

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., профессор Таранушенко Т.Е.
преподаватель: к.м.н., ассистент Моргун А.В.

Реферат на тему:
Тромбоцитопатии у детей

Выполнила: врач-ординатор Ахмедова Э.И.

Отлично.
Замечаний нет.
асс. Моргун

Красноярск, 2017 год

Содержание

Введение.....	3
Классификация	4
Клиническая картина.....	7
Диагностика.....	8
Лечение.....	10
Диспансерное наблюдение.....	12
Заключение.....	14
Список литературы.....	15

Введение

Тромбоцитопатии (ТП) — геморрагические заболевания, характеризующиеся нарушением функции тромбоцитов при их нормальном или субнормальном количестве. По частоте ТП преобладают над тромбоцитопеническими состояниями. Считается, что 5-10% населения земного шара страдает функциональными нарушениями тромбоцитов в той или иной степени (чаще легкой). В основе ТП лежат качественные нарушения тромбоцитов за счет их функциональной неполноценности. При наследственных ТП — это врожденный дефект, при приобретенных — функциональные свойства кровяных пластинок страдают вследствие основного заболевания. ТП часто лежат в основе неясных носовых и десневых кровотечений, повышенной «синячковости», упорных маточных кровотечений у девочек в период полового созревания.

По данным различных авторов, от 36 до 65% всех кровотечений у детей связаны с ТП. По сведениям З. С. Баркагана, на долю ТП приходится 36% среди всех наследственных геморрагических заболеваний.

К сожалению, ТП зачастую своевременно не диагностируются и больные долгое время безуспешно лечатся у специалистов узкого профиля — оториноларингологов (поскольку носовые кровотечения в ряде случаев являются единственным симптомом заболевания при геморрагическом диатезе), гинекологов, стоматологов и др. В то же время у большинства больных этой патологией первые признаки кровоточивости появляются в детском возрасте. Участковые педиатры не придают должного значения геморрагическим проявлениям и лишь незначительную часть больных направляют на специализированный прием к гематологу для уточнения диагноза.

Классификация

Тромбоцитопатии характеризуются развитием спонтанных и посттравматических кожно-слизистых кровотечений. Распознавание и дифференциация тромбоцитопатий основывается на выявлении кровоточивости микроциркуляторного типа с нарушением функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик тромбоцитов. На базе этих проявлений строится современная классификация тромбоцитопатий, которые подразделяются на две большие группы – наследственные и приобретенные.

А. Наследственные формы тромбоцитопатий.

Основные патогенетические группы:

1. Связанные с мембранными аномалиями (синдром Бернара-Сулье, Скотт синдром, псевдоблезнь Виллебранда, тромбастения Гланцмана и др.)
2. Связанные с внутриклеточными аномалиями а) болезни недостаточности пула хранения – дефицит плотных и альфа-гранул (болезнь Германского-Пудлака, ТАР-синдром, синдром серых тромбоцитов, синдром Чедиака-Хигаси, синдром Грисцелли, дефицит плотных гранул и др.) б) нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов (дефект циклооксигеназы, тромбоксан-синтетазы, липоксигеназы и др.)
3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (синдромы Мея-Хегглина, Вискотта- Олдрича и др.)
4. Дисфункция тромбоцитов плазменного генеза и при сосудистых дисплазиях (болезнь Виллебранда, болезнь Элерса-Данло и др.)

Функционально-морфологические формы:

1. Нарушение адгезии тромбоцитов:
 - синдром Бернара-Сулье (дефицит или дефект комплекса GPIb-IX-V);
 - болезнь Виллебранда (дефицит или дефект vWF);
2. Нарушение агрегации тромбоцитов • тромбастения Гланцмана (дефицит или дефект GPIIb-IIIa):
 - наследственная афибриногенемия (дефицит или дефект α IIb β 3, фибриногена);
3. Нарушение высвобождения и дефицит гранул:
 - дефицит пула хранения: α -гранул (синдром серых тромбоцитов, APC-синдром, Квебекский тромбоцитарный синдром, синдром Пари-Труссо); δ -гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаси, ТАР-синдром); α - и δ -гранул (дефицит плотных и α -гранул)
4. Нарушение формирования и дефицит сигнальных путей:
 - Дефекты рецепторов агонистов: тромбоксана A₂, коллагена, АДФ, эпинефрина;

- Дефект активации G-протеина: дефицит G_{aq} , аномалия G_{as} , дефицит G_{ai1} ;
- Дефект метаболизма фосфатидилинозитола – дефицит фосфолипазы C-2;
- Дефект мобилизации кальция;
- Дефект фосфорилирования плекстрина – дефицит протеинкиназы-C;
- Нарушение обмена арахидоновой кислоты и тромбоксана - нарушение высвобождения арахидоновой кислоты - дефицит циклооксигеназы - дефицит тромбоксансинтетазы;
- Аномалии элементов цитоскелета - синдром Вискотта-Олдрича;
- Нарушение взаимодействия тромбоцит-фактор свертывания (дефект фосфолипидов мембраны) – синдром Скотта;
- Сочетанные врожденные нарушения – аномалия Мея-Хегглина, болезнь Дауна, синдром мезенхимальной дисплазии, ТАР-синдром.

