

Приложение  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ДЕТСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ГЕМАТОЛОГИИ и ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ  
ПО НОЗОЛОГИИ  
«ТРОМБОЦИТОПАТИИ (БОЛЕЗНЬ ГЛАНЦМАНА И  
ДРУГИЕ)»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

«УТВЕРЖДАЮ»  
НИИМЦЛОГиИ  
Полатова Д.Ш.  
2025г.



**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ  
ПО НОЗОЛОГИИ «ТРОМБОЦИТОПАТИИ (БОЛЕЗНЬ  
ГЛАНЦМАНА И ДРУГИЕ»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ  
«ТРОМБОЦИТОПАТИИ ( БОЛЕЗНЬ ГЛАНЦМАНА И  
ДРУГИЕ »**

**ТАШКЕНТ – 2025**

## 1. Вводная часть

**Тромбоцитопатия - нарушение системы гемостаза, в основе которого лежат качественный дефект и дисфункция тромбоцитов.**

**Международная классификация болезней – МКБ-10/11 код (ы):**

МКБ-10		МКБ-11	
Код	Название	Код	Название
D69.1	Качественные дефекты тромбоцитов. Синдром Бернара-Сулье. Болезнь Гланцмана. Тромбоастения	3B62.0Y	3B62.0Y Другие уточненные наследственные тромбоцитопатии
	<a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1456">https://mkb-10.com/index.php?pid=1456</a>		<a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1410128892%2Fother">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1410128892%2Fother</a>

**2.Дата разработки и пересмотра протокола:** - 2025 год, дата пересмотра по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

- Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта:  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ

## 3.Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов:

**Полатова Ж.Ш.** - д.м.н., профессор, директор Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)

**Махмудова А.Д.** - д.м.н., заместитель директора по научной работе Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

**Махамадалиева Г.З.** к.м.н., главный гематолог Республики Узбекистан заведующий отделением трансплантации, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

**Бергер И.В.** - к.м.н., заместитель главного врача, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент.

**Ибрагимова С. З.** - д.м.н., заведующая 1-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)

**Еримбетова И. О.** - заведующая 3-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)

**Арипова Н.В.** - заведующая 2-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)

**Алмедова Н.Н.** – заведующая дневным отделением Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)

**Бурхонитдинова М.Б.** –врач-онколог дневного-отделения онкогематологии

Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)  
**Ишназарова Х.И.** –врач-гематолог дневного отделения онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)  
**Шукурова Э.Б.** – врач-гематолог дневного отделения онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)  
**Ахрарова Н.К.**- врач-гематолог отделения гемофилии Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент  
**Абдурахманова Н.Н.** – врач-трансфузиолог Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)  
**Маматкулова Д.Ф.** – к.м.н., врач-гематолог консультативной поликлиники Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДНПЦОГИ)  
**Киличева Г.Х.** – к.м.н., врач физиотерапевт при РСНПМЦ Гематологии  
**Иноятов Х.П.** – к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при” МЗ РУз  
**Садиев З.Р.** – детский гематолог, главный специалист Самаркандской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз  
**Рахматова Н.Н.** - детский гематолог, главный специалист Бухарской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз  
**Игамбердиева М. З.** - детский гематолог, главный специалист Андижанской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз; Узбекистан;

#### **4. Рецензенты:**

1. Махмудова А.Д.-д.м.н, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии
2. Каюмов А.А.- д.м.н, заместитель по лечебной работе Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии

#### **5. Внешняя экспертная оценка:**

- 3.Клинический протокол обсужден и рекомендован к утверждению путем достижения неформального консенсуса на заключительном Совещании рабочей группы с участием профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений, организаторов здравоохранения , врачей региональных учреждений системы гематологии в онлайн-формате и офлайн \_\_\_\_\_ г., протокол №5. Председатель ученого совета профессор, д.м.н Полатова Д.Ш.
4. Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Республиканский научно-практического центра онкологии, гематологии и иммунологии 25.04.2025 г., протокол №4

## 6. Список сокращений

АГ –	артериальная гипертензия
АД –	артериальное давление
АЛат –	аланинаминотрансфераза
АСат –	аспартатаминотрансфераза
ВЕ –	Бетезда единица
ИИТ –	индукция иммунной толерантности
ИФА –	иммуноферментный анализ
КТ –	компьютерная томография
ОАК –	Общий анализ крови
ОАМ –	общий анализ мочи
ПЦР –	полимеразная цепная реакция
СОЭ –	скорость оседания эритроцитов
УЗИ –	ультразвуковое исследование
ФГДС –	фиброгастродуоденоскопия
ЧД –	частота дыхания
ЧСС –	частота сердечных сокращений
ЭКГ –	электрокардиография
ЭхоКГ –	эхокардиография
ЯМРТ –	ядерно-магнитная резонансная томография
АЧТВ	активированный частичный тромбопластиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
ПВ	протромбиновое время
ГАТ	гемолизат агрегационный тест

ФП	фибриноген плазмы
ТП	тромбоцитопатии

### Категория пациентов

Больные, дети и взрослые, с подозрением на тромбоцитопатию.

### Целевая группа протокола

1. врач-гематолог;
2. врач-трансфузиолог;
3. врач общей практики;
4. врач-педиатр;
5. врач-терапевт;
6. врач-стоматолог;
7. врач скорой медицинской помощи;
8. врач-уролог;
9. врач-нейрохирурги;
10. врач-травматолог-ортопед;
11. врач-сосудистый хирург;
12. врач-акушер-гинеколог;
13. врач-аллерголог-иммунолог;
14. врач-анестезиолог-реаниматолог;
15. врач-генетик;
16. врач-дерматовенеролог;
17. врач-хирург;
18. врач-неонатолог;
19. врач-оториноларинголог;
20. врач-пластический хирург;

### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

## Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ТРОМБОЦИТОПАТИЯ» .....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «ТРОМБОЦИТОПАТИЯ» .....	17
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ТРОМБОЦИТОПАТИЯ» .....	25
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ «ТРОМБОЦИТОПАТИЯ».....	61

## 2. ВВЕДЕНИЕ

**Тромбоцитопатия** - нарушение системы гемостаза, в основе которого лежат качественный дефект и дисфункция тромбоцитов.

Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и повышения качества жизни являются:

- Предотвращение кровотечений;
- Лечение осложнений после терапии, включая:  
Вирусную(ые) инфекцию(и), передаваемую(ые) через производные крови и требующую(ие) длительного лечения.

Эти цели терапии лучше всего достигаются бригадой специалистов здравоохранения, которые обеспечивают комплексное медицинское обслуживание.

### Определение

Тромбоцитопатии (ТП) – группа геморрагических заболеваний, возникающих характеризующаяся нарушением функции тромбоцитов при их нормальном, несколько сниженном (>70x10/л) или повышенном количестве.

### 2.4 Этиология и патогенез исходят из классификации тромбоцитопатий

Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Kiesewetter H, Salama A, von Tempelhoff GF. Pre-operative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept. *Hämo-staseologie*. 2017;27:177–

84. [PubMed] <https://nodgo.org/sites/default/files/24%20%28%D0%93%29%D0%A2%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview.

### 2.5 Классификация тромбоцитопатий

Scharf RE. Acquired platelet function disorders: pathogenesis, classification, frequency, diagnosis, clinical management. *Hämostaseologie*. 2018;28:299–311. [PubMed] [Google Scholar]

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>

-Наследственные тромбоцитопатии

-Приобретённые тромбоцитопатии

#### ***A. 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, TAP-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-Данлоса 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 aII<sup>Pr3</sup>, фибриногена)
- 3) Нарушение высвобождения и дефицит гранул
  - Дефицит пула хранения альфа-гранул (синдром серых тромбоцитов, APC-синдром, Квебекский тромбоцитарный синдром, синдром Пари-Труссо) бета-гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаси, TAP-синдром) а- и 5-гранул (дефицит плотных и а-гранул)
- 4) Нарушение формирования и дефицит сигнальных путей
  - Дефекты рецепторов агонистов: тромбосана A2, коллагена, АДФ, эpineфрина • Дефект активации G-протеина: дефицит Gαq, аномалия Gαs, дефицит Gαi1
  - Дефект метаболизма фосфатидилинозитола - дефицит фосфолипазы C-2
  - Дефект мобилизации кальция • Дефект фосфорилирования плекстрина - дефицит протеинкиназы-C • Нарушение обмена арахидоновой кислоты и тромбосана - нарушение высвобождения арахидоновой кислоты 6 - дефицит циклооксигеназы - дефицит тромбосансинтетазы • 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, TAP-синдром

Тромбоцитопатии, сопровождающиеся тромбоцитопенией

1. Малые размеры тромбоцитов - синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения.
2. Нормальные размеры - врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, TAP-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, APC-синдром, группа синдромов MYH9, 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 B12-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 - гипоэстрогении, 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 реополиглокина.

12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

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 реополиглокина.

12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

### **Клиническая картина:**

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>

Клиническая картина зависит от качественных и количественных дефектов тромбоцитов – тяжесть геморрагического синдрома может значительно варьироваться. При легкой кровоточивости может отмечаться склонность к синяковости при малых и незначительных травмах, на месте сдавливания резинкой; периодические необильные носовые кровотечения, семейные длительные менструации у женщин и др. В случае развития массивного геморрагического синдрома могут развиваться кровопотери, угрожающие жизни ребенка.

### **3.0 Диагностика тромбоцитопатий:**

-Диагностика тромбоцитопатий имеет свои сложности. Очень часто тромбоцитопатии маскируются носовыми кровотечениями, меноррагиями и другими кровотечениями слизистых. Поэтому при наличии в анамнезе кровотечений по микроциркуляторному типу необходимо проводить подробный сбор анамнеза и соответствующие диагностические исследования (схема 1). Первым звеном диагностики является подробный сбор анамнеза больного. Обязательным является составление родословной с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников. Важными вопросами являются: первый эпизод кровотечения, наличие кровотечения при прорезывании/смене или экстракции зубов; проводилась ли тонзилэктомия, были ли осложнения в виде длительного кровотечения;

кровоточивость десен при чистке зубов; наличие носовых кровотечений, если да, то когда появляются/частота/длительность; объем менструации у девочек пубертатного возраста; проводились ли оперативные вмешательства, были ли геморрагические осложнения? При наличии клинических признаков тромбоцитопатий вторым звеном диагностики является **общий анализ крови и подсчет тромбоцитов в ручном режиме в мазке**. При тромбоцитопатиях общий анализ крови может не иметь отклонений от нормы. Однако, при изменении размеров тромбоцитов автоматический анализатор может не зафиксировать фактическое их количество, поэтому важно проводить подсчет в ручном режиме с последующей окраской мазков крови по Романовскому-Гимзе. Морфологический анализ тромбоцитов позволит получить дополнительную информацию касательно количества и размеров тромбоцитов, наличия их конгломератов и другие особенности: отсутствие альфа-гранул и общая серая окраска тромбоцитов указывает на болезнь серых тромбоцитов, при включениях в лейкоциты – болезни, обусловленные мутацией гена **МУН9**, аномалии морфологии эритроцитов могут свидетельствовать о болезнях, связанных с мутацией гена **ГАТА-1**. При обнаружении в мазке конгломератов тромбоцитов необходимо провести дифференциальную диагностику с дефектом забора крови.

