

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию Российской Федерации
Кафедра педиатрии

Системные васкулиты и геморрагические диатезы у детей

Пособие для студентов старших курсов

Санкт-Петербург
Издательство СПбГМУ
2006

Авторы: з.д.н., профессор К.М.Сергеева
к.м.н., доцент Н.Б.Куприенко

Рецензент: з.д.н., профессор Н.В.Орлова,
Профессор кафедры педиатрии № 1 МАПО

Утверждено ЦМК по терапевтическим дисциплинам. Протокол № 59 от 2.10.2006.

В пособии приведены особенности клинических проявлений основных нозологических форм геморрагических диатезов и системных васкулитов у детей в разные возрастные периоды и подростков. Описаны современные методы диагностики нарушений в системе гемостаза и характера поражений сосудов разного калибра. Даны критерии диагностики и особенности течения и прогноза в детском возрасте. Значительное внимание уделено современным схемам лечения и профилактике.

Системные васкулиты

Системные васкулиты – это группа болезней, объединенных первичным поражением стенки сосудов различного калибра и вторичным вовлечением в патологический процесс органов и тканей. В основе – асептическое воспаление и дезорганизация стенок сосудов.

В 1992 году была предложена номенклатура первичных системных васкулитов (Чучалин А.Г., 2001) с учетом гистопатологических и иммунологических особенностей поражений сосудов различного калибра в сопоставлении с многообразием клинических проявлений.

Номенклатура системных васкулитов:

1. Васкулиты крупных сосудов. Гигантоклеточный артериит. Артериит Такаясу.
2. Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра. Узелковый полиартериит. Болезнь Kawasaki.
3. Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра. Гранулематоз Вегенера. Микроскопический полиангит. Синдром Черджа-Стросса. Пурпура Шенлейн-Геноха. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит.

В классификационной номенклатуре ВОЗ X пересмотра васкулиты и васкулопатии отнесены в рубрику «системные поражения соединительной ткани». В детском возрасте (в убывающем порядке) встречаются:

- Геморрагический васкулит – болезнь Шенлейн-Геноха
- Узелковый полиартериит
- Слизисто-кожно-лимфодулярный синдром – болезнь Kawasaki
- Гранулематоз Вегенера
- Неспецифический аорто-артериит – болезнь Такаясу
- Болезнь Бехчета
- Синдром Черджа-Стросса

В последнее десятилетие в патогенезе системных васкулитов придают большое значение антителам, реагирующим с компонентами сосудистого эндотелия, которые получили название «эндотелиальные клеточные антитела» (ЭКА) и антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (АНЦА). Полагают, что индукция адгезии может быть опосредована взаимодействием АНЦА и ЭКА с поверхностью эндотелия капилляров. В сыворотках больных системными васкулитами выявляются антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе, которые, высвобождаясь из нейтрофилов в процессе их активации, связываются с мембраной эндотелия капилляров. Отмечено снижение образования оксида азота (NO), выделяемого эпителиальными клетками. При системных васкулитах обнаружена гиперэкспрессия фактора некроза опухолей (ФНО- γ) в мононуклеарных клетках и активация клеточного иммунитета, увеличение синтеза цитокинов.

Одним из центральных звеньев патогенеза системных васкулитов является нарушения в системе гемостаза, развитие тромбоваскулита. Основой различия заболеваний из группы первичных васкулитов служат морфологические признаки, калибр пораженных сосудов, некротизирующий характер васкулита, наличие гранулематозных изменений. Системные васкулиты у детей характеризуются гиперергическим компонентом сосудистых проявлений, острым началом, склонностью к рецидивированию.

Геморрагический васкулит

Геморрагический васкулит (vasculitis haemorrhagica; синоним: болезнь Шенлейн-Геноха, геморрагический микротромбоваскулит, аллергическая пурпура, капилляротоксикоз, капиллярнопатическая пурпура, абдоминальная пурпура,

анафилактоидная пурпура Шенлейна — Геноха) - болезнь из группы геморрагических диатезов, в основе которой лежит асептическое повреждение эндотелия микрососудов циркулирующими иммунными комплексами, проявляющееся распространенным микротромбозом, геморрагиями, расстройствами микроциркуляции.

