным признаком синдрома Казабаха—Мерритта у

новорожденных детей является истинная мелена. При синдроме Вискотта—Олдрича присоединяются повторные гнойные инфекции (гнойные отиты), экзема, спленомегалия.

3. Тромбоцитопения. О наличии тромбоцитопении свидетельствует число тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$, увеличение продолжительности кровотечения, снижение ретракции кровяного сгустка менее 60%, снижение адгезии, нарушение агрегации к АДФ, тромбину, коллагену, отсутствие отклонений в лабораторных тестах, характеризующих коагуляционное звено гемостаза.

4. Другие лабораторные проявления:

- наличие высоких титров специфических IgG, IgM и положительной ДНК-полимеразной цепной реакции при TORCH-инфекциях;
- обнаружение антитромбоцитарных антител (при иммунных формах): выявление материнских антител к тромбоцитам ребенка, большое количество IgG на поверхности тромбоцитов матери (аутоиммунная тромбоцитопения); наличие антитромбоцитарных антител в сыворотке крови матери при нормальном количестве IgG на ее тромбоцитах, агглютинация тромбоцитов ребенка сывороткой крови матери (аллоиммунная тромбоцитопения);
- лимфопения, снижение уровня IgM, повышение IgA и IgE, нормальный или повышенный уровень IgG, нарушение агрегации тромбоцитов (при синдроме Вискотта—Олдрича);
- снижение уровней V, VIII коагуляционных факторов и фибриногена, анемия (при синдроме Казабаха—Мерритта).

Таким образом, диагностика тромбоцитопении новорожденных является весьма сложным процессом, грамотное проведение которого во многом предопределяет успех терапевтических мероприятий, прогноз и качество жизни пациента.

Основные направления терапии тромбоцитопении:

1. Устранение причины тромбоцитопении (лечение основного заболевания, прекращение введения препаратов матери или ребенку, вызвавших развитие тромбоцитопении).

2. Купирование геморрагического синдрома (аминокапроновая кислота, дицинон).

3. Исключение внутримышечных инъекций и прочих манипуляций, сопровождающихся повреждением целостности кожного покрова.

4. Назначение при тромбоцитопении инфекционного генеза с целью коррекции анемии и тромбоцитопении эритропоэтина, влияющего не только на эритроидный, но и тромбоцитарный росток кроветворения.

5. В случае развития жизнеугрожающих кровотечений показано применение тромбоцитарного концентрата (таблица 2). При его использовании необходим тщательный и взвешенный подход, поскольку при иммунных формах переливание тромбоконцентрата противопоказано (возможно ухудшение). После трансфузии необходим контроль уровня тромбоцитов. Клиническим критерием эффективности трансфузий тромбоконцентрата служит купирование геморрагического синдрома, увеличение количества тромбоцитов у больного через 1 час после трансфузии не менее чем на $50-60 \times 10^9/\text{л}$ и удержание результата через 24 часа.

Таблица 2 – Показания для переливания тромбоцитарной массы у новорожденных. (И. И. Закиров, А. И. Сафина, 2013 г.)

Количество тромбоцитов в крови у новорожденного ребенка ($\times 10^9/\text{л}$)	Терапевтическая тактика
Менее 30	Переливать тромбоцитарную массу
30–49	Переливать, если есть геморрагические проявления у детей: 1. Рожденных с ЭНМТ (< 1000 г) и в возрасте < 7 дней. 2. Клинически нестабильных по АД. 3. В анамнезе имели кровотечения (например — ВЖК, легочное кровотечение). 4. Наличие сочетания коагулопатии и тромбоцитопении.

	5. При необходимости хирургического вмешательства или обменного переливания крови
50–99	Переливать при кровотечениях
Более 99	Не переливать

Особенности ведения иммунных форм тромбоцитопении:

- Кормление детей с иммунными формами тромбоцитопении (изо- и трансиммунной) заменителями грудного молока в течение 1–2 недель. В дальнейшем прикладывание к груди с контролем тромбоцитов.

- Иммуноглобулин: «Gamma-Venin» (Германия), «Sandoglobulin» (Швейцария), «Veinoglobuline» (Франция), «Gammonativ» (Швеция), «Polyglobin» (США) в/в капельно 0,4 г/кг/сутки в течение 2–5 дней с целью угнетения образования антител, блокирования активности фагоцитирующих макрофагов.