**Псевдотромбоцитопения** может быть следствием склеивания тромбоцитов в пробирке с ЭДТА. Это легко подтвердить, если сделать повторный забор крови в пробирку с цитратом. Исследование функциональных нарушений тромбоцитов. Несмотря на то, что на сегодняшний день было проведено относительно небольшое количество сравнительных исследований агрегации тромбоцитов у взрослых и детей, на основании имеющихся данных мы можем сделать вывод, что различия в агрегации имеется только у детей до 1го года жизни.

-Дети с 1го года и до 18 лет не имеют специфических возрастных норм как внутри группы, так в сравнении со взрослыми. **Скрининговыми тестами, указывающими на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, являются удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви) и PFA-100 (автоматический анализатор функции тромбоцитов).**

-**Диагностика болезни Виллебранда**. На начальном этапе диагностики, в случае отсутствия специфической картины заболевания и семейного анамнеза, достаточно сложно верифицировать болезнь Виллебранда и наследственную тромбоцитопатию. С целью исключения болезни Виллебранда необходимо провести исследования фактора Виллебранда (vWF) – качественную и количественную оценку (кофакторная активность (vWF:RCo), антиген (vWF:Ag), анализ мультимеров фактора Виллебранда). Кроме того, болезнь Виллебранда типа 2В должна рассматриваться как возможный диагноз у пациентов с тромбоцитопенией. Однако диагноз болезни Виллебранда не исключает наличие тромбоцитопатии. По литературным данным 11,5% болезни Виллебранда имеет сочетанное течение с псевдобольнью Виллебранда. **Оценка функции тромбоцитов. «Золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов был признан метод оптической агрегометрии (light transmission aggregometry – LTA).**

Метод основан на оценке фотометром светопропускающей способности (% агрегации) цитратной богатой тромбоцитами плазмы при добавлении в нее агониста агрегации (АДФ, эпинефрин, коллаген, арахидоновая кислота, тромбоксан).

-Агглютинация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, который активирует связывание vWF с GpIb-IX-V, также измеряется с помощью LTA. В идеале, для подтверждения нарушения агрегации тромбоцитов исследование должно быть проведено, как минимум, один раз. Кроме того, при проведении оценки функциональной активности тромбоцитов необходимо собрать подробный анамнез о приеме медикаментозных и гомеопатических препаратах, которые могут влиять на результаты анализов. На сегодняшний день у ряда тромбоцитопатий существует специфическая картина нарушения агрегаций, которая помогает врачу поставить соответствующий диагноз (табл.1).

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 GpIb 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 $\beta$ 3
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 дгранул	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 P2Y12.
Синдром серых тромбоцитов	Понижение ответа на активацию тромбином и/или коллагеном	Макротромбоцитопения. Наличие серых тромбоцитов (морфология тромбоцитов). Проточная цитометрия для оценки альфа

- Изолированное повышение агрегации под действием низких концентраций ристоцетина (0,5 мг/мл) является показателем наличия болезни Виллебранда тип 2В или псевдобольницы Виллебранда. Это может сопровождаться наличием тромбоцитопении и присутствием слипшихся тромбоцитов в мазке. С целью дифференциации этих двух заболеваний необходимо провести дополнительные исследования мультимеров фактора Виллебранда, проведение генетического анализа. В случае псевдобольницы Виллебранда у пациента будут полностью отсутствовать высокомолекулярные мультимеры vWF, а также будет обнаружена мутация в гене GpIba, расположенном на хромосоме 17.

**-Отсутствие ответа агрегации ко всем агонистам при сохранении нормального ответа с ристоцетином указывает на тромбастению Гланцмана.**

Этот диагноз может быть подтвержден проточной цитометрией – количественной оценкой рецептора мембраны тромбоцитов  $\alpha$ IIb $\beta$ 3. Различают два типа тромбастении Гланцмана: при I типе нарушено взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном и накопление его в агранулах, при II типе данные нарушения отсутствуют.

Значительно пониженный ответ на все концентрации АДФ указывает на наличие дефекта АДФ-рецепторов P2Y12. С целью верификации нарушения мембранных рецепторов необходимо провести генетический анализ генов ITGA2B, ATGB3 для тромбастении

Гланцмана и P2RY12 для дефекта АДФ-рецепторов P2Y12. Понижение второй волны агрегации под действием АДФ и эпинефрина и понижение агрегации с коллагеном может указывать на дефицит пула хранения.

-С целью подтверждения дефицита плотных гранул необходимо провести электронную микроскопию мазка или цитометрический анализ. На сегодняшний день существует незначительный набор генетических маркеров для данной нозологии. С помощью генетического анализа можно верифицировать болезнь Германского-Пудлака и синдром Чедиака-Хигаси.

**Диагностика тромбоцитопении.** В случае наличия у пациента в общем анализе крови тромбоцитопении, необходимо оценить размер тромбоцитов (Схема 1). Данная классификация основывается на оценке MPV (mean platelet volume) — среднее значение объема измеренных тромбоцитов, которое измеряется современными гематологическими анализаторами (распределение тромбоцитов по объему). Кроме того, размер тромбоцитов подтверждается при исследовании морфологии тромбоцитов в мазке. Выделяю макро-, нормо- и микротромбоцитопению. Анамнез заболевания позволяет дифференцировать приобретенный и наследственный характер тромбоцитопении.

У детей тромбоцитопении чаще являются приобретенными. Дебют заболевания, семейный анамнез, результаты предыдущих анализов крови также позволяют определить характер возникновения тромбоцитопении. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний имеет значимую роль в постановке диагноза: скелетные аномалии (ТАР-синдром), иммунодефицит (синдром Вискотта-Олдрича), болезни почек и потеря слуха (болезни, обусловленные мутацией гена MYH9). Многие тромбоцитопении ассоциированы с нарушением функций тромбоцитов. **Микротромбоцитопения и нарушение агрегации тромбоцитов указывает на наличие качественного или количественного дефекта специфического белка WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein).** Для классической формы синдрома Вискотта-Олдрича (СВО) характерен комплекс нарушений, в который входят повышенная кровоточивость, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, а также кожная экзема.

Существует более лёгкая форма течения заболевания - X-сцепленная тромбоцитопения. Заболевание характеризуется отсутствием выраженных признаков иммунодефицита и экземы. С целью верификации диагноза данной группе больных необходимо проводить пункцию костного мозга и анализ миелограммы. В миелограмме при СВО отмечается нормальное количество неизмененных мегакариоцитов. Иммунологические дефекты у больных СВО являются результатом нарушения гомеостаза лимфоцитов, который проявляющегося в резком снижении пропорции Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. При исследовании функциональных нарушений тромбоцитов у больных с СВО обнаруживается повышенная экспрессия фосфатидилсерина и образование микрочастиц в ответ на стимул. Вероятным механизмом развития тромбоцитопении является повышенное удаление тромбоцитов, экспрессирующих фосфатидилсерин, макрофагами селезенки. Для подтверждения диагноза СВО и X-сцепленной тромбоцитопении необходимо провести анализ экспрессии белка и определение мутации гена WASP. Нормоцитарная тромбоцитопения чаще всего ассоциирована с наследственным дефектом мегакариопоэза. Диагностика данной группы больных обязана включать в себя анализ пункции костного мозга для исключения приобретенных причин развития тромбоцитопении (например, инфильтрацию костного мозга), с целью количественного и качественного анализа мегакариоцитарного ростка, а также - наличия аномалий других ростков костного мозга. Тромбоцитопатия у новорожденных является относительно частым явлением и чаще всего связана с пренатальными или перинатальными факторами. Редкие наследственные заболевания, такие как врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения (СAMP), ТАР-синдром и амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом (АТРУS), характеризуются наличием тяжелой тромбоцитопенией с первых дней, которая сохраняется и после окончания неонатального периода. У данной группы