Заболевание *полиэтиологическое*. Антигены, входящие в состав комплекса антиген-антитело, могут быть бактериальными, вирусными, пылевцевыми, химическими, в т.ч. лекарственными, и др. Нередко причиной является вакцинация. Заболевание может развиваться после переохлаждения, избыточной инсоляции, травмы, перенесенных инфекционных болезней. Определенную роль в возникновении могут играть врожденные нарушения иммунитета. Развитие хронического геморрагического васкулита связано с аутоиммунными механизмами. В *патогенезе* геморрагического васкулита ведущим является поражение сосудистой стенки низкомолекулярными комплексами антиген-антитело и активированным комплементом. В результате возникает асептический некроз стенки сосудов, повышается их проницаемость; снижается антитромбогенная активность эндотелия сосудов, в кровоток выделяются тромбопластические вещества, повышаются прокоагулянтная активность крови и функциональная активность тромбоцитов, активируется калликреин-кининовая система, происходит блокада микроциркуляции. Геморрагический васкулит часто осложняется развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При гистологическом исследовании выявляют асептическое воспаление сосудов микроциркуляторного русла с периваскулярным отеком. У больных геморрагическим васкулитом обнаружена гиперпродукция провоспалительных цитокинов и туморнекротизирующего фактора, а также способность синтезировать большое количество ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6. Существенным звеном в патогенезе при геморрагическом васкулите является повышение сосудистой проницаемости под влиянием образующихся гистамина, серотонина, тромбоксанов. Повышение проницаемости пораженной при геморрагическом васкулите сосудистой стенки обуславливает развитие геморрагического синдрома и аллергического отека. При геморрагическом васкулите поражаются преимущественно терминальные кровеносные сосуды: артериолы, капилляры, вены. Заболевание характеризуется преимущественно поражением микрососудов кожи, суставов, брызжейки, слизистой кишечника, сосудов почек.

Клиника. Различают следующие клинические формы: кожная (простая), суставная, абдоминальный синдром, почечная форма, молниеносная пурпура. У детей чаще наблюдается сочетание 2-3 форм – смешанная форма геморрагического васкулита (ГВ).

Простая (кожная) форма ГВ проявляется папулезно-геморрагической сыпью, симметричной на разгибательных поверхностях предплечий, плеч и вокруг пораженных суставов. Сыпи никогда не бывает на лице и шее. Сыпь осезаема при пальпации, при надавливании не исчезает, в центре отмечается точечный некроз. Шелушение не характерно, при стихании сыпи может быть пигментация. Для ГВ характерны повторные волны высыпаний, поэтому на коже одновременно могут присутствовать как старые, так и свежие элементы. Одновременно с сыпью могут появиться ангионевротические отеки – чаще в области лица (веки, губы).

Суставная форма ГВ Характерны боли в суставах, отечность их, в том числе и периартикулярных тканей. Поражаются преимущественно крупные суставы, чаще коленные, голеностопные; выражен экссудативный компонент. Артрит может длиться от нескольких часов до 1-2 суток. Иногда могут быть рецидивы суставного синдрома. Атипично при ГВ поражение мелких суставов и суставов позвоночника. Не наблюдается в отличие от ревматоидного артрита стойких деформаций и контрактур. При этой форме ГВ могут быть изменения со стороны сердца в виде приглушения тонов за счет нарушения метаболизма миокарда. В отличие от ревматизма эти изменения не нарастают.

Абдоминальный синдром – поражение терминальных сосудов различных отделов желудочно-кишечного тракта. Имеет место периваскулярный отек тканей кишечника,

«диапедезные» и тромбо-геморрагические кровоизлияния в стенку кишок, брызжейку, брюшину. Характерны боли в животе по типу кишечных коликов. Может быть рвота, нередко повторная, с примесью крови или чаще отмечается скрытая кровь в кале. Живот чаще вздут, в акте дыхания участвует. Локализация болевого синдрома неопределенная, мигрирующая боль в области пупка, правой подвздошной области, в правом подреберье, иногда жалобы на боли по всему животу. Живот при пальпации мягкий. Может быть *динамическая непроходимость* кишечника за счет отека стенки кишки и утолщения с последующим сужением просвета кишки, вызываемого геморрагиями.

Почечная форма ГВ Чаще наблюдается *преходящий мочево́й синдром* в виде гематурии (эритроциты 3-7 в поле зрения при исследовании осадка мочи) и небольшой протеинурии (от следов до 0,165 – 0,33 ‰, менее 0,3-0,5 г/л) за счет повышенной проницаемости сосудов и выявляется чаще с первых дней заболевания. Преходящий мочево́й синдром носит волнообразный характер и связан с остротой процесса.

Одним из проявлений ГВ может быть *гломерулонефрит*, который чаще наблюдается при абдоминальном синдроме и сочетанном поражении кожи и суставов. Отмечается преимущественно клинически нефритическая форма гломерулонефрита, развивающаяся через 2-3 недели от начала ГВ. В клинике выражен нарастающий и стойкий мочево́й синдром, бледность кожных покровов, повышение артериального давления (часто кратковременное), нарастающее снижение скорости клубочковой фильтрации, гематурия, умеренная протеинурия без клинически выраженной симптоматики нефрита. Гематурия обусловлена изменениями в самих почках, а не только патологией гемостаза. Морфологические изменения в почках при ГВ – от очагового пролиферативного гломерулонефрита до образования экстракапиллярных полулуний. При электронной микроскопии выявляют мезангиальные, субэндотелиальные депозиты, аналогичные таковым при болезни Бурже.