Тромбоцитопатии, сопровождающиеся тромбоцитопениями.

1. Малые размеры тромбоцитов – синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения;
2. Нормальные размеры – врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, ТАР-синдром, амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом, аутосомно-доминантная тромбоцитопения, семейная тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза;
3. Крупные тромбоциты – синдром Бернара-Сулье, синдром Ди Джорджи, тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, синдром серых тромбоцитов, АРС-синдром, группа синдромов МҮН9, X-сцепленная тромбоцитопения с талассемией, синдром Пари-Труссо, Средиземноморская макроцитопатическая тромбоцитопения, дизэритропоэтическая анемия с тромбоцитопенией.

Б. Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии.

1. При гемобластозах:
 - дизагрегационные гипорегенераторные;
 - формы потребления (при развитии ДВС-синдрома);
 - смешанного типа.
2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии.
3. При витамин В12-дефицитной анемии.
4. При уремии (нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, реже - ретракции сгустка).
5. При миеломной болезни, болезни Вальденстрема, гаммапатиях (блокаде тромбоцитов макро- и парапротеинами).
6. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие метаболических нарушений, секвестрация тромбоцитов в портальной системе, потребление кровяных пластинок при развитии ДВС-синдрома).

7. При цинге (нарушение взаимодействия с эндотелием и АДФ-агрегацией).
8. При гормональных нарушениях – гипоестрогении, гипотиреозах.
9. Лекарственные и токсигенные формы (при лечении аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками - карбенциллином, пенициллином; транквилизаторами, нитрофуранами, цитостатиками и др.).
10. При лучевой болезни.
11. При массивных гемотрансфузиях и инфузиях реополиглюкина.
12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

Клиническая картина

Тяжесть клинических проявлений вариабельна и зависит от вида ТП, 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. Для ТП 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.

По нашим данным, основными симптомами повышенной кровоточивости при ТП у детей являются носовые кровотечения (86%), кожные геморрагии (81%), гипер-полименорея (у 63% девушек, имевших *mensis*). В основе изолированных носовых кровотечений у 80% детей лежит качественный дефект тромбоцитов и лишь в 20% случаев рецидивирующие носовые кровотечения у детей обусловлены локальной патологией ЛОР-органов или гипертензионно-гидроцефальным синдромом.

Кровотечения могут быть спонтанными или же вызваны действием провоцирующих факторов: вирусные или бактериальные инфекции, хронические воспалительные заболевания, травмы, оперативные вмешательства, инсоляция, физиотерапевтические процедуры (УФО, УВЧ), прием лекарственных препаратов или продуктов, являющихся тромбоцитарными ингибиторами.

У большинства детей с ТП выявляются признаки дисплазии соединительной ткани (нарушение осанки, плоскостопие, пролапс митрального клапана, добавочные хорды в левом желудочке, нефроптоз и др.).

Диагностика

Анамнез: наличие повышенной кровоточивости у родственников и кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы) с раннего возраста при наследственных ТП (как правило, аутосомно-доминантный тип наследования); рецидивирующие носовые кровотечения (эпизоды других кровотечений), длительные кровотечения при травмах, экстракции зубов, других хирургических вмешательствах; объем менструации у девочек пубертатного возраста.

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, ристомин (табл. №1);
- 6) нарушена адгезивная способность кровяных пластинок при контакте со стеклом или коллагеном;
- 7) снижена активность дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназа и альфа-глицерофосфатдегидрогеназа) 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). 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 ТП с нарушением «реакции высвобождения» и «недостаточным пулом хранения» типичным является отсутствие коллаген-агрегации и «второй волны» агрегации на АДФ и адреналин. Ретракция кровяного сгустка в норме.

При наследственной геморрагической тромбодистрофии (макроцитарная тромбодистрофия Бернара-Сулье) — ауто- сомно-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 ристомиицином) 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).

Табл.1 Нарушение агрегации тромбоцитов в соответствии с типом тромбоцитопатии.