больных наблюдается изолированное поражение мегакариоцитарного ростка костного мозга и повышенное количество тромбопоэтина в плазме. Наличие скелетных аномалий позволяет дифференцировать ТАР-синдром и амегакариоцитарную тромбоцитопению с врожденным радиоульнарным синостозом. Для верификации врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении необходимо провести анализ мутаций с-Mpl - гена, кодирующий рецептор тромбопоэтина. Макротромбоцитопения у детей чаще имеет приобретенный характер. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является основной причиной развития геморрагического синдрома у детей в результате деструкция тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам. У большинства таких больных эпизоды кровотечения носят острый характер. Кроме того, приобретенная тромбоцитопения может быть обусловлена приемом лекарственных средств, инфекционными процессами, воспалением. Однако в случае, если у детей с диагнозом ИТП тромбоцитопения оказывается рефрактерной к проводимой терапии и/или если в семье есть тромбоцитопения в анамнезе - необходимо заподозрить наличие наследственной тромбоцитопении. В случае наличия хронической тромбоцитопении и крупных тромбоцитов в мазке в первую очередь необходимо обследовать на наличие болезни Виллебранда тип 2В, особенно если обнаруживаются склеенные между собой тромбоциты (псевдобользнь Виллебранда). Исследование фактора Виллебранда и агрегации тромбоцитов поможет установить этот диагноз (см. выше). Пониженное соотношение vWF:RCo/vWF:Ag, изолированная агглютинация тромбоцитов с низкой концентрацией ристоцетина указывает на наличие болезни Виллебранда тип 2В или псевдобользнь Виллебранда. Наличие в гранулоцитах и моноцитах больших базофильных включений (телец Деле) в мазке крови при окраске по Романовскому-Гимзе является маркером группы синдромов МҮН9. В данную группу синдромов входят аномалия Мея-Хегглина, синдромы Фехтнер, Эпштейна, Себастьяна. В основе патологии лежит мутация гена МҮН9, кодирующего тяжелую цепь немышечного миозина IIA (NMMHC-IIA). Тромбоцитопения сопровождается поражением почек (нефрит), нейро-сенсорной тугоухостью и катарактой, но наличие данных патологий не является обязательным, особенно у детей. Обнаружение агрегатов NMMHC-IIA в нейтрофилах методом иммунофлюоресценции подтверждает диагноз данной группы синдромов. С целью определения конкретной мутации рекомендуется проведение генетического анализа. Обнаружение в мазке больших бледных тромбоцитов, подтвержденных посредством электронной микроскопии, указывает на синдром серых тромбоцитов (дефицит альфа-гранул). Нарушение функции тромбоцитов проявляется в снижении агрегации с коллагеном и/или с тромбином. Последние исследования показали, что данная патология связана с мутацией в хромосоме 3p21.1-3p22.1, на сегодняшний день выявлены мутации в генах AR-GPS (4-Mb интервал хромосомы) и NBEAL2. Болезнь серых тромбоцитов часто сопровождается наличием спленоомегалии, вторичного миелофиброза, повышением уровня витамина В12 в плазме крови. В пунктате костного мозга обнаруживается фиброз различной степени при нормальном количестве мегакариоцитов. Отсутствие агглютинации с ристоцетином и макротромбоцитопения характерны для синдрома Бернара-Сулье. Так же может наблюдаться понижение агрегации с тромбином на фоне нормальной агрегации с остальными агонистами. Дефицит GrIbIX-V может быть подтвержден методом проточной цитометрии и при генетическом анализе генов GPIBA, GPIBB и GP9. В результате дефицита GrI-IX-V нарушается связывание тромбоцитов с фактором Виллебранда, а также становится невозможным фиксация тромбина на их поверхности.

**Синдром Бернара-Сулье проявляется значительной кровоточивостью микроциркуляторного и смешанного типа, которая проявляется уже сразу после рождения.**



### 3.2. Жалобы и анамнез:

#### Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview.

Ведущим в клинике различных форм тромбоцитопатии является рецидивирующий геморрагический синдром, тяжесть которого может варьировать от легкой кровоточивости до обильных кровотечений. У новорожденных тромбоцитопатия может проявляться [кефалогематомами](#), внутричерепными кровоизлияниями, кровоточивостью и медленным заживлением пупочной ранки. Кровотечения микроциркулярного типа характеризуются петехиями, экхимозами, возникающими при незначительных травмах, трении тела одеждой. В отличие от [гемофилии](#), для тромбоцитопатии не характерны [гемартрозы](#) и межмышечные [гематомы](#).

При тромбоцитопатиях у детей раннего возраста отмечаются кровотечения при [прорезывании зубов](#), рецидивирующие носовые кровотечения, повышенная кровоточивость десен, длительное заживление мелких повреждений. У девочек-подростков часто имеется «семейная» склонность к [меноррагиям](#), ювенильным дисфункциональным маточным кровотечениям. У пациентов с тромбоцитопатиями даже малые хирургические вмешательства (удаление зуба, [тонзиллэктомия](#) и др.) сопровождаются обильными и длительными кровотечениями. Реже в клинике тромбоцитопатий встречаются [желудочно-кишечные кровотечения](#), гематурия, кровоизлияния в склеры.

Вследствие повышенной кровопотери у детей с тромбоцитопатиями развивается [анемический синдром](#), характеризующийся общей слабостью, бледностью кожных покровов, головокружениями, одышкой, [тахикардией](#), [артериальной гипотонией](#), склонностью к обморокам.

При сочетании тромбоцитопатии с [дисплазией соединительной ткани](#) у детей выявляются [нарушения осанки](#), плоскостопие, [нефроптоз](#), [пролапс митрального клапана](#) и др. аномалии развития.

### 3.2 Физикальное обследование:

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>

Проводится осмотр кожных покровов, видимых слизистых и опорно – двигательной системы. В зависимости от степени тяжести тромбоцитопатии выявляются клинические признаки геморрагического синдрома.

### 3.5 Лабораторная диагностика.

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>

#### **Основные и дополнительные лабораторные исследования:**

*Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5) Лабораторные исследования должны проводиться в каждом регионе Республики*

*Узбекистан. Лабораторные исследования должны проводиться в лабораториях, где внедрен внутренний и внешний стандарт качества. Врачи лаборанты должны иметь сертификат или иное подтверждение прохождения обучения по диагностике болезни гемофилию.*

**Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

ОАК;

Коагулограмма развернутая включая Активированное частичное тромбопластиновое

время, тромбиновое время, Фибриноген;  
Определение активности фактора Виллебранда в крови

**Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*  
0000

- ✓ ОАМ
- ✓ Ристоцетин-кофакторная активность
- ✓ Группа крови и резус фактор
- ✓ Тест генерации тромбина
- ✓ Биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, альбумин, креатинин, мочевины, АлАТ, АСаТ, глюкоза)
- ✓ ИФА на маркёры гепатитов В и С при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ✓ ИФА на маркеры ВИЧ
- ✓ ЭКГ
- ✓ УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, почек)
- ✓ Компьютерная томография;
- ✓ Магнитно-резонансная томография;
- ✓ Генетические исследования крови, мутацией гена **МУН9** мутацией гена **GATA-1**.
- ✓ Проточной цитометрией – количественной оценкой рецептора мембраны тромбоцитов  **$\alpha\Pi\beta3$** .
- ✓

**Основные (обязательные) и дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне.**

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

- общий анализ мочи (выявляются признаки гематурии: содержание эритроцитов, белка);
- группа крови и резус фактор (определяется каждый раз при госпитализации и острых кровотечениях при намерении применить трансфузионную терапию компонентами крови (свежезамороженной плазмы и криопреципитата), при хирургических вмешательствах.
- тест генерации тромбина [7] определяет индивидуальный режим подбора вида препарата, дозы, режима введения.
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛаТ, АСаТ, глюкоза);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов (при постановке диагноза и, при гемотрансфузиях согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии) [22].
- ПЦР на маркёры гепатитов В и С при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов (согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии); [22]
- ИФА на маркеры ВИЧ (раз в год и после гемотрансфузий и хирургических вмешательств согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии); [22]
- генетические исследования крови. Анализ мутаций на основе ДНК для

определения специфических мутаций.

- бактериологическое исследование биологического материала; данный вид исследования следует проводить для идентификации возбудителя инфекции.
- сывороточное железо, ферритин; выполняется с целью выявления постгеморрагической и/или иной сидеропении и назначения адекватной заместительной ферротерапии.
- определение активности фактора Виллебранда для проведения дифференциальной диагностики.

### **3.6 Инструментальная диагностика.**

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Инструментальные исследования:

- ФГДС: обнаружение источника кровотечения, признаки эзофагита, гастрита, бульбита, дуоденита (поверхностный, катаральный, эрозивный, язвенный);
- ЭКГ: для определения степени поражения миокарда;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, почек) – выявление возможных гематом, псевдоопухолей;
- Рентгенография органов грудной клетки выявление возможных гематом, псевдоопухолей;
- УЗИ суставов, мягких тканей (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона) определение органических изменений костных структур сустава и околосуставных тканей, в том числе синовиальной дистрофии, при артропатии обнаружение сужение хрящевого пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций;
- Компьютерная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона) выявление возможных гематом, гемартрозов, псевдоопухолей, синовиальной дистрофии, при артропатии обнаружение сужение хрящевого пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций;
- Магнитно-резонансная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона) выявление возможных гематом, гемартрозов, псевдоопухолей, синовиальной дистрофии, при артропатии обнаружение сужение хрящевого пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций;

МСКТ

Эхокардиография: определение возможных очагов кровопролития; Бронхоскопия: обнаружение источника кровотечения; Колоноскопия: обнаружение источника кровотечения;

Обзорный снимок органов брюшной полости и малого таза: обнаружение источника кровотечения.

Рентгенография суставов: определение органических изменений костных структур сустава, в том числе синовиальной дистрофии; при артропатии обнаружение сужение хрящевого

пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций; стадии артропатии

- 4 **Показания для консультации специалистов** (профильного специалиста суказанием цели консультации)

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Хирург: определение показаний для хирургических вмешательств; Гепатолог: диагностика и лечение вирусного гепатита;

Отоларинголог: осмотр слизистых оболочек носа, диагностика источника кровотечения, лечении воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;

Кардиолог: коррекция стойкой АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности;

Стоматолог: определение локализации кровоточащего участка слизистой, наличие подвижных зубов, инфильтрата в окружающих зуб тканях, лечение воспалительных заболеваний;

Уролог: определение патологии мочевыделительной и половой системы;

Офтальмолог: определение нарушения зрения, воспалительные заболевания и геморрагические состояния глаз и придатков;

Невропатолог: диагностика и лечение острого нарушения мозгового кровообращения, нейропатий; □ Нейрохирург: определение показаний для нейрохирургических вмешательств;

Инфекционист: подозрение на вирусные, бактериальные инфекции, лечение инфекций;

Ревматолог: подозрение на наличие системного заболевания соединительной ткани;

Дерматовенеролог: диагностика кожновенерологических заболеваний;

Онколог: диагностика солидных опухолей, дифференциальная диагностика при постановке диагноза псевдоопухолей;

Фтизиатр: диагностика туберкулеза, дифференциальная диагностика при постановке диагноза псевдоопухолей;

Нефролог: определение показаний к терапии почечной недостаточности, диагностика и лечение патологии почечного тракта;

Психолог: лечение и предупреждение психологических расстройств;

Трансфузиолог: для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;

Реаниматолог: установка центральных венозных катетеров, лечение тяжелого сепсиса, шока, других жизнеугрожающих состояний (см. понятие жизнеугрожающих кровотечений в таблице 3);

Врач ЛФК, реабилитолог: разработка индивидуальной программы реабилитации;

Ортопед: определение объема ортохирургической коррекции, участие в разработке индивидуальной программы реабилитации, объема физических нагрузок;

Сосудистые хирурги, интервенционные хирурги: определение сосудистого доступа для заместительной терапии, определение показаний для эмболизации сосудов при удалении псевдоопухолей, участие в мультидисциплинарных операционных бригадах, в том числе при ОНМК;

Акушер-гинекологи: определение тактики ведения женщины при беременности и в родах, носительницы гена гемофилии, при беременности и планировании родов ребенка предполагаемой или установленной формой гемофилии, решение вопроса о пролонгации беременности;

Челюстно – лицевые хирурги: экстракция зубов, оперативные пособия при геморрагических и инфекционных осложнениях патологии челюстно – лицевой области; Рентгенологи, специалисты лучевой диагностики: расшифровка и вторая читка рентгенограмм при остеопатологии, наличии гематом и прочих геморрагических осложнений.