- Гормонотерапия при выраженном геморрагическом синдроме с кровотечениями. Доза - 1,5 - 2 мг/кг в сутки, не более 2 недель (опасность угнетения тромбопоэза).

- При выраженной тромбоцитопении (менее $30 \times 10^9/\text{л}$), обусловленной изоиммунизацией, показано переливание совместимых антиген-негативных тромбоцитов в количестве 10 мл/кг (используют отмытые материнские тромбоциты). В качестве альтернативного выбора возможно переливание отмытых тромбоцитов без тромбоцитарных антигенов HPA-1a от негативного донора с индивидуальным подбором по антиген-совместимости.

Особенностью наблюдения за детьми с иммунными формами тромбоцитопении в амбулаторных условиях после выписки из стационара является отсрочка профилактических прививок на фоне гипосенсибилизирующей терапии на 6–12 месяцев. Противопоказаны живые вирусные вакцины .

Таким образом, несмотря на то, что клинические проявления тромбоцитопении в неонатальном периоде однотипны, причины ее разнообразны. (таблица 3). Их выяснение необходимо для обеспечения адекватного лечения. Коррекция геморрагических и тромбоцитопенических расстройств у

новорожденных должна быть индивидуальной в зависимости от ведущего клинического синдрома и проведенного лабораторного обследования.

Таблица 3 – Тромбоцитопенические состояния у новорожденных⁶

Заболевания	Этиология и патогенез	Признаки
Изоимунная тромбоцитопения	Изоимунный конфликт на основе несовместимости тромбоцитов плода и матери	Тромбоцитопения, удлинение времени кровотечения, наличие у матери изоимунных АТ к тромбоцитам плода
Трансимунная тромбоцитопения	Трансплацентарный переход материнских IgG к аутотромбоцитам при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре или болезни Эванса, системной красной волчанки у матери	Соответствующий анамнез, тромбоцитопения, удлинение времени кровотечения, наличие аутоантител к тромбоцитам матери
Гетероимунная гаптенная тромбоцитопения	Образование АТ к тромбоцитам, нагруженным гаптенами вирусного или лекарственного происхождения	Связь с приемом лекарств или острой респираторной вирусной инфекцией и другими инфекционными заболеваниями, выявление повышенного количества IgG на тромбоцитах ребенка.
TAR-синдром (Trombocytopenia et Atresia Radialis)	Врожденный гипомегакариоцитоз или амегакариоцитоз в сочетании с атрезией лучевых костей	Тромбоцитопения, отсутствие или низкое содержание мегакариоцитов в миелограмме, нарушение отшнуровки тромбоцитов. Атрезия лучевых костей, другие ВПР.
Синдром Казабаха- Меррит	Врожденная массивная гемангиома, приводящая к тромбоцитопении вследствие секвестрации и лизиса тромбоцитов	Тромбоцитопения, удлинение времени кровотечения, наличие гигантской гемангиомы
Синдром Вискотта-Олдрича	Наследственный иммунодефицит, включающий триаду «экзема, тромбоцитопеническая пурпура, рецидивирующие бактериальные инфекции»	Тромбоцитопения, низкий титр изогемагглютининов, малые размеры тромбоцитов, рецидивирующие инфекции
Аномалия Хегглина	Наследственная тромбоцитопения, вызванная повышенным лизисом аномально больших тромбоцитов	Тромбоцитопения, укорочение продолжительности жизни чрезмерно крупных тромбоцитов
Тромбоцитопения потребления при инфекциях	При тяжелых вирусных и бактериальных инфекциях на высоте интоксикации	Тромбоцитопения, удлинение времени кровотечения, наличие других симптомов инфекции
Тромбоцитопатии	Наследственные. Лекарственные при назначении ряда препаратов (фенобарбитал, карбенициллин, аминофиллин, цефалоспорины, менадиона)	Нормальное или повышенное число тромбоцитов, нарушение адгезии и агрегации тромбоцитов. Удлинение времени кровотечения

4. Тромбоцитопатии

⁶ Н. Володин. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008-С.367

По частоте тромбоцитопатии преобладают над тромбоцитопеническими состояниями. В основе тромбоцитопатий лежат качественные нарушения тромбоцитов за счет их функциональной неполноценности. При наследственных формах - это врожденный дефект, при приобретенных - функциональные свойства кровяных пластинок страдают вследствие основного заболевания.