Молниеносная пурпура при ГВ. Наблюдается по типу гиперергической реакции Артюса или Шварцмана с развитием внутрисосудистого свертывания и острого некротического тромбоваскулита. Отмечается преимущественно у детей до 1 года и первых лет жизни. Через 1-4 недели после инфекционного заболевания (скарлатина, краснуха, ветряная оспа, стрептококковая инфекция) внезапно появляются обширные кровоизлияния, некрозы и мелкие цианотичные участки кожи на кистях, стопах, под лодыжками, коленными и локтевыми суставами, на ягодицах, животе, лице. В течение часов поражения сливаются в обширные поля некрозов и гангрены кистей и стоп. В клинике развивается острая почечная недостаточность. При лабораторном исследовании – гиперфибриногенемия, дефицит V, VII, X факторов свертывания крови, увеличение протромбинового времени. Со стороны крови анемия, гиперлейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Изменения в системе гемостаза: нарушение микроциркуляции, изменение реологических свойств крови; повышение адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов, снижение плазминогена и антитромбина III, повышение уровня фактора Виллебранда, продукты деградации фибрина в моче.

Диагностические критерии ГВ Американской коллегии ревматологов:

1. Пальпируемая пурпура при отсутствии тромбоцитопении.
2. Возраст моложе 18 лет в начале болезни.
3. Боли в животе.
4. Гранулоцитарная инфильтрация стенок артерий и вен при биопсии.

Причины рецидивов ГВ у детей: повторные инфекции, не санированные очаги хронической инфекции, нарушения диеты, эмоциональные нагрузки, переживания по поводу болезни и страх.

Прогноз. В 70-80 % прогноз благоприятный. Ухудшает прогноз почечный синдром – гломерулонефрит, принимающий хроническое течение с развитием хронической почечной недостаточности.

Лечение ГВ. Проводится в стационаре. *Режим* постельный для улучшения кровообращения и микроциркуляции, до исчезновения болевых симптомов, геморрагической сыпи. Постепенное расширение двигательной активности. Аэрация помещений. *Диета* гипоаллергенная с исключением облигатных и причинно-зависимых аллергенов. При сильных болях в животе, диспептических расстройствах, кишечном кровотечении на несколько дней противоязвенный стол № 1 по Певзнеру с последующим переводом на стол № 5 (печеночный). При нефритическом синдроме стол № 7 – бессолевая диета с ограничением белка на 7-10 дней. *Медикаментозная терапия.* Базисная – антиагреганты: курантил (35 мг/кг/сут), трентал (50-100 мг на 2-3 приема в сутки), агапурин (0,05 -0,1 г); тиклид, тиклопедин (0,25 2-3 раза в день). При тяжелом течении для усиления антиагрегационного эффекта назначают два препарата одновременно. Длительность лечения зависит от клинической формы и степени тяжести: 2-3 месяца - при легком течении; 4-6 месяцев - при среднетяжелом; до 12 месяцев - при тяжелом рецидивирующем течении и нефрите Шенлейна - Геноха; при хроническом течении проводят лечение повторными курсами в течение 3-6 месяцев. При необходимости назначают антикоагулянты: гепарин или его низкомолекулярный аналог фраксипарин. Дозу антикоагулянтов подбирают индивидуально, ориентируясь на положительную динамику. При отсутствии должного эффекта дозу увеличивают по 50-100 ЕД/кг/сут. При среднетяжелом течении курс лечения 25-30 дней; при тяжелом до стойкого купирования клинических синдромов необходимо 45-60 дней гепаринотерапии; при развившемся нефрите Шенлейна - Геноха он удлиняется. Отмену препаратов осуществляют постепенно по 100 ЕД/кг/сут каждые 1-3 дня.

Активаторы фибринолиза - никотиновая кислота и ее производные (ксантинола никотинат, теоникол, компламин) - дозу подбирают с учетом индивидуальной чувствительности, обычно она составляет 0,3-0,6 г в сутки.

Глюкокортикостероиды эффективны при тяжелом течении заболевания. При простой и смешанной форме без поражения почек пероральная доза преднизолона составляет 0,5-1,0 мг/кг в сутки и используется коротким курсом 7-10 дней, до 2 недель. При развитии нефрита Шенлейна - Геноха назначают 2 мг/кг в сутки на протяжении 1-2 месяцев с последующим снижением по 2,5-5,0 мг 1 раз в 5-7 дней до полной отмены.

Антигистаминные препараты эффективны у детей, имеющих в анамнезе пищевую, лекарственную или бытовую аллергию, проявления экссудативно-катарального диатеза, аллергические заболевания (поллиноз, отеки Квинке, обструктивный бронхит, бронхиальную астму). Используют тавеги, супрастин, диазолин, фенкарол и другие препараты в возрастных дозировках в течение 7-10 дней.

Энтеросорбенты необходимы больным с отягощенным аллергологическим анамнезом, в случаях, когда пищевые агенты являлись провоцирующим фактором заболевания. Энтеросорбенты связывают в просвете кишечника токсины и биологически активные вещества, тем самым препятствуя их проникновению в системный кровоток. С этой целью назначают полифепан, смекту, энтеросорб, активированный уголь 3-4 раза в сутки на протяжении 5-10 дней.