- консультация аллерголога-иммунолога;
- консультация кардиолога (для выявления сопутствующих БСК);
- консультация невролога (с целью выявления сопутствующей неврологической патологии);
- консультация оториноларинголога (с целью выявления сопутствующей патологии ЛОР-органов);
- консультация гастроэнтеролога (с целью выявления сопутствующей патологии органов пищеварения).

### **3.8 Формулировка диагноза у больных с тромбоцитопатией:**

При формулировке диагноза у больного с тромбоцитопатией рекомендуется следующая последовательность: этиология, форма и степень тяжести с указанием кода по МКБ-10.

#### **Дифференциальная диагностика**

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>

Дифференциальный диагноз проводится с болезнью Виллебранда, тромбоцитопатиями/тромбоцитопениями, болезнью Стюарта-Прауэра, наследственной гипоконвертинемией и другими геморрагическими состояниями.

**Болезнь Виллебранда** вызывается количественными или качественными изменениями содержания фактора Виллебранда. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Болезнь проявляется у обоих полов.

Кровоточивость преимущественно на уровне кожи и слизистых оболочек, а у женщин в виде гиперменорреи. В отличие от гемофилии гематомы и гемартрозы возникают крайне редко. При лабораторном исследовании: протромбиновое время в норме, активированное частичное тромбопластиновое время может быть как

нормальным, так и удлиненным; длительность кровотечения - норма или удлинено, числотромбоцитов-нормальное или сниженное; активность фактора VIII - снижена или нормальная, активность фактора Виллебранда - снижена или нормальная; ристоцетин- кофакторная активность - снижена.

**Тромбоцитопатии/тромбоцитопении** характеризуются петехиально-синячковым типом кровоточивости. В анализах крови- регистрируется в разной степени выраженности снижение числа тромбоцитов, изменение морфологии тромбоцитов. В коагулограмме протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время не изменены. Длительность кровотечения нормальная или увеличенная.

**Болезнь Стюарта-Прауэра** наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. При тяжелых формах дебют заболевания в период новорожденности(кефалогематомы). Имеют место профузные желудочно-кишечные кровотечения, подкожные гематомы, длительные носовые кровотечения, метроррагии. Гемартрозы крайне редки. В коагулограмме- удлинение протромбинового времени при одновременном, хотя и менее выраженном удлинении свертывания в активированном частичном тромбопластиновом времени. Снижена активность фактора Xv плазме.

**Наследственная гипоконвертинемия** наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. Тип кровоточивости- смешанный микроциркуляторно-гематомный (кефалогематомы, желудочно-кишечные кровотечения, упорные носовые кровотечения, метроррагии). В коагулограмме имеет место изолированное удлинение свертывания плазмы в протромбиновом тесте при нормальных показателях общего времени свертывания крови, активированном частичном тромбопластиновом времени.

## Дифференциальная диагностика геморрагических диатезов

Симптомы, лаб-е показатели	Гемор. васкулит	ИТП	Тромбоцитопатии	Гемофилии	Б-ь Виллебранда
Тип кровоточивости	Васкул.- пурпурный	Микроциркуляторный	Микроциркуляторный	Гематомный	Смешанный
ОАК	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ↑СОЭ	Изолированная тромбоцитопения	N	N	N
Длительность кровотечения по Дукке	N	↑	↑	N	↑
Свертываемость	N, ↓	N	N	↑	N
АЧТВ (АПТТ)	N, ↓	N	N	↑	↑
Фактор VIII, ф. IX	N	N	N	↓	N
Ф. Виллебранда	N	N	N	N	↓

## Дифференциальная диагностика геморрагических синдромов

Форма патологии	Время кровотечения	Количество тромбоцитов	ПВ	АЧТВ	ФГ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ	удлинено	снижено	норма	норма	норма
ТРОМБОЦИТОПАТИЯ	удлинено	норма	норма	норма	норма
Болезнь ВИЛЛЕБРАНДА	удлинено	норма	норма	удлинено	норма
ГЕМОФИЛИЯ А	норма	норма	норма	удлинено	норма
Дефицит VII ф	норма	норма	удлинено	норма	норма
Дефект факторов: I, II, V, X	норма	норма	удлинено	удлинено	норма

### ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BED0%B8%D0%B8.pdf>

#### Лечение

Дети с диагнозом наследственная тромбоцитопатия наблюдаются в специализированных гематологических центрах. Данная группа больных нуждается в коррективке диеты: пища должна быть витаминизирована (витамины С, Р, А), исключаются уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов, так же рекомендуется включить в рацион арахис. Исключаются препараты, которые вызывают нарушения свойств тромбоцитов: аспирин, ненаркотические противовоспалительные препараты, дезагреганты, антикоагулянты. Проводится санация хронических очагов инфекции, лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация против гепатита А и гепатита В.

При развитии легких местных кровотечений возможна их остановка путем компрессии тампоном или салфеткой, пропитанных аминокaproновой или транексамовой кислотой.

При развитии кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов: антифибринолитические средства (транексамовая кислота), десмопрессин (DDAVP) и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (rVIIa). Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции.

Антифибринолитические препараты - транексамовая кислота, аминокaproновая кислота - ингибируют действие активатора плазмينا и плазминогена, обладают

гемостатическим действием при кровотечениях, кроме того, оказывают противоаллергический и противовоспалительный эффект за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. У пациентов с тромбоцитопатиями их чаще всего применяют в случае развития носовых, десневых кровотечений, меноррагии. Также их назначают с целью предупреждения развития кровотечений при проведении малых оперативных вмешательств и стоматологического лечения. Возможен пероральный и внутривенный метод введения. Препаратом выбора в данной группе является транексамовая кислоты. По сравнению с аминокaproновой кислотой она обладает в 8 раз большей антифибринолитической активностью. **Доза транексамовой кислоты составляет 15-25 мг/кг перорально 3-4 раза в день или 10 мг/кг внутривенно 3-4 раза в день.** Ее также можно использовать для полоскания для рта в случае десневых кровотечений – по 10 мл 5% раствора 4-6 раз в день, в случае заглатывания эквивалентная доза составляет 500 мг. **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  $\alpha$ IIb $\beta$ 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. Диспансерное наблюдение больных тромбоцитопатиями. 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, эpineфрин, коллагеном, арахидоновой кислотой, тромбоксаном - минимум 1 раз в 6 месяцев.

### 1) Немедикаментозное лечение [10] [1]:

**Режим:** общеохранительный, избегать травм.

Следует поощрять неконтактные виды спорта, такие как плавание, ходьба, гольф, бадминтон, стрельба из лука, езда на велосипеде, гребля, парусный спорт и настольный теннис.

Высоко контактные виды спорта и виды спорта со столкновениями такие как футбол, хоккей, регби, бокс и борьба, а также высокоскоростные виды спорта такие как мотокросс и катание на лыжах следует избегать, поскольку они потенциально могут нанести травмы, угрожающие жизни, если больной не находится на профилактическом лечении для такого вида активности.

Программные виды спорта следует разрешать больному, который имеет высокую приверженность к лечению, соблюдает все принципы профилактического введения препаратов факторов свертывания крови.

Целью лечения «по требованию» является остановка возникших кровоизлияний или кровотечений. Иными словами, данное лечение проводится при остро возникших геморрагических состояниях.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

### 4.2 Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения): необходимо указать уровни доказанности

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибитор фибринолиза, антифибринолитики	Транексамовая кислота	10-15 мг/кг массы тела внутривенно	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/t_ranexam_24038">https://www.vidal.ru/drugs/t_ranexam_24038</a>

	Аминокапроновая кислота	100 мг/кг внутривенно	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/aminocaproic_acid__18642">https://www.vidal.ru/drugs/aminocaproic_acid__18642</a>
Гемостатики	Этамзилат	внутривенно (медленно) или внутримышечно. Оптимальная суточная доза составляет 10–20 мг/кг массы тела,	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/etamsylate_42126">https://www.vidal.ru/drugs/etamsylate_42126</a>
Препарат для регидратации и для парентерального применения	Натрий хлорид	0,9% NaCl (изотонического раствора) (примерно 5-10 мл/кг в первые 5-10 мин для взрослых и 10 мл/кг для детей).	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/sodium_chlorid_31235">https://www.vidal.ru/drugs/sodium_chlorid_31235</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf">https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf</a>
Препарат фактора VII свертывания крови Гемостатическое средство	Рекомбинантный активированный фактор свертываемости крови VII (rFVIIa)	Стартовая доза составляет 90 мкг/кг с повторным введением каждые 2-3 часа до момента остановки кровотечения	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/factor_vii_coagulation_factor_vii_6083">https://www.vidal.ru/drugs/factor_vii_coagulation_factor_vii_6083</a>
Аналог вазопрессина Средство лечения несахарного диабета	Десмопрессин	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).	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/desmopressin_43997">https://www.vidal.ru/drugs/desmopressin_43997</a>
Глюкокортикостероид	Дексаметазон	8-32 мг внутривенно	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/dexamethasone_3484">https://www.vidal.ru/drugs/dexamethasone_3484</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf">https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf</a>

Антисептики	хлоргексидин 0,05; этанол раствор 70, 90 %; повидон – йод; перекись во дородарствор 3 %; йод раствор спиртовой 5 %.	– раствор для наружного применения	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/chlorhexidine__21450">https://www.vidal.ru/drugs/chlorhexidine__21450</a>
-------------	---	------------------------------------	---

\*Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация  
В данном протоколе представлены не все исчерпывающие лекарственные средства, так как при наличии патологии сопутствующей, например, инфекционных осложнений назначаются те препараты, которые указаны в соответствующих рекомендациях.

По

усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

## 2) Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

Малоинвазивные хирургические вмешательства, включая стоматологические (удаление 1-2 зубов) могут осуществляться амбулаторно после консультации врача-гематолога, указывающего регламент заместительной терапии. (уровень доказательности C) в соответствии с настоящим протоколом (раздел «лечение по требованию».