Диагноз	Нарушение агрегации	Дополнительные признаки, исследования
Болезнь Бернара-Сулье	Отсутствие ответа на ристоцетин	Макротромбоцитопения. Исключить болезнь Виллебранда. Исследование количества GrIb в проточной цитометрии
Болезнь Виллебранда тип 2В, псевдобольница Виллебранда	Повышение агглютинации с низкой концентрацией ристоцетина	Тромбоцитопения, возможно наличие склеивания тромбоцитов. Исследования vWF
Тромбастения Гланцмана	Отсутствие ответа на все агонисты, кроме ристоцетина	Проточная цитометрия — исследование количества $\alpha IIb\beta$
Аспириноподобный синдром	Отсутствие ответа на арахидоновую кислоту при нормальном ответе на U46619, понижения ответа с низкой концентрацией коллагена	В анамнезе наличие ингибитора к COX-1
Дефект секреции, дефект δ - гранул	Наличие сниженного ответа к нескольким агонистам: АДФ, коллаген, эпинефрин	Электронная микроскопия или проточная цитометрия для оценки плотных гранул
Дефект рецепторов АДФ	Снижение или отсутствие ответа на АДФ В анамнезе наличие ингибиторов АДФ.	Проточная цитометрия для оценки количества P2Y ₁₂ .
Синдром серых тромбоцитов	Понижение ответа на активацию тромбином и/или коллагеном	Макротромбоцитопения. Наличие серых тромбоцитов (морфология тромбоцитов). Проточная цитометрия для оценки альфа-гранул

Лечение

Лечение ТП включает неотложную терапию для купирования геморрагического синдрома и профилактические мероприятия, направленные на предотвращение или уменьшение кровоточивости:

1. Полноценное питание, богатое витаминами, дополнительно арахис;
2. Лечение основного заболевания при симптоматических ТП, избегая назначения препаратов и физиопроцедур, подавляющих адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов (аспирин, анальгин, карбенициллин, сульфаниламиды, барбитураты, УВЧ, ДДТ, УФО и др.);
3. Ангиопротекторы (дицинон, этамзилат натрия 0,25 внутрь по ¼-1 табл. в день);
4. Агреганты (адроксон 0,025% р-р 1-2 мл в/м, карбонат лития внутрь по 0,05-0,1 г 3-4 раза в день, АТФ 1% р-р 0,5-1 мл п/к в сочетании с препаратами магния — жженая магнезия внутрь 0,25-0,5 г 3-4 раза в день, магне В6, магнерот и кальция — глюконат, лактат, пантотонат);
5. Ингибиторы фибринолиза (эпсилон-аминокапроновая кислота в виде 5% раствора из расчета 0,1-0,2 г/кг внутрь, памба или амбен внутрь, транексамовая кислота — трансамча 5% раствор, экзацил в разовой дозе 10-15 мг/кг 3-4 раза в сутки);
6. Препараты метаболитного действия в виде двух схем (оригинальная методика): рибоксин и оротат калия внутрь в течение 3 дней, затем витамин В12 в/м, фолиевая кислота, витамины U и В15 внутрь в течение 7-10 дней (1-я схема); оротат калия, липоевая кислота внутрь и рибофлавинмононуклеотид в/м в течение 10-14 дней (2-я схема).
7. Витамины С, Р, А, аскорутин;
8. Кровоостанавливающие травы (крапива, тысячелистник, земляничный лист, пастушья сумка, зверобой, зайце- губ, душица, водяной перец, шиповник) — 1 ст.л. трав (не более 2-х) заливается стаканом кипятка на 10-15 мин. Принимать по 1 ст.л. или 1/2 стакана в день в зависимости от возраста;
9. Для местной остановки кровотечений используют гемостатическую губку, тромбин, 5% эпсилон-АКК, 5% трансамчу, 0,025% адроксон, перекись водорода, проводят нетугую переднюю тампонаду носа;
10. При тяжелых профузных кровотечениях — в/в эпсилон — аминокaproновая кислота 5% из расчета 1-2 мл/кг или транексамовая кислота 5% (противопоказаны при почечном кровотечении), дицинон 12,5% раствор 1-2 мл, тромбоконцентрат 1-2 дозы;
11. При маточных кровотечениях высокоэффективны гормональные противозачаточные средства.

Дети с диагнозом наследственная тромбоцитопатия наблюдаются в специализированных гематологических центрах. Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции.

При развитии кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов: десмопрессин (DDAVP) и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (rVIIa). Антифибринолитики противопоказаны при гематурии из-за опасности развития острой почечной недостаточности.