Мембраностабилизаторы назначают повторными курсами при нефрите Шенлейна - Геноха или рецидивирующем течении кожного синдрома. Препараты этой группы способствуют уменьшению проницаемости сосудистой стенки, улучшают трофические процессы, обладают иммуномодулирующим действием. Наиболее широко используют ретинол, токоферол (витамин Е), рутин, димефосфон в течение 1 месяца.

Антибиотики показаны только при наличии острых или обострении хронических очагов инфекции. Наиболее часто сопутствуют бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, что с учетом чувствительности микрофлоры определяет использование антибиотиков пенициллинового ряда (ампициллин, ампиокс, феноксиметилпенициллин) и макролидов (эритромицин, сумамед, рулид). В большинстве

случаев достаточно одного курса антибактериальной терапии, при необходимости лечение может быть продолжено до 3-4 недель с последовательной сменой препаратов.

Широко применяются иммуномодуляторы. Наряду с традиционно применяемыми препаратами - дибазол, левамизол, в настоящее время используют иммунал (10-20 капель 3 раза в сутки - 8 недель), тонзилгон (15 капель 3 раза в сутки - 6 недель).

Прогноз в целом благоприятный. Выздоровление после дебюта отмечается более чем у половины больных. Возможно длительно рецидивирующее течение заболевания, при этом частота рецидивов колеблется от однократных за несколько лет до ежемесячных.

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит – системный некротический васкулит с преимущественным поражением средних и мелких артерий мышечного типа, сопровождающийся образованием аневризм и вторичным поражением органов и тканей. У детей развивается в любом возрасте.

Этиология неизвестна. У ряда больных за последние годы доказана роль поверхностного антигена вируса гепатита В, вирусного гепатита С, вируса краснухи, цитомегаловируса, парвовируса и ВИЧ. В развитии узелкового полиартрита (УП) могут играть роль вакцины, сульфаниламиды, фосфорорганические соединения.

В **патогенезе** лежат иммунокомплексные механизмы, активация комплемента, повреждение эндотелия с последующим высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления. Наиболее часто при УП поражаются сосуды кожи, почек, ЖКТ, мышц, ЦНС. Характерной *морфологической* особенностью УП являются четкообразные утолщения, обнаруживаемые чаще в сосудах почек, сердце, ЦНС, органов брюшной полости.

Клиника. Начало острое. Наиболее важные клинические признаки в начале болезни – лихорадка и миалгии. Характерны профузный пот, боли в суставах и одновременно в мышцах, жалобы на боли в животе; на коже – крапивница или пятнисто-папулезная сыпь, «сетчатое ливедо» - чередование на коже конечностей участков гиперемии и побледнения, имеющих ячеистый характер.

Для УП характерно появление узелков в подкожной клетчатке, являющихся аневризмами мелких сосудов или гранулемами, локализованными в наружной оболочке сосудов. По мере развития УП изменения на коже могут сочетаться с периферической гангреной тканей конечностей (у детей встречаются в 8 раз чаще, чем у взрослых).

Артриты чаще наблюдаются в ранние периоды болезни с поражением суставов нижних конечностей, могут быть асимметричными, не приводят к деформациям.

Характерно при УП *поражение почек*, встречается в 80% случаев. В начальных стадиях основными признаками поражения почек бывает гематурия и протеинурия. Отеки не характерны. Далее появляется гипертензия и снижение фильтрационной функции почек. Повышается креатинин в сыворотке крови и довольно быстро развивается почечная недостаточность. Может быть артериальный тромбоз и инфаркт почки с появлением сильной боли в пояснице и массивной гематурии. Возможен некроз сосочков почки. Нефротический синдром встречается при УП редко и обычно является следствием тромбоза почечной вены.

Абдоминальный синдром вследствие поражения сосудов тонкого кишечника и мезентериальных сосудов имитирует клинику острого живота. Могут быть кишечные кровотечения, некроз кишечных стенок вследствие тромбозов и перитонит.

Поражение нервной системы встречается в 80-90 % в виде невритов, причиной которых являются изменения в сосудах (эндо- и периневриты). Возможны нарушения психики, менингоэнцефалиты.

Сердечно-сосудистая система – поражение преимущественно мелких и средних артериол сердца, которые не сопровождаются типичными стенокардитическими болями. Наиболее часто развивается застойная недостаточность кровообращения, плохо

подающаяся терапии. Возможны разрывы аневризм коронарных сосудов даже у детей раннего возраста. Стал чаще встречаться перикардит, выпот небольшой, клинически проявляется мало, в связи с чем больным с УП показано ЭхоКГ.

Диагностика УП. Критерии Американской коллегии ревматологов (1990 г.).