До проведения любого хирургического вмешательства и через 2-3 месяца после него необходимо проведение лабораторного исследования на ингибитор к фактору свертывания.

### Особенности сосудистого доступа.

С венами больного нужно обращаться с особой осторожностью. Поэтому рекомендуется использовать иглы-бабочки размером 23G или 25G. [1] После прокола вены нужно удерживать ее под давлением в течение 3-5 минут [2]

По возможности следует избегать устройств катетеризации вены, но они могут потребоваться для некоторых детей. [2]

**Избегать внутримышечных и подкожных инъекций, за исключением тех случаев, когда данный вид введения рекомендован гематологом (например, при вакцинации пациента, или лечения вирусного гепатита при параллельном профилактическом введении заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови).**

Для лечения средних / умеренных кровотечений можно использовать терапию в домашних условиях.

**Больным и лечащим врачам необходимо избегать лекарств, которые влияют на функцию тромбоцитов, особенно ацетилсалициловая кислота (ASA - аспирин) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), за исключением определенных ингибиторов ЦОГ-2. Парацетамол /ацетаминофен являются безопасной альтернативой для обезболивания.**

достижение индикаторов эффективности терапии.

## **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УЧЕТОМ ВИДОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:**

### **1) Показания для плановой госпитализации:**

Плановая госпитализация осуществляется преимущественно в отделения гематологии.

Допускается госпитализация пациента для получения плановой помощи в профильное отделение по преобладающей симптоматике, согласовывается с гематологом.

Преимущество для госпитализации должно оставаться за многопрофильным стационаром с наличием мультидисциплинарной бригадой хирургов, наличием штатного гематолога с опытом оказания пособия при хирургических вмешательствах больным с тромбоцитопатией, возможности провести лабораторную диагностику. Обеспечение гемостатиков крови плановых операций производится в соответствии с нормативным регулированием в области лекарственного обеспечения в Республике Узбекистан. Допускается использование препаратов факторов свертывания крови, которыми обеспечиваются пациенты за счет целевых текущих трансфертов (по аналогии с больными сахарным диабетом), так как в данном случае расчет заместительной терапии производится на год.

### **2) Показания для экстренной госпитализации: [2]**

Кровоизлияния в жизненно важные органы (травмы головы, кровоизлияния в головной и спинной мозг, травмы в области спины, шеи, желудочно-кишечные кровотечения, забрюшинные гематомы, массивная гематурия, острая хирургическая патология: острый аппендицит, прободная язва, перитонит, разрыв селезенки и др.).

Госпитализация осуществляется преимущественно в гематологические отделения и/или в профильные отделения организаций здравоохранения в зависимости от наличия преобладающей симптоматики (хирургия, урология, неврология, нейрохирургия, травматология, ОРИТ и пр.), имеющих возможность консультации гематолога, проведения заместительной терапии и необходимых исследований.

При отсутствии необходимости в проведении хирургического вмешательства всегда показана госпитализация в гематологическое отделение. Наличие нарушений витальных функций, признаков шока является показанием для госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Следует помнить, что при наличии у пациента жизнеугрожающих кровотечений (гематомезис - рвота «кофейной гущей», мелена, признаки ОНМК, легочное кровотечение и пр.) (см понятие жизнеугрожающих кровотечений в таблице 3) и информации о том, что он болен тромбоцитопатией (со слов родственников, пациента) необходимо как можно скорее ввести внутривенно гемостатики (транексамовая кислота) или тромбоконцентрат. Дозировку и правила введения определить в соответствии с инструкцией к лекарственному средству. Госпитализировать при этом нужно в ближайший стационар, вызвав гематолога на экстренную консультацию. Не допускается длительная транспортировка пациента с тромбоцитопатией или подозрением на нее при наличии жизнеугрожающих кровотечений. После стабилизации состояния допускается перевод в специализированный стационар.

При отсутствии в стационаре и на руках у пациента препаратов фактора свертывания крови и наличии жизнеугрожающих кровотечений необходимо незамедлительно начать переливание тромбоконцентрата (с согласования регионального гематолога).

При наличии острых кровотечений помощь нужно оказать в течение 2 часов от момента развития кровотечения. [1]

### ***Тактика лечения на стационарном уровне:***

#### **Принципы оказания экстренной помощи при возникновении кровотечения**

1) Первичный осмотр пациента проводится врачом скорой медицинской помощи, амбулаторной организации, врачом приемного отделения стационарной организации, гематологом или врачом любой другой организации, в которую обратился пациент при возникновении кровотечения.

2) Осмотр пациента с тромбоцитопатией должен проводиться в ближайшей организации здравоохранения незамедлительно с целью раннего назначения заместительной терапии факторами свертывания крови и решения вопроса о госпитализации пациента.

3) При установлении факта кровотечения, незамедлительно (не позднее 2х часов с момента возникновения кровотечения) назначается гемостатической терапии. Внутривенное введение препаратов осуществляется медицинскими работниками, специалистами скорой помощи, а в домашних условиях самим пациентом или иными лицами после обучения больного и его родителей (законных представителей). Для экстренной остановки кровотечения допускается применение препаратов факторов свертывания крови, находящихся у пациента в рамках профилактического лечения. Если есть сомнение лечить или не лечить, то нужно лечить. (уровень доказательности D).

4) Незамедлительно необходимо в экстренном порядке решить вопрос о госпитализации пациента в профильное отделение (гематология или отделение с учетом специфики геморрагического синдрома (нейрохирургия, челюстно-лицевая хирургия, хирургия, травматология, урология и пр.) в случае кровоизлияния в центральную нервную систему, желудочно-кишечное кровотечение, обширной гематомы, кровоизлияния в области головы, шеи, подвздошно-поясничную область, стойкой гематурии. Если госпитализация в профильное отделение затруднена, нужно госпитализировать пациента в ближайшую медицинскую организацию и вызывать профильных специалистов и гематологов по принципу «вызов на себя».

5) Все инвазивные методы исследования, включая эндоскопические и инструментальные методы диагностики проводятся только под контролем

6) Не допускается прием дезагрегантов и препаратов, влияющих на гемостаз без согласования с гематологом.

2) Немедикаментозное лечение см. аналогичный раздел на амбулаторном уровне.

#### **3) Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне [14]:**

В стационаре больному, госпитализированному по поводу острого кровотечения основная тактика основана на купировании геморрагического синдрома, при наличии показаний к хирургическому вмешательству при остро возникших состояниях проводится коррекция гемостаза согласно таблице 11.

При плановой госпитализации целью терапии является проведение оперативного вмешательства или коррекции иных патологий и состояний, развившихся у пациентов с диагнозом гемофилии, требуется использование дополнительных протоколов диагностики и лечения данных диагнозов с поправкой на принципы ведения больных с гемофилией.

### **Вакцинация**

Пациенты с тромбоцитопатией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается

оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутривенным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае заместительную терапию проводят накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Объем лабораторной диагностики на амбулаторном уровне описан в соответствующем разделе настоящего протокола.

Терапевты и/или врачи ВОП осматривают пациента по поводу обращений, направляют согласно рекомендациям гематолога на госпитализацию или

диспансеризацию. Самостоятельно не определяют индивидуальную программу лечения пациента, а только следуют указаниям гематологов и контролируют эффективность своих действий.

## **7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

- 1) У авторов протоколов отсутствует конфликт интересов;
- 2) данные экспертов (специалистов республики и зарубежных стран) Обзоры мета-анализов, рандомизированных проспективных контролируемых перекрестных клинических исследований.
  - Обзоры опубликованных исследований случай-контроль или когортных исследований.
  - Систематические обзоры с таблицами доказательств.;
- 4) Пересмотр протокола рекомендован через 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности);

**IV. Хирургическое вмешательство** должно проводиться обосновано, учитывая имеющееся осложнение с учетом польза/риск жизни пациента.

**V. Дальнейшее ведение** проводится на стационарном или на амбулаторном уровне многопрофильной клинике по месту жительства.

## **VI. Индикаторы эффективности паллиативного лечения.**

- устранение жизнеугрожающего кровотечения;
- устранение осложнений;
- возвращение пациента в социальную среду;

4) **список использованной литературы** (необходимы ссылки на перечисленные источники в тексте протокола). \*Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств\* допускается в следующих случаях:

- включение – должно иметь своё обоснование, то есть – препарат имеет высокий уровень доказанности использования в лечении данной патологии (опишите какой);
- препарат эффективнее в сравнении существующего препарата из списка в лечении данной болезни.

\* - данные препараты помечаются (\*) в тексте клинического протокола и указывается информация об отсутствии регистрации лекарственного препарата в Республики Узбекистан, а для орфанных препаратов обозначается статус орфанного.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО  
НОЗОЛОГИИ «ТРОМБОЦИТОПАТИИ (БОЛЕЗНЬ  
ГЛАНЦМАНА И ДРУГИЕ) »**

## 2. Вводная часть

### 3. Код(ы) МКБ-10:

<u>Код</u>	<u>Название</u>
D69.1	Качественные дефекты тромбоцитов. Синдром Бернара-Сулье. Болезнь Гланцмана. Тромбоастения
<u>Скачать (ссылка с МКБ)</u>	<a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1456">https://mkb-10.com/index.php?pid=1456</a>

**2.Дата разработки и пересмотра протокола:** 2024 год, дата пересмотра 2026 г. или по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

#### **Категория пациентов**

Больные, дети и взрослые, с подозрением на тромбоцитопатию.

#### **Целевая группа протокола**

21. врач-гематолог;
22. врач-трансфузиолог;
23. врач общей практики;
24. врач-педиатр;
25. врач-терапевт;
26. врач-стоматолог;
27. врач скорой медицинской помощи;
28. врач-уролог;
29. врач-нейрохирурги;
30. врач-травматолог-ортопед;
31. врач-сосудистый хирург;
32. врач-акушер-гинеколог;
33. врач-аллерголог-иммунолог;
34. врач-анестезиолог-реаниматолог;
35. врач-генетик;
36. врач-дерматовенеролог;
37. врач-хирург;
38. врач-неонатолог;
39. врач-оториноларинголог;
40. врач-пластический хирург;

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

#### 4.0 ВВЕДЕНИЕ

**Тромбоцитопатия** - нарушение системы гемостаза, в основе которого лежат качественный дефект и дисфункция тромбоцитов.

Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и повышения качества жизни являются:

- Предотвращение кровотечений;
- Лечение осложнений после терапии, включая:  
Вирусную(ые) инфекцию(и), передаваемую(ые) через производные крови и требующую(ие) длительного лечения.  
Эти цели терапии лучше всего достигаются бригадой специалистов здравоохранения, которые обеспечивают комплексное медицинское обслуживание.