Классификация тромбоцитопатий.⁷

Наследственные формы:

1. Формы с нарушением агрегационной функции тромбоцитов (деагрегационные) — тромбастения Гланцмана, эссенциальная атромбия I типа, аномалия Мея-Хегглина и др.

2. Формы с нарушением реакции высвобождения (аспириноподобный синдром, эссенциальная атромбия II типа).

3. Болезни недостаточного пула хранения (синдром Херцманского-Пудлака, при синдроме Чедиака-Хигаси).

4. Формы с нарушением адгезии тромбоцитов (тромбодистрофия Бернара-Сулье) и нарушением плазменного звена гемостаза (болезнь Виллебранда).

5. Сложные аномалии и дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими генетическими дефектами: синдром Вискотта-Олдрича, гликогенозы, синдром Элерса-Данло, Марфана, при ВПС и др.

Приобретенные формы встречаются при гемобластозах, В12-дефицитной анемии, ДВС-синдроме, циррозах, опухолях, паразитарных болезнях печени, очагах хронической инфекции, приеме лекарств, уремии, дефиците витамина С, гормональных нарушениях, лучевой болезни, массивной гемотрансфузии, тромбозах и гигантских ангиомах.

Диагностика

Анамнез: наличие повышенной кровоточивости у родственников и кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы) с раннего возраста при

⁷ Тромбоцитопатии у детей./Ожегов А. М./Практическая медицина /№24-2007/С18-19.

наследственных формах (как правило, аутосомно-доминантный тип наследования).

Клиническая картина. Тяжесть клинических проявлений варьибельна и зависит от вида, степени нарушения функции тромбоцитов (полное или парциальное); может меняться от одного эпизода кровотечения к другому. Первые клинические проявления чаще отмечаются в раннем или дошкольном возрасте. С возрастом интенсивность кровотечений может уменьшиться. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

Характерен геморрагический синдром по микроциркуляторному типу. Кожные геморрагии в виде петехий и экхимозов, кровотечения из слизистых оболочек: носовые, десневые, маточные, почечные, желудочно-кишечные; послеоперационные кровотечения; редко - кровоизлияния в головной мозг. Эндотелиальные пробы положительные.

Лабораторная диагностика:

- 1) нормальное или субнормальное количество тромбоцитов (в некоторых случаях умеренное повышение или снижение тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$);
- 2) нарушена морфология кровяных пластинок (анизо-, пойкилоцитоз и вакуолизация);
- 3) время кровотечения по Дюке удлинено или в норме;
- 4) ретракция кровяного сгустка отсутствует, снижена или в норме;
- 5) снижена агрегация тромбоцитов с различными агрегантами: АДФ в малых и больших дозах, адреналин, коллаген, тромбин, ристоцетин;
- 6) нарушена адгезивная способность кровяных пластинок при контакте со стеклом или коллагеном;
- 7) снижена активность дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназа и альфа-глицеро-фосфатдегидрогеназа) в тромбоцитах.

С целью дифференциальной диагностики с коагулопатиями исследуют гемокоагулограмму (АЧТВ, ПТВ, ТВ), при необходимости - факторы свертывания крови (VIII, IX).

Для подтверждения мембранного дефекта тромбоцитов определяют гликопротеиды (GP) с помощью моноклональных антител (в специализированных лабораториях).⁸ В частности, при тромбастении Гланцмана наблюдается количественный и качественный дефект комплекса GPIIb/IIIa тромбоцитарной мембраны, в результате нарушается связывание тромбоцитов с фибриногеном и, соответственно, не происходит агрегация тромбоцитов. Электронная микроскопия позволяет выявить дефицит гранул в кровяных пластинках.

При тромбастении Гланцмана (аутосомно-рецессивный тип наследования) и атромбии I типа (аутосомно-доминантное наследование) отмечается резкое снижение агрегации с АДФ, адреналином, коллагеном и тромбином, но при этом ретракция кровяного сгустка снижена или отсутствует при тромбастении, а при атромбии - в норме.