Десмопрессин является синтетическим аналогом вазопрессина (антидиуретического гормона). Имеет выраженный прокоагулянтный эффект – повышает концентрацию фактора свертывания крови VIII (FVIII) и vWF в плазме. Назначается при количественном дефиците фактора Виллебранда. Его можно вводить внутривенно, подкожно и интраназально. Стандартная доза DDAVP составляет 0,3 мг/кг (не более 20 мг) внутривенно (или подкожно) или 300 мг интраназально (150 мг у детей с весом менее 50 кг). Максимальные значения vWF в плазме достигаются через 30 – 60 минут при внутривенной инъекции и через 90 – 120 минут при назальной и подкожной администрации препарата. Ответ на лечение DDAVP может быть различным. Поэтому перед назначением данного препарата необходимо ввести пробную терапевтическую дозу при отсутствии кровотечения. Если через 30 минут или 60 минут (внутривенное и подкожное введение, соответственно) у пациента наблюдается ожидаемый подъем концентрации FVIII, то DDAVP назначают в качестве гемостатической терапии. При терапии DDAVP может наблюдаться задержка жидкости в организме и гипонатриемия, поэтому в течение 24-х часов после введения препарата пациентам рекомендуется ограничить объем потребляемой жидкости. По этой же причине, десмопрессин не применяется у детей младше 2-х лет. DDAVP следует назначать с осторожностью у пациентов с гипертонией, бронхиальной астмой, тиреотоксикозом и хроническим нефритом. Абсолютным противопоказанием являются эпилепсия, беременность, сердечная недостаточность и прогрессирующий атеросклероз.

Трансфузия тромбоцитов - краеугольным камнем в терапии наследственных тромбоцитопатий с угрожающими жизни кровотечениями и у пациентов с неэффективной гемостатической терапией неспецифическими препаратами. Больные с тяжелыми наследственными дефектами тромбоцитов (синдром Бернара-Сулье, синдром Вискотта-Олдрича, тромбастения Гланцмана) часто нуждаются в регулярных трансфузиях тромбоцитов, несмотря на риск развития аллоиммунизации либо к HLA антигенам, либо к поверхностным гликопротеинам тромбоцитов (GpI-b-IX-V

или $\alpha\text{Pb}\beta 3$). Развитие рефрактерности к трансфузии характеризуется быстрым нивелированием перелитых тромбоцитов из кровотока и отсутствием терапевтического эффекта. Специалисты United Kingdom Hemophilia Center Doctor's Organization (UKHCDO) рекомендуют проводить трансфузии тромбоцитов, совместимых по HLA, с целью понижения риска развития аллоиммунизации у данной группы пациентов. Однако, это не всегда возможно, особенно в случае развития острого, жизнеугрожающего кровотечения.

Рекомбинантный активированный фактор свертываемости крови VII (rFVIIa) является эффективным гемостатическим средством у детей и взрослых с диагнозом тромбоцитопатия, особенно у пациентов с тромбастенией Гланцмана и болезнью Бернара-Сулье. В терапевтических дозах rFVIIa напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует фактор X на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протромбина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора. Другими словами, фармакодинамический эффект фактора VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора Ха, тромбина и фибрина. rFVIIa является препаратом выбора у больных тромбастенией Гланцмана с аллоиммунизацией или с рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов. Стартовая доза составляет 90 мкг/кг с повторным введением каждые 2-3 часа до момента остановки кровотечения. Однако, на сегодняшний день нет достаточного объема клинических данных об эффективности действия препарата у больных с тромбоцитопатиями.

Прогноз для жизни при отсутствии внутричерепных кровоизлияний — благоприятный.

Диспансерное наблюдение

Пациенты с тромбоцитопатиями должны проходить регулярные диспансеризации, независимо от наличия геморрагических эпизодов. Осмотр педиатра и гематолога минимум 1 раз в 6 месяцев, осмотр отоларинголога и стоматолога минимум 1 раз в год. Кроме того, необходимо проводить лабораторный контроль - общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, агрегация тромбоцитов с АДФ, эпинефрином, коллагеном, арахидоновой кислотой, тромбоксаном - минимум 1 раз в 6 месяцев.

Профилактические прививки не противопоказаны при компенсации процесса. Повышенная инсоляция не рекомендуется.

Заключение

Тромбоцитопатия у детей имеет важное значение. Для врача важным является своевременное проведение всех необходимых диагностических исследований при первых проявлениях тромбоцитопатии, правильная постановка диагноза, назначении правильного лечения и осуществление диспансерного наблюдения за пациентом.

Список литературы

1. Кумскова М.А., Зозуля Н.И., Копылов К.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбоцитопатий. с. 2-10.
2. Руководство по гематологии. Учебное пособие. Под редакцией: акад. А.И. Воробьева. Издание 4. Москва 2007. с 530-540
3. Лихачева Е.А., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Научно-практические рекомендации по лечению болезни Виллебранда. Пособие для врачей. Москва 2013. с 13-14
4. А.М. Ожегов. Тромбоцитопатии у детей// Практическая медицина. №5; 2007; 18-20.
5. Салаева З.Ш. Тромбоцитопатия: история изучения, классификация// журнал теоретической и клинической медицины. 2016. №3. с. 104-106.