### **Определение**

Тромбоцитопатии (ТП) – группа геморрагических заболеваний, возникающих характеризующаяся нарушением функции тромбоцитов при их нормальном, несколько сниженном(>70x10/л) или повышенном количестве.

Тромбоцитопатии представляют собой обширную группу заболеваний, возникающих в результате качественной неполноценности и нарушения функции кровяных пластинок - тромбоцитов. Данная патология является довольно распространенной. Именно с ней связано большинство кровоизлияний, менструальных кровотечений неясного происхождения, десневых и носовых кровотечений, продолжительных подтеканий крови после удаления зубов, при порезах. Такая кровоточивость при сниженном или нормальном содержании тромбоцитов в крови и малоизмененной коагулограмме всегда должна наводить врача на мысль о качественной неполноценности кровяных пластинок.

Среди наследственных геморрагических диатезов регистрируемые тромбоцитопатии занимают по частоте первое место - 36% от общего числа больных. При активном выявлении легких форм заболеваний такой природы этот показатель доходит до 60-65%.

Помимо наследственных форм, часто встречаются всевозможные вторичные нарушения функции тромбоцитов, обусловленные гемобластозами, болезнями печени и почек, токсическими и лекарственными воздействиями, массивными переливаниями крови, ДВС-синдромом, активизацией фибринолиза и многими другими причинами.

Распознавание и дифференцировка тромбоцитопатии базируются на комплексном исследовании гемостаза, функций кровяных пластинок, оценке содержания в них и реакции освобождения тромбоцитарных факторов и гранул, определении числа, размера, морфологии и ряда других свойств этих клеток, а также мегакариоцитов.

**Профилактические мероприятия** — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

- **Первичная профилактика** Проводить профилактику ОРВИ у детей, повышать иммунитет
- Ограничить двигательную активность ребенка, противопоказаны игры на улице, занятия спортом

- Исключить из рациона блюда с содержанием уксусов (майонез, любые маринады, овощные консервы)
- Пища должна быть богата витаминами С, Р, А
- Исключить употребление аспирина и антикоагулянтов
- По возможности не менять климат
- Проходить регулярные профилактические осмотры для выявления хронических очагов инфекции.

Пациентам с уже развившимся заболеванием требуется диспансерное наблюдение гематолога, систематическое обследование и длительная поддерживающая терапия.

С момента диагностики тромбоцитопатии осуществляется практически постоянно врачом-педиатром по месту жительства, а также специалистом-гематологом при наличии в регионе соответствующей службы, хотя, к последнему следует обращаться по показаниям, при ухудшении состояния. Рекомендуется: - исключить из использования средства, нарушающие свойства тромбоцитов: салицилаты, курантил, папаверин, эуфиллин, индометацин, бруфен, карбенициллин, нитрофураны, УВЧ, тепловые процедуры; - не назначать банки на грудную клетку; - обязательно санировать все очаги инфекции: оперативная санация проводится только в стационаре с предварительной подготовкой в течение 10—14 дней (см. лечение), непосредственным введением перед операцией дицинона, а также, по показаниям—гемостатической терапией после операции. При болезни Виллебранда показано назначение антигемофильной плазмы; - осмотр ЛОР-врача, стоматолога 1 раз в 3—4 месяца; - проф. прививки следует проводить при отсутствии проявлений кровоточивости в течение последних 2 месяцев, под защитой препаратами кальция, десенсибилизирующими средствами, фитотерапией, начиная за 2—3 дня до прививки и далее в течение 7—10 дней; - контроль за количеством тромбоцитов в крови после перенесенных заболеваний и профпрививок;

с момента диагностики тромбоцитопатии осуществляется практически постоянно врачом-педиатром по месту жительства, а также специалистом-гематологом при наличии в регионе соответствующей службы, хотя, к последнему следует обращаться по показаниям, при

ухудшении состояния. Рекомендуется: - исключить из использования средства, нарушающие свойства тромбоцитов: салицилаты, курантил, папаверин, эуфиллин, индометацин, бруфен, карбенициллин, нитрофураны, УВЧ, тепловые процедуры; - не назначать банки на грудную клетку; - обязательно санировать все очаги инфекции: оперативная санация проводится только в стационаре с предварительной подготовкой в течение 10—14 дней (см. лечение), непосредственным введением перед операцией дигидрата, а также, по показаниям— гемостатической терапией после операции. При болезни Виллебранда показано назначение антигемофильной плазмы; - осмотр ЛОР-врача, стоматолога 1 раз в 3—4 месяца; - проф. прививки следует проводить при отсутствии проявлений кровоточивости в течение последних 2 месяцев, под защитой препаратами кальция, десенсибилизирующими средствами, фитотерапией, начиная за 2—3 дня до прививки и далее в течение 7—10 дней; - контроль за количеством тромбоцитов в крови после перенесенных заболеваний и профпрививок; 13 - освобождение от уроков физкультуры показано только в периоде обострений. Противопоказаны «контактные» виды спорта: бокс, борьба; - проведение эндоскопических исследований в случае необходимости, проводится в периоде вне обострения с осторожностью, под защитой гемостатическими средствами. При соблюдении всех рекомендаций, как правило, удается избежать тяжелых обострений. С возрастом проявления кровоточивости у большинства больных тромбоцитопатиями становятся менее выраженными. Исключение составляют девочки пубертатного возраста: наличие маточных кровотечений требует иногда длительного лечения совместно участковым врачом и детским гинекологом. Прогноз для жизни — благоприятный.

#### **Специальных методов реабилитации при Тромбоцитопатии не существует.**

Реабилитация при возникновении осложнений течения заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий. Рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить избыточную инсоляцию и тепловые физиотерапевтические процедуры. Рекомендуется наблюдение гематолога: профилактические осмотры и контроль за анализами крови ежегодно.

Частота наблюдения больных ТП после завершения лечения не регламентирована. В течение первого года после завершения лечения больной должен наблюдаться у гематолога не реже 1 раза в 3 месяца. Далее частота наблюдения устанавливается гематологом индивидуально, в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна быть реже 1 раза в год. При диспансерном наблюдении кроме осмотра больного и сбора анамнеза и жалоб необходимо выполнять общий анализ крови с исследованием гемостаза. Остальные методы обследования могут применяться на усмотрение гематолога при наличии показаний.

Следует учесть, что у больного могут быть необычные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

***10. Организационные аспекты протокола:***

- 1) конфликт интересов отсутствует;
- 1) Механизм обновления КИ предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РУз на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО  
НОЗОЛОГИИ «ТРОМБОЦИТОПАТИИ БОЛЕЗНЬ  
ГЛАНЦМАНА И ДРУГИЕ»**

#### 4. Вводная часть

#### 5. Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
D69.1	Качественные дефекты тромбоцитов. Синдром Бернара-Сулье. Болезнь Гланцмана. Тромбоастения
<u>Скачать (ссылка с МКБ)</u>	<a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1456">https://mkb-10.com/index.php?pid=1456</a>

#### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

#### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

#### Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное

	методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>В</b>	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
<b>С</b>	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

## 5.0 ВВЕДЕНИЕ

**Тромбоцитопатия** - нарушение системы гемостаза, в основе которого лежат качественный дефект и дисфункция тромбоцитов.

Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и повышения качества жизни являются:

- Предотвращение кровотечений;
- Лечение осложнений после терапии, включая: Вирусную(ые) инфекцию(и), передаваемую(ые) через производные крови и требующую(ие) длительного лечения. Эти цели терапии лучше всего достигаются бригадой специалистов здравоохранения, которые обеспечивают комплексное медицинское обслуживание.

### Определение

Тромбоцитопатии (ТП) – группа геморрагических заболеваний, возникающих характеризующаяся нарушением функции тромбоцитов при их нормальном, несколько сниженном(>70x10<sup>9</sup>/л) или повышенном количестве.

### **5.1 Этиология и патогенез исходят из классификации тромбоцитопатий**

Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Kiesewetter H, Salama A, von Tempelhoff GF. Pre-operative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept. *Hämo-staseologie*. 2017;27:177–84. [PubMed] <https://nodgo.org/sites/default/files/24%20%28%D0%93%29%D0%A2%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>. *Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview*.

### **5.2 Классификация тромбоцитопатий**

Scharf RE. Acquired platelet function disorders: pathogenesis, classification, frequency, diagnosis, clinical management. *Hämostaseologie*. 2018;28:299–311. [PubMed] [Google Scholar]

- Наследственные тромбоцитопатии
- Приобретённые тромбоцитопатии

#### ***A. Наследственные формы тромбоцитопатий***

Основные патогенетические группы:

1. Связанные с мембранными аномалиями (синдром Бернара-Сулье, Скотт синдром, псевдобольница 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-Данлоса 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 aII<sup>р3</sup>, фибриногена)
  3. Нарушение высвобождения и дефицит гранул
    - Дефицит пула хранения альфа-гранул (синдром серых тромбоцитов, APC-синдром, Квебекский тромбоцитарный синдром, синдром Пари-Труссо) бета-гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаси, ТАР-синдром) а- и 5-гранул (дефицит плотных и а-гранул)
  4. Нарушение формирования и дефицит сигнальных путей
    - Дефекты рецепторов агонистов: тромбоксана A<sub>2</sub>, коллагена, АДФ, эпинефрина • Дефект активации G-протеина: дефицит Gαq, аномалия Gαs, дефицит Gαi1
    - 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 β - 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 тромбоцитопенией

1. Малые размеры тромбоцитов - синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения.
2. Нормальные размеры - врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, ТАРсиндром, 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, APC-синдром, группа синдромов МУН9, 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 реополиглокина.
12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

### **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 реополиглокина.
12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

### **Клиническая картина:**

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>

Клиническая картина зависит от качественных и количественных дефектов тромбоцитов – тяжесть геморрагического синдрома может значительно варьироваться. При легкой кровоточивости может отмечаться склонность к синяковости при малых и незначительных травмах, на месте сдавливания резинкой; периодические необильные носовые кровотечения,

семейные длительные менструации у женщин и др. В случае развития массивного геморрагического синдрома могут развиваться кровопотери, угрожающие жизни ребенка.