При наследственной геморрагической тромбодистрофии (макроцитарная тромбодистрофия Бернара-Сулье) — аутосомно-рецессивный тип наследования - часто умеренная тромбоцитопения, преобладают гигантские формы тромбоцитов, резко снижена адгезия к стеклу и коллагену, нарушена агрегация с ристоцетином.

При болезни Виллебранда (аутосомно-доминантный тип наследования) тромбоцитопатия (снижена адгезия к стеклу и коллагену, нарушена агрегация с ристоцетином) носит вторичный характер, а первичным является дефект в коагуляционном звене гемостаза (снижена активность фактора VIII, уровень и/или активность фактора Виллебранда). Тип кровоточивости смешанный (гематомно-микроциркуляторный).

Прогноз для жизни при отсутствии внутричерепных кровоизлияний -благоприятный.

8 Тромбоцитопатии./Дёмина И. А., Кумсова М. А.// Российский журнал детской гематологии и онкологии/№ 1-2015- С 54-60.

5. Дисфибриногенемии

Среди нарушений конечного этапа свертывания наиболее частыми и клинически значимыми являются весьма разнообразные и многочисленные структурные и функциональные аномалии фибриногена.

Под термином “дисфибриногенемия”, в настоящее время, понимают группу заболеваний с нарушением гемостаза, обусловленных аномалиями в структуре молекулы фибриногена наследственного или приобретенного генеза.

Гипо- и афибриногенемия (полное отсутствие фибриногена в крови) бывают врожденными и приобретенными.

В основном клиника дисфибриногенемии протекает с двумя видами нарушений: либо с геморрагическим, либо с тромботическим компонентом.

Однако, что бывает в исключительных, наиболее проблемных и сложных для диагностики случаях, возможен сочетанный компонент – тромбогеморрагический синдром.

Геморрагические проявления обычно умеренные, нередко сходные с проявлениями тромбоцитарной дисфункции, выражаются наличием петехий и экхимозов на коже туловища и конечностей, спонтанно повышенной кровоточивостью при травмах, оперативных вмешательствах.

Невыразительность клинической картины обычно затрудняет правильную и своевременную диагностику данного заболевания.

Заподозрить эту патологию позволяют:

- наличие неярых геморрагических проявлений;
- накопление подобных состояний в родословной с доминантным типом наследования;
- наличие случаев плохого заживления ран и их рубцевания;
- характерный тип нарушения свертывающей системы крови при ее исследовании.

Диагностика. В отличие от множества других заболеваний, диагноз дисфибриногенемии, прежде всего лабораторный. Количество тромбоцитов всегда нормальное, но зачастую отмечаются признаки гипоагрегации при действии некоторых физиологических индукторов. Во всех тестах, основанных на свертывании фибриногена аутотромбином, будут отклонения в сторону гипокоагуляции.

Современные методы диагностики основаны на электрофоретической детекции молекулы фибриногена в геле полиакриламида, вследствие чего удастся обнаружить структурные и биохимические аномалии молекулы и идентифицировать определенный тип патологии.⁹

Клинические признаки:

1. Микроциркуляторный или петехиально-пятнистый тип кровоточивости.
2. Хронические ишемически- тромботические эпизоды.
3. Упорные геморрагии, несмотря на проводимую терапию.
4. Отягощенный семейный анамнез.

Лабораторные критерии

1. Нормальная концентрация фибриногена в плазме (2,0-3,9 г/л по D. Clauss), гипофибриногенемия (менее 1,9 г/л).
2. Часто - гипоагрегация тромбоцитов на фибриноген, коллаген, ристоцетин.
3. Нормокоагуляция по тесту АЧТВ, концентрации РФМК, активности антикоагулянтов.
4. Удлинение конечного этапа свертывания: пролонгирование ТВ, ПТВ - ведущий признак при скрининг – диагностике.

⁹ Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинко-лабораторной диагностики и направленной терапии./ Антонов А. Р., Чупрова А. В.// Гематология и трансфузиология///2005.-N 5.-С.35-40

7. Угнетение XIIa-зависимого фибринолиза по лизису эуглобулинового сгустка.

8. Дефицит фибринопептидов A и фрагментов протромбина (FP1, FP2).