1. Потеря в массе тела 4 кг и более.
2. Сетчатое ливедо.
3. Боль или чувствительность в яичках, не связанная с инфекцией, травмой или другими причинами.
4. Миалгии.
5. Слабость или чувствительность в нижних конечностях.
6. Мононейропатия или полинейропатия.
7. Диастолическое давление выше 90 мм рт ст.
8. Повышение уровня мочевины и креатинина в крови.
9. Наличие вируса гепатита В в сыворотке.
10. Артериографические изменения – аневризмы или окклюзия висцеральных артерий.
11. Выявление при биопсии мелких и средних артерий полиморфноядерных нейтрофильных и мононуклеарных инфильтраций.

При наличии 4 критериев чувствительность составляет 98,9 %, специфичность – 95,2 %.

Особенности течения УП у детей:

1. Острое начало болезни и чем более ранний возраст заболевшего, тем острее течение.
2. Ранняя генерализация сосудистого патологического процесса.
3. Выраженный гиперергический компонент.
4. Частое развитие гангрены пальцев, некроза кишки, отека мозга.

По мере взросления ребенка угроза развития некротических поражений становится меньше и в подростковом возрасте УП может протекать в кожной форме.

Лечение УП. Режим в период выраженной клиники постельный, гигиеническое содержание, максимальный доступ свежего воздуха. Диета гипоаллергенная и с учетом характера поражения внутренних органов, особенно почек.

Медикаментозная терапия. Назначаются высокие дозы глюкокортикоидов (ГКС). При тяжелом течении пульс-терапия метилпреднизолоном - 15 мг/кг массы тела внутривенно через каждые 1-2 часа первые 1-3 дня. Далее ГКС в дозе 1-2 мг/кг/сут в три приема. Курс на протяжении 18-24 мес. При системном поражении преднизолон в сочетании с циклофосфаном. Плазмаферез при поражении почек. Нестероидные противовоспалительные препараты – при стихании процесса. Сосудистые препараты, улучшающие микроциркуляцию, и дезагреганты – курантил, трентал, компламин, дипиридамол, пентоксифиллин, тиклопедин, ксантинола никотинат. При гипертензии – ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов при условии отсутствия стеноза почечных артерий. При наличии антигенов вируса гепатита В – видарибин или фамцикловир в сочетании с ГКС и плазмаферезом, реаферон. При развитии ХПН – трансплантация донорской почки.

Слизисто-кожно-лимфонулярный синдром – болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки включена в МКБ-10 под названием слизисто-кожно-лимфонулярный синдром. В настоящее время болезнь Кавасаки рассматривают как васкулит неизвестной *этиологии* с синдромом лихорадки и поражением крупных, средних и мелких артерий, а также поражением коронарных артерий. Встречается чаще у детей раннего возраста – до 5 лет, обычно у мальчиков. В Японии отмечена связь с HLA-Bw22, в США - HLA-Bw51.

При болезни Kawasaki в составе инфильтрата стенки сосуда определяются макрофаги и Т-лимфоциты, синтезирующие ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ИФ- γ .

Клиника. Острое начало, лихорадка 38-40° на протяжении более 5 дней, полиморфная экзантема, поражение слизистой оболочки рта, сухость и трещины губ, двусторонний катаральный конъюнктивит. Характерен острый негнойный шейный лимфаденит. Отмечается стоматит с глосситом и фарингит. На коже возникают распространенные высыпания, напоминающие скарлатинозную сыпь или полиморфную типа коревой сыпи или многоформную экссудативную эритему, но без пузырьков и корочек; в перианальной области – эритематозно-сквамозные высыпания. У детей могут развиваться артралгии или артриты, а также симптомы поражения внутренних органов: миокардит, коронарный артериит, диарея. Особенно опасны поражения сердца с развитием множественных аневризм и окклюзией коронарных артерий, что в последующем может привести к инфаркту миокарда. Симптомы коронарита – беспокойство, бледность кожных покровов, слабый пульс. В 70 % выслушивается ритм галопа с третьим сердечным тоном. На ЭКГ – изменения сегмента ST. Важно выявление с помощью коронарографии аневризм (деформации) коронарных сосудов. Для диагностики инфаркта миокардита у детей имеет значение коронарография, сцинтиграфия миокарда, позитронно-эмиссионная томография миокарда. Указанные клинические проявления выражены на первой неделе заболевания, на второй неделе температура тела снижается, сыпь и конъюнктивит исчезают, язык становится «малиновым», появляется пластинчатое шелушение пальцев рук и ног.

При исследовании крови в острый период болезни – лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышенная СОЭ.

Возможны **осложнения:** инфаркт миокарда, разрыв коронарной артерии.

Диагностика. Предложены диагностические критерии болезни Kawasaki:

1. Лихорадка, обычно высокая, продолжающаяся более 5 дней подряд, резистентная к лечению антибиотиками.
2. Сухой конъюнктивит, часто тяжелой степени.
3. Образование трещин на губах и в углах рта, воспаление слизистых оболочек, «малиновый» язык.
4. Увеличение шейных лимфоузлов.
5. Полиморфная сыпь на теле и конечностях.
6. Эритема ладоней и стоп с нарастанием отека и последующим шелушением.

Для установления диагноза болезни Kawasaki необходимо выявление пяти или четырех из шести приведенных критериев, если эхокардиографически выявляется расширение коронарных артерий.

Лечение. Иммуноглобулин внутривенно 2 мг/кг в первые 10 дней, введение которого сопровождается стиханием острых симптомов, уменьшение интоксикации уже через 12 часов после его введения, предотвращается и образование аневризм коронарных сосудов. Пентаглобин в курсовой дозе 400-600 мг/кг 2-3 раза внутривенно через день. Антиагреганты и антикоагулянты в сочетании с преднизолоном 2 мг/кг. При стенозе коронарных артерий дипиридамол или тиклопедин.

Прогноз. Большинство детей выздоравливают. Летальность составляет 0,5-1 %. Причиной смерти могут явиться разрыв коронарной аневризмы, инфаркт миокарда или митральная регургитация – обычно через 3-4 недели от начала болезни. Синдром Kawasaki является одной из частых причин аневризм различной локализации и инфаркта миокарда у детей.

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера – системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек, часто с

развитием прогрессирующего гломерулонефрита. Впервые описан в 1936 году Вегенером, и, хотя относится к системным васкулитам, но чаще при этом заболевании отмечается экстравазкулярное воспаление тканей с образованием гранулем. Наблюдается преимущественно гранулематозный васкулит мелких сосудов и прежде всего деструкция тканей верхних и нижних дыхательных путей. Характерно поражение почек – гломерулонефрит очаговый, сегментарный и некротический.

Этиология не известна. Провоцирующие факторы – вирусы, наличие микробного агента, вакцинация.

Патогенез. В развитии васкулита играет роль гиперпродукция антинейтрофильных цитоплазматических антител с антигенной специфичностью к протеиназе 3; гиперпродукция фактора Виллебранда, повышение уровня неоптерина. В патогенезе играют роль также клеточные иммунные механизмы, о чем свидетельствует присутствие гранулематозных и CD 4+ Т-лимфоцитов.

Клиника. Ранние проявления наблюдаются в области носа и придаточных пазух – язвенно-некротические поражения. Характерны гнойно-кровянистое отделяемое из носа и периодически одностороннее носовое кровотечение, изъязвления слизистой оболочки полости рта. По мере прогрессирования процесса отмечается поражение бронхолегочного аппарата. Появляется кашель сухой или с выделением слизистой и слизисто-гнойной мокроты, одышка, кровохарканье. Рентгенологически – единичные или множественные узелки и инфильтраты в средних и нижних долях легких с распадом и образованием тонкостенных каверн. Фиброз легочной ткани как результат рубцевания бывших очагов острого или хронического воспаления. Развивается острая или хроническая легочная недостаточность.

В почках типично развитие олигоиммунного очагового сегментарного некротического гломерулонефрита и гломерулонефрита мембранозно-пролиферативного либо фибропластического. Отложение IgA и комплемента в гломерулах. Характерна протеинурия до 3 г/сут, микро- и макрогематурия, у 1/3 больных – гипертензия, развитие ХПН от нескольких месяцев до нескольких лет.

Вследствие системного воспалительного процесса развивается лейкоцитоз, анемия, тромбоцитоз и повышение СОЭ. Не характерны лейкопения и тромбоцитопения, что позволяет отличить гранулематоз Вегенера от других аутоиммунных заболеваний. В крови повышено содержание ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α .

Диагностика. Классической триадой является: поражение слизистых оболочек дыхательных путей; бронхолегочного аппарата; почек.

Критерии Американского института ревматологии:

1. Воспалительные изменения слизистой оболочки ротовой полости и (или) носа. Изъязвления слизистой оболочки ротоглотки и (или) гнойные или кровянистые выделения из носа.
2. Узлы, стойкие инфильтраты или полости, выявляемые на рентгенограмме легких.
3. Изменение мочевого осадка: микрогематурия или эритроцитарные цилиндры.
4. Типичное гранулематозное воспаление стенки артерии или образование гранулем в периваскулярных экстравазкулярных областях.

Если имеют место 2 и более из 4 критериев, то у больного можно предположить гранулематоз Вегенера. Высокочувствительный серологический маркер – гиперпродукция антинейтрофильных цитоплазматических антител с антигенной специфичностью к протеиназе-3.

Лечение. Стандартная схема – циклофосфамид 2 мг/кг/сут и преднизолон 1 мг/кг/сут. Спустя 4 недели при значительном клиническом улучшении преднизолон через день в течение 1-2 месяцев с постепенным снижением дозы. Лечение циклофосфамидом продолжается еще в течение 1 года, после достижения полной клинико-лабораторной ремиссии, постепенно снижают дозу на 25 мг каждые 2-3 месяца. Дозу надо подбирать так, чтобы общее количество лейкоцитов было в пределах не ниже $3-3,5 \times 10^6/\text{л}$, а

нейтрофилов $1-1,5 \times 10^6/\text{л}$. Используются аминохинолиновые препараты (делагил, плаквинил). В остром периоде вводится внутривенно пентаглобин 400-600 мг/кг через день 2-3 введения. Отмечен эффект – отсутствие обострений в течение 6 месяцев.

Прогноз. Ухудшает поражение почек с развитием ХПН.

Неспецифический аортоартериит – болезнь Такаясу

Неспецифический аортоартериит – воспалительное аутоиммунное заболевание деструктивно-продуктивного характера крупных артерий, преимущественно аорты и ее ветвей, реже ветвей легочной артерии, приводящее к их облитерации и ишемии кровоснабжаемых ими органов. Занимает второе место по частоте среди поражений сосудов после атеросклероза у взрослых. У детей начинается чаще в возрасте 10-16 лет, хотя может начаться и до 7 лет (редко). Чем меньше возраст ребенка, тем острее течение заболевания.

Этиология не выяснена. Большое значение в последние годы придается генетическим факторам.

Патогенез – иммунокомплексный.

Клиника. Признаки болезни чаще всего ограничиваются поражением сосудов верхней половины туловища («перевернутая коарктация»), болезнь отсутствия пульса и синдром подключичного обкрадывания. Другой вариант – частое формирование аневризм и поражение бедренных артерий. При этом для диагностики имеют значение синдром отсутствия пульса, патологические сосудистые шумы, синдром перемежающейся хромоты. Особенностью неспецифического аортоартериита является стенозирование устья почечной артерии, одностороннее или двустороннее сужение почечных артерий, сочетающееся с изменением брюшного отдела аорты. По данным японских авторов, неспецифический аортоартериит в 40 % является причиной реноваскулярной гипертензии. При поражении сонных артерий присутствуют жалобы на головную боль, ухудшение зрения, нарушение мозгового кровообращения; артерии могут быть болезненны, над ними появляются стенотические шумы.

Неспецифический аортоартериит принято разделять на 4 типа:

при I типе – поражение ограничивается дугой аорты и ее ветвями (8% больных);

при II типе – поражается нисходящая часть (грудной и брюшной отделы) аорты (у 11 % больных);

III тип – (смешанный) наиболее частый, включает поражение дуги аорты и ее нисходящего отдела (у 65 % больных);

при IV типе – возможны поражения, характерные для первых трех вариантов в сочетании с артериитом ветвей легочной артерии.

Диагностика неспецифического аортоартериита возможна при внимательном осмотре ребенка, пальпации пульса и измерении артериального давления на обеих руках и ногах, аускультации сонных, подключичных, бедренных артерий, аорты.

Лабораторные показатели активности процесса: увеличение СОЭ, концентрации С-реактивного белка, IgA. Инструментальные методы исследования – доплерография, дуплексное сканирование, магнитно-резонансная томография, аортография – позволяют определить деформацию сосудистого русла, изменение линейной скорости кровотока, утолщение стенок аорты или сужение устьев крупных артерий, артериальную окклюзию.

Диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (1990 г.). Шесть основных диагностических критериев:

1. Начало в возрасте моложе 40 лет.
2. Перемежающаяся боль в конечностях.
3. Снижение пульсации в плечевых артериях.
4. Различие в систолическом давлении крови на руках более 10 мм рт ст.
5. Систолический шум над подключичной артерией или над аортой.

б. Артериографические признаки сужения (окклюзии) дуги аорты и ее ветвей или крупных артерий конечностей.

При наличии 3 из 6 критериев специфичность – 97,8 %, чувствительность – 90,5 %.

Лечение. В острой фазе – преднизолон 1 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы через 1-2 месяца до поддерживающей, метотрексат 10 мг/м² поверхности тела один раз в неделю. С целью улучшения периферического кровообращения назначают пентоксифиллин, винпоцетин, компламин. Поддерживающую терапию преднизолоном и метотрексатом продолжают в хронической фазе в течение 1-2 лет. По показаниям проводят сосудистую пластику, иссечение аневризм. Проводится санация очагов инфекции.

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета – системный васкулит мелких сосудов с некрозом сосудистой стенки и периваскулярной лимфомоноцитарной инфильтрацией; характеризуется триадой в виде рецидивирующего афтозного стоматита, генитальных изъязвлений и увеита. Встречается в любом возрасте, однако у детей болезнь Бехчета – редкая патология. Выявлена генетическая предрасположенность, связь с HLA-B5, B-51 и DRW52.

Этиология неизвестна. Провоцируют заболевание вирусные, бактериальные, экологические факторы.

Патогенез. В основе болезни – васкулит мелких сосудов. Обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы, повышение локальных иммунных глобулинов, компонентов C3 и C9 комплемента и хемотаксис нейтрофилов. Отмечаются некрозы сосудистой стенки и периваскулярные инфильтраты.

Клиника. Острое или постепенное начало. Немотивированная лихорадка, рецидивирующий стоматит, поражение глаз в виде двустороннего увеита. У детей отмечаются изменения на коже в виде узловатой эритемы, изъязвления с последующим глубоким рубцеванием. Может быть суставной синдром в виде моноартрита или олигоартрит средних суставов по типу синовита. При генерализованном поражении сосудов наблюдается тяжелое течение с поражением пищеварительного тракта (эрозивный эзофагит, язвенный колит, напоминающий болезнь Крона), поражение ЦНС (психические нарушения, менингоэнцефалит). У детей редко встречаются язвы гениталий.

Лабораторные исследования. В острой фазе – увеличение СОЭ, лейкоцитоз, умеренная анемия, гипергаммаглобулинемия, гипериммуноглобулинемия.

Лечение. Назначаются глюкокортикоиды 1 мг/кг/сут, циклофосфамид, левамизол в дозе 50-150 мг/сут 1-2 дня в неделю. Колхоцин 1-1,5 мг/сут с переходом на поддерживающую терапию в дозе 0,5-0,25 мг/сут. Все препараты в поддерживающих дозах назначаются от нескольких месяцев до нескольких лет. При тяжелом течении – ацикловир в дозе 5 мг/кг внутривенно на введение; вводят через каждые 8 часов в течение 5 суток. Плазмаферез. Преднизолон 1 мг/кг/сут.

Прогноз при тяжелых формах сомнительный.

Синдром Чарджа-Стросса

Гранулематозный воспалительный ангиит – синдром Чарджа-Стросса относится к группе системных васкулитов с поражением сосудов мелкого калибра (капилляров, венул, артериол), ассоциированный с обнаружением антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА). У детей эта форма системного васкулита встречается редко.

Этиология и патогенез. Заболеванию предшествуют инфекционные болезни, вызываемые вирусами и бактериями, отмечается склонность к аллергическим реакциям, развитие заболевания наблюдалось после специфической иммунизации. Предполагается

генетическая предрасположенность к дефициту ингибитора трипсина, вследствие чего происходит повышенное образование АНЦА со специфичностью к протеиназе-3.

Гистология. Характерны мелкие некротические гранулемы и некротический васкулит мелких артерий и вен. Гранулемы располагаются экстравакулярно вблизи артериол и венул и состоят из центрального эозинофильного ядра и радиально окружающих его макрофагов и гигантских клеток. Из клеток воспаления преобладают эозинофилы, меньше нейтрофилов, количество лимфоцитов незначительное.

Клиника. В типичных случаях болезнь начинается с аллергического ринита с последующим присоединением синусита и полипозными разрастаниями слизистой носа – это первая стадия синдрома Чарджа-Стросса. Она может продолжаться довольно длительный период с последующим присоединением бронхиальной астмы. Вторая фаза – эозинофилия периферической крови и грация их в ткани: преходящие легочные инфильтраты, хроническая эозинофильная пневмония или эозинофильный гастроэнтерит с периодическим обострением в течение нескольких лет. Третья стадия характеризуется частыми обострениями и тяжелыми приступами бронхиальной астмы, появлением признаков системного васкулита (Чучалин А.Г., 2001). С появлением системного васкулита возникает лихорадка, выраженная интоксикация, снижение массы тела. Легочные инфильтраты локализуются в нескольких сегментах, они быстро претерпевают обратное развитие при назначении ГКС, что имеет диагностическое значение. По данным компьютерной томографии паренхиматозные инфильтраты располагаются преимущественно на периферии и похожи на «матовое стекло» (Чучалин А.Г.). При проведении компьютерной томографии высокого разрешения сосуды расширены, с остроконечными окончаниями.

Лабораторная диагностика. Выраженная эозинофилия крови (до 30-50 % и более). Число эозинофилов крови превышает $1,5 \times 10^9/\text{л}$, с назначением ГКС содержание эозинофилов быстро снижается. Значительно повышено содержание общего IgE в крови. Большое диагностическое значение имеет повышенное количество в крови АНЦА. Значительно повышена СОЭ.

Диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (1990):

1. Астма.
2. Эозинофилия более 10 %.
3. Моно- или полинейропатия.
4. Летучие легочные инфильтраты
5. Синуситы.
6. Экстравакулярная тканевая эозинофилия.

При наличии 4 признаков из 6 чувствительность – 85 %, специфичность – 97 %. Для диагностики имеет значение также особая тяжесть бронхиальной астмы с частыми обострениями и нестабильным течением.

Лечение. Системные глюкокортикостероиды – преднизолон 1 мг/кг/сут со снижением через месяц от начала лечения. Курс ГКС – 9-12 месяцев. В тяжелых случаях с поражением внутренних органов сочетание ГКС с циклофосфамидом из расчета 2 мг/кг/сут в течение года с коррекцией дозы в зависимости от показателей белой крови.

Прогноз. Как правило, не вовлекаются в процесс почки. В случаях поражения почек и сердца, прогноз неблагоприятный. Прогностически неблагоприятно также поражение ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

Геморрагические диатезы

Гемостаз – функциональная система организма, обеспечивающая, с одной стороны, остановку и предупреждение кровотечений