### **3.3 Диагностика тромбоцитопатий:**

- 4 Диагностика тромбоцитопатий имеет свои сложности. Очень часто тромбоцитопатии маскируются носовыми кровотечениями, меноррагиями и другими кровотечениями слизистых. Поэтому при наличии в анамнезе кровотечений по микроциркуляторному типу необходимо проводить подробный сбор анамнеза и соответствующие диагностические исследования (схема 1). Первым звеном диагностики является подробный сбор анамнеза больного. Обязательным является составление родословной с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников. Важными вопросами являются: первый эпизод кровотечения, наличие кровотечения при прорезывании/смене или экстракции зубов; проводилась ли тонзилэктомия, были ли осложнения в виде длительного кровотечения; кровоточивость десен при чистке зубов; наличие носовых кровотечений, если да, то когда появляются/частота/длительность; объем менструации у девочек пубертатного возраста; проводились ли оперативные вмешательства, были ли геморрагические осложнения? При наличии клинических признаков тромбоцитопатий вторым звеном диагностики является **общий анализ крови и подсчет тромбоцитов в ручном режиме в мазке**. При тромбоцитопатиях общий анализ крови может не иметь отклонений от нормы. Однако, при изменении размеров тромбоцитов автоматический анализатор может не зафиксировать фактическое их количество, поэтому важно проводить подсчет в ручном режиме с последующей окраской мазков крови по Романовскому-Гимзе. Морфологический анализ тромбоцитов позволит получить дополнительную информацию касательно количества и размеров тромбоцитов, наличия их конгломератов и другие особенности: отсутствие альфа-гранул и общая серая окраска тромбоцитов указывает на болезнь серых тромбоцитов, при включениях в лейкоциты – болезни, обусловленные мутацией гена **МУН9**, аномалии морфологии эритроцитов могут свидетельствовать о болезнях, связанных с мутацией гена **ГАТА-1**. При обнаружении в мазке конгломератов тромбоцитов необходимо провести дифференциальную диагностику с дефектом забора крови. **Псевдотромбоцитопения** может быть следствием склеивания тромбоцитов в пробирке с ЭДТА. Это легко подтвердить, если сделать повторный забор крови в пробирку с цитратом. Исследование функциональных нарушений тромбоцитов. Несмотря на то, что на сегодняшний день было проведено относительно небольшое количество сравнительных исследований агрегации тромбоцитов у взрослых и детей, на основании имеющихся данных мы можем сделать вывод, что различия в агрегации имеется только у детей до 1го года жизни.
- 5 Дети с 1го года и до 18 лет не имеют специфических возрастных норм как внутри группы, так в сравнении со взрослыми. **Скрининговыми тестами, указывающими на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, являются удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви) и PFA-100 (автоматический анализатор функции тромбоцитов).**
- 6 **Диагностика болезни Виллебранда.** На начальном этапе диагностики, в случае отсутствия специфической картины заболевания и семейного анамнеза, достаточно сложно верифицировать болезнь Виллебранда и наследственную тромбоцитопатию. С целью исключения болезни Виллебранда необходимо провести исследования фактора Виллебранда (vWF) – качественную и количественную оценку (кофакторная активность (vWF:RCo), антиген (vWF:Ag), анализ мультимеров фактора Виллебранда). Кроме того, болезнь Виллебранда типа 2В должна рассматриваться как возможный диагноз у пациентов с тромбоцитопенией. Однако диагноз болезни Виллебранда не исключает наличие тромбоцитопатии. По литературным данным 11,5% болезни Виллебранда имеет сочетанное течение с псевдобользнью Виллебранда. Оценка функции тромбоцитов. «Золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов был признан метод

- оптической агрегометрии (light transmission aggregometry – LTA).
- 7 Метод основан на оценке фотометром светопропускающей способности (% агрегации) цитратной богатой тромбоцитами плазмы при добавлении в нее агониста агрегации (АДФ, эпинефрин, коллаген, арахидоновая кислота, тромбоксан).
  - 8 Агглютинация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, который активирует связывание vWF с GpIb-IX-V, также измеряется с помощью LTA. В идеале, для подтверждения нарушения агрегации тромбоцитов исследование должно быть проведено, как минимум, один раз. Кроме того, при проведении оценки функциональной активности тромбоцитов необходимо собрать подробный анамнез о приеме медикаментозных и гомеопатических препаратах, которые могут влиять на результаты анализов. На сегодняшний день у ряда тромбоцитопатий существует специфическая картина нарушения агрегаций, которая помогает врачу поставить соответствующий диагноз (табл.1).
  - 9 Изолированное повышение агрегации под действием низких концентраций ристоцетина (0,5 мг/мл) является показателем наличия болезни Виллебранда тип 2В или псевдоболести Виллебранда. Это может сопровождаться наличием тромбоцитопении и присутствием слипшихся тромбоцитов в мазке. С целью дифференциации этих двух заболеваний необходимо провести дополнительные исследования мультимеров фактора Виллебранда, проведение генетического анализа. В случае псевдоболести Виллебранда у пациента будут полностью отсутствовать высокомолекулярные мультимеры vWF, а также будет обнаружена мутация в гене GpIba, расположенном на хромосоме 17.
  - 10 **Отсутствие ответа агрегации ко всем агонистам при сохранении нормального ответа с ристоцетином указывает на тромбастению Гланцмана.**
  - 11 Этот диагноз может быть подтвержден проточной цитометрией – количественной оценкой рецептора мембраны тромбоцитов  $\alpha IIb\beta 3$ . Различают два типа тромбастении Гланцмана:
  - 12 при I типе нарушено взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном и накопление его в агрегатах, при II типе данные нарушения отсутствуют.
  - 13 Значительно пониженный ответ на все концентрации АДФ указывает на наличие дефекта АДФ-рецепторов P2Y12. С целью верификации нарушения мембранных рецепторов необходимо провести генетический анализ генов ITGA2B, ATGB3 для тромбастении Гланцмана и P2RY12 для дефекта АДФ-рецепторов P2Y12. Понижение второй волны агрегации под действием АДФ и эпинефрина и понижение агрегации с коллагеном может указывать на дефицит пула хранения.
  - 14 С целью подтверждения дефицита плотных гранул необходимо провести электронную микроскопию мазка или цитометрический анализ. На сегодняшний день существует незначительный набор генетических маркеров для данной нозологии. С помощью генетического анализа можно верифицировать болезнь Германского-Пудлака и синдром Чедиака-Хигаси.
  - 15 **Диагностика тромбоцитопении.** В случае наличия у пациента в общем анализе крови тромбоцитопении, необходимо оценить размер тромбоцитов (Схема 1). Данная классификация основывается на оценке MPV (mean platelet volume) — среднее значение объема измеренных тромбоцитов, которое измеряется современными гематологическими анализаторами (распределение тромбоцитов по объему). Кроме того, размер тромбоцитов подтверждается при исследовании морфологии тромбоцитов в мазке. Выделяют макро-, нормо- и микротромбоцитопению. Анамнез заболевания позволяет дифференцировать приобретенный и наследственный характер тромбоцитопении.
  - 16 У детей тромбоцитопении чаще являются приобретенными. Дебют заболевания, семейный анамнез, результаты предыдущих анализов крови также позволяют определить характер возникновения тромбоцитопении. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний имеет значимую роль в постановке диагноза: скелетные аномалии (ТАР-синдром),

иммунодефицит (синдром Вискотта-Олдрича), болезни почек и потеря слуха (болезни, обусловленные мутацией гена MYH9). Многие тромбоцитопении ассоциированы с нарушением функций тромбоцитов. **Микротромбоцитопения и нарушение агрегации тромбоцитов указывает на наличие качественного или количественного дефекта специфического белка WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein).** Для классической формы синдрома Вискотта-Олдрича (СВО) характерен комплекс нарушений, в который входят повышенная кровоточивость, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, а также кожная экзема.

Существует более лёгкая форма течения заболевания - X-сцепленная тромбоцитопения. Заболевание характеризуется отсутствием выраженных признаков иммунодефицита и экземы. С целью верификации диагноза данной группе больных необходимо проводить пункцию костного мозга и анализ миелограммы. В миелограмме при СВО отмечается нормальное количество неизмененных мегакариоцитов. Иммунологические дефекты у больных СВО являются результатом нарушения гомеостаза лимфоцитов, который проявляется в резком снижении пропорции Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. При исследовании функциональных нарушений тромбоцитов у больных с СВО обнаруживается повышенная экспрессия фосфатидилсерина и образование микрочастиц в ответ на стимул. Вероятным механизмом развития тромбоцитопении является повышенное удаление тромбоцитов, экспрессирующих фосфатидилсерин, макрофагами селезенки. Для подтверждения диагноза СВО и X-сцепленной тромбоцитопении необходимо провести анализ экспрессии белка и определение мутации гена WASP. Нормоцитарная тромбоцитопения чаще всего ассоциирована с наследственным дефектом мегакариопоэза. Диагностика данной группы больных обязана включать в себя анализ пункции костного мозга для исключения приобретенных причин развития тромбоцитопении (например, инфильтрацию костного мозга), с целью количественного и качественного анализа мегакариоцитарного ростка, а также - наличия аномалий других ростков костного мозга. Тромбоцитопатия у новорожденных является относительно частым явлением и чаще всего связана с пренатальными или перинатальными факторами. Редкие наследственные заболевания, такие как врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения (СAMP), TAP-синдром и амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом (ATRUS), характеризуются наличием тяжелой тромбоцитопенией с первых дней, которая сохраняется и после окончания неонатального периода. У данной группы больных наблюдается изолированное поражение мегакариоцитарного ростка костного мозга и повышенное количество тромбопоэтина в плазме. Наличие скелетных аномалий позволяет дифференцировать TAP-синдром и амегакариоцитарную тромбоцитопению с врожденным радиоульнарным синостозом. Для верификации врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении необходимо провести анализ мутаций с-Mpl - гена, кодирующий рецептор тромбопоэтина. Макротромбоцитопения у детей чаще имеет приобретенный характер. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является основной причиной развития геморрагического синдрома у детей в результате деструкция тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам. У большинства таких больных эпизоды кровотечения носят острый характер. Кроме того, приобретенная тромбоцитопения может быть обусловлена приемом лекарственных средств, инфекционными процессами, воспалением. Однако в случае, если у детей с диагнозом ИТП тромбоцитопения оказывается рефрактерной к проводимой терапии и/или если в семье есть тромбоцитопения в анамнезе - необходимо заподозрить наличие наследственной тромбоцитопении. В случае наличия хронической тромбоцитопении и крупных тромбоцитов в мазке в первую очередь необходимо обследовать на наличие болезни Виллебранда тип 2В, особенно если обнаруживаются склеенные между собой тромбоциты (псевдобользнь Виллебранда). Исследование фактора Виллебранда и агрегации тромбоцитов поможет установить этот диагноз (см. выше). Пониженное соотношение vWF:RCo/vWF:Ag, изолированная агглютинация тромбоцитов с низкой концентрацией ристоцетина указывает на наличие болезни Виллебранда тип 2В или псевдобользнь Виллебранда. Наличие в гранулоцитах

## Лечение

Дети с диагнозом наследственная тромбоцитопатия наблюдаются в специализированных гематологических центрах. Данная группа больных нуждается в коррективке диеты: пища должна быть витаминизирована (витамины С, Р, А), исключаются уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием

салицилатов, так же рекомендуется включить в рацион арахис. Исключаются препараты, которые вызывают нарушения свойств тромбоцитов: аспирин, ненаркотические противовоспалительные препараты, дезагреганты, антикоагулянты. Проводится санация хронических очагов инфекции, лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация против гепатита А и гепатита В.

При развитии легких местных кровотечений возможна их остановка путем компрессии тампоном или салфеткой, пропитанных аминокапроновой или транексамовой кислотой.

При развитии кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов: антифибринолитические средства (транексамовая кислота), десмопрессин (DDAVP) и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (rVIIa). Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции.

Антифибринолитические препараты - транексамовая кислота, аминокапроновая кислота - ингибируют действие активатора плазмينا и плазминогена, обладают гемостатическим действием при кровотечениях, кроме того, оказывают противоаллергический и противовоспалительный эффект за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. У пациентов с тромбоцитопатиями их чаще всего применяют в случае развития носовых, десневых кровотечений, меноррагии. Также их назначают с целью предупреждения развития кровотечений при проведении малых оперативных вмешательств и стоматологического лечения. Возможен пероральный и внутривенный метод введения. Препаратом выбора в данной группе является транексамовая кислоты. По сравнению с аминокапроновой кислотой она обладает в 8 раз большей антифибринолитической активностью. **Доза транексамовой кислоты составляет 15-25 мг/кг перорально 3-4 раза в день или 10 мг/кг внутривенно 3-4 раза в день.** Ее также можно использовать для полоскания для рта в случае десневых кровотечений – по 10 мл 5% раствора 4-6 раз в день, в случае заглатывания эквивалентная доза составляет 500 мг. **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  $\alpha$ IIb $\beta$ 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. Диспансерное наблюдение больных тромбоцитопатиями. 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.

#### **1) Немедикаментозное лечение [10] [1]:**

**Режим:** общеохранительный, избегать травм.

Следует поощрять неконтактные виды спорта, такие как плавание, ходьба, гольф, бадминтон, стрельба из лука, езда на велосипеде, гребля, парусный спорт и настольный теннис.

Высоко контактные виды спорта и виды спорта со столкновениями такие как футбол, хоккей, регби, бокс и борьба, а также высокоскоростные виды спорта такие как мотокросс и катание на лыжах следует избегать, поскольку они потенциально могут нанести травмы, угрожающие жизни, если больной не находится на профилактическом лечении для такого вида активности.

Программные виды спорта следует разрешать больному, который имеет высокую приверженность к лечению, соблюдает все принципы профилактического введения препаратов факторов свертывания крови.

Целью лечения «по требованию» является остановка возникших кровоизлияний или кровотечений. Иными словами, данное лечение проводится при остро возникших

геморрагических состояниях.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

#### 4.2 Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения): необходимо указать уровни доказанности

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибитор фибринолиза, антифибринолитики	Транексамовая кислота Аминокапроновая кислота	10-15 мг/кг массы тела внутривенно  100 мг/кг внутривенно	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/ranexam_24038">https://www.vidal.ru/drugs/ranexam_24038</a>  <a href="https://www.vidal.ru/drugs/aminocaproic_acid__18642">https://www.vidal.ru/drugs/aminocaproic_acid__18642</a>
Гемостатики	Этамзилат	внутривенно (медленно) или внутримышечно. Оптимальная суточная доза составляет 10–20 мг/кг массы тела,	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/etamsylate_42126">https://www.vidal.ru/drugs/etamsylate_42126</a>
Препарат для регидратации и для парентерального применения	Натрий хлорид	0,9% NaCl (изотонического раствора) (примерно 5-10 мл/кг в первые 5-10 мин для взрослых и 10 мл/кг для детей).	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/sodium_chlorid_31235">https://www.vidal.ru/drugs/sodium_chlorid_31235</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf">https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf</a>
Препарат фактора VII свертывания крови Гемостатическое средство	Рекомбинантный активированный фактор свертываемости крови VII (rFVIIa)	Стартовая доза составляет 90 мкг/кг с повторным введением каждые 2-3 часа до момента остановки кровотечения	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/factor_vii_coagulation_factor_vii_6083">https://www.vidal.ru/drugs/factor_vii_coagulation_factor_vii_6083</a>
Аналог вазопрессина Средство лечения несахарного диабета	Десмопрессин	внутривенно, подкожно и интраназально. Стандартная доза DDAVP составляет 0,3 мг/кг (не более	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/desmopressin_43997">https://www.vidal.ru/drugs/desmopressin_43997</a>

		20 мг) внутривенно (или подкожно) или 300 мг интраназально (150 мг у детей с весом менее 50 кг).	
Глюкокортикостероид	Дексаметазон	8-32 мг внутривенно	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/dexamethasone_3484">https://www.vidal.ru/drugs/dexamethasone_3484</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf">https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf</a>
Антисептики	хлоргексидин 0,05%; этанол раствор 70, 90 %; повидон – йод; перекись водорода раствор 3 %; йод раствор спиртовой 5 %.	– раствор для наружного применения	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/chlorhexidine__21450">https://www.vidal.ru/drugs/chlorhexidine__21450</a>

\*Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация  
В данном протоколе представлены не все исчерпывающие лекарственные средства, так как при наличии патологии сопутствующей, например, инфекционных осложнений назначаются те препараты, которые указаны в соответствующих рекомендациях.

По

усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

## 2) Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

Малоинвазивные хирургические вмешательства, включая стоматологические (удаление 1-2 зубов) могут осуществляться амбулаторно после консультации врача-гематолога, указывающего регламент заместительной терапии. (уровень доказательности C) в соответствии с настоящим протоколом (раздел «лечение по требованию».

До проведения любого хирургического вмешательства и через 2-3 месяца после него необходимо проведение лабораторного исследования на ингибитор к факторусвертывания.

### Особенности сосудистого доступа.

С венами больного нужно обращаться с особой осторожностью. Поэтому рекомендуется использовать иглы-бабочки размером 23G или 25G. [1] После прокола вены нужно удерживать ее под давлением в течение 3-5 минут [2]

По возможности следует избегать устройств катетеризации вены, но они могут потребоваться для некоторых детей. [2]

**Избегать внутримышечных и подкожных инъекций, за исключением тех случаев, когда данный вид введения рекомендован гематологом (например, при вакцинации пациента, или лечении вирусного гепатита при параллельном профилактическом введении заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови).**

Для лечения средних / умеренных кровотечений можно использовать терапию в домашних условиях.

**Больным и лечащим врачам необходимо избегать лекарств, которые влияют на функцию тромбоцитов, особенно ацетилсалициловая кислота (ASA - аспирин) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), за исключением определенных ингибиторов ЦОГ-2. Парацетамол /ацетаминофен являются безопасной альтернативой для обезболивания. достижение индикаторов эффективности терапии.**

Список литературы.

1. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Kiesewetter H, Salama A, von Tempelhoff GF. Pre-operative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept. *Hämo-staseologie*. 2017;27:177–84. [[PubMed](#)]
2. Руководство по гематологии. Учебное пособие. Под редакцией: акад. А.И. Воробьева. Издание 4. Москва 2007. с 530-540.
3. Детские болезни. 5 издание. Учебное пособие. Под редакцией: Н.П. Шабалов, том 2, с 335- 343.
3. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Учебное пособие. Под редакцией: проф. Н.Н. Петрищева, проф. Л.П.Папаян. Санкт-Петербург 1999.
4. Handin RI. Inherited Platelet Disorders. *ASH Education Book* January 1, 2005 vol. 2005 no. 1396-402.
5. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunction. *Thromb Haemost* 2008; 99: 253-263.
6. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, Rand ML. Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(6): 975.
7. Israels SJ. Diagnostic evaluation of platelet function disorders in neonates and children: Fn update. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:181-188.
8. Bonduel M, Frontroth JP, Hepner M, et al. Platelet aggregation and adenosine phosphatase release values in children and adults. *J Thromb Haemost* 2004;2:892-898.
9. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006;135(5):603–33.
10. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010;149(6):813–23.
11. Kobrinsky NL, Israels ED, Gerrard JM, et al. Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-Darginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1984;1(8387):1145–8.
12. Cox K, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Hematol* 2011;4(4):455–72.

13. Seligsohn U. Haemophilia – Jul 2012; 18 Suppl(4); 161-5.
14. Quigora T, Goycoolea M, Panes O, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. Haematologica 2007;92:357-365.
15. Kumar R, Kahr WH. Congenital Thrombocytopenia Clinical Manifestations, Laboratory Abnormalities, and Molecular Defects of a Heterogeneous Group of Conditions. Hematol Oncol Clin N Am 27 (2013) 465–494
16. Mattews DC. Inherited Disorders of Platelet Function. Pediatr Clin N A 60 (2013) 1475-1488
17. Gunay-Aygun M, Zivony-Elboum Y, Gumruk F et al. Grey platelet syndrome: natural history of a large patient cohort and locus assignment to chromosome 3p. - Blood - Dec 2010; 116(23); 4990-5001
18. Лихачева Е.А., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Научно-практические рекомендации по лечению болезни Виллебранда. Пособие для врачей. Москва 2013. с 13-14. 1
9. А.П. Савченко, И.Н. Медведев. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза. Медицинские науки. №10. 2009 г.
20. Щербина А.Ю. Диагностика, патогенез и терапия синдрома Вискотта - Олдрича у детей: автореф. дис. ... д-ра медич. наук. Москва. 2003 г  
выполнены быстро и одновременно.