Молекулярно – генетические маркеры:

1. Структурные аномалии фибриногена при электрофоретическом сканировании и изофокусировании, эмиссионной фотометрии.

2. Отсутствие и/или аномалия функциональных сайтов, дисбаланс аминокислот при секвенировании и амплификации материнской ДНК - окончательная молекулярно – генетическая верификация.

3. Рентгеновская кристаллография фибриногена и фибрина (“Knob-hole interactions”), функциональная неполноценность доменов связывания.

Лечение дисфибриногенемии, как и гипо- афибриногенемий, практически однотипно. В случаях отсутствия клинических проявлений больные в терапевтических мероприятиях не нуждаются.

При тяжелой дисфибриногенемии с развитием обильной кровоточивости, оперативным вмешательством средством выбора является трансфузия нативной или свежезамороженной плазмы (25мг/кг).

При сочетании дисфибриногенемии с различными вариантами тромбоцитопатий оправдано применение активаторов образования тромбопластина, этамзилат, дицинон (10-15 мг/кг детям).

Лечение тромботических дисфибриногенемий более проблематично. В этих случаях необходима отработка индивидуальной схемы антикоагулянтной, антиагрегантной и антитромботической терапии. В тяжелых случаях - применение прямых антикоагулянтов (гепарина, низкомолекулярных гепаринов), с последующим длительным применением профилактических доз непрямых антикоагулянтов (фенилин, варфарин), а также антитромботических агентов.

Таким образом, в настоящее время раскрыты многие стороны молекулярной генетики, биохимии, патогенеза и клинических особенностей течения дисфибриногенемий, включая регуляторные механизмы биосинтеза фибриногена. Остается пока не до конца изученным катаболизм белка, значение раздельного синтеза отдельных полипептидных цепей фибриногена в различных тканях. Синтезируемые в различных лабораториях препараты физиологически полноценного рекомбинантного фибриногена открывают перспективы применения гомогенного белка без примесей вирусов в клинической практике, что позволит устранить клинические проявления заболевания, путем направленного воздействия на функциональные сайты молекулы фибриногена, восстанавливая, тем самым, ее нормальную биохимическую и функциональную активность.

Заключение

Подводя итог вышеизложенного, следует сказать, что данные о состоянии системы гемостаза в ранний неонатальный период весьма противоречивы и малочисленны. В то же время гемостазиологические нарушения вносят существенный вклад в формирование здоровья ребенка. Все это определяет актуальность гемостазиологических исследований у новорожденных. К основным перспективным направлениям изучения функционирования системы гемостаза в этот период относятся определение возрастных значений и выделение спектра лабораторных исследований для оценки состояния системы гемостаза новорожденного, установление факторов риска со стороны матери и новорожденного, обуславливающих наличие геморрагического и тромботического синдромов, для формирования прогностических критериев и профилактических мероприятий против нарушения системы гемостаза у новорожденных.

Список использованной литературы

1. Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период/. Е. Л. Козлова, Н. Н. Климкович// Проблемы здоровья и экологии-2011-С.13-19.
2. Патологии системы гемостаза у новорожденных. Возможности диагностики и коррекции. Учебное пособие для врачей (педиатров, неонатологов, реаниматологов и детских хирургов) /Суворовой А. В., Абраменко Л. И./ Барнаул, 2004.
3. Н. Володин. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008-С.367
4. Тромбоцитопении у новорожденных детей./ Шейбак Л. Н./Проблемы здоровья и экологии-выпуск 1, 2017- С.20-25
5. Тромбоцитопении новорожденных/Закиров И. И., Сафина А. И./ Вестник современной клинической медицины /№ 6 , том 6, 2013 /С.102-107
6. Тромбоцитопатии у детей./Ожегов А. М./Практическая медицина /№24-2007/С18-19.
7. Тромбоцитопатии./Дёмина И. А., Кумсова М. А.// Российский журнал детской гематологии и онкологии/№ 1- 2015.- С 54-60.
8. Наследственные дисфибриногемии: современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и направленной терапии./ Антонов А. Р., Чупрова А. В.// Гематология и трансфузиология///2005.-N 5.-С.35-40
9. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие / М.: МЕДпрессинформ, 2016. - т 2. - 640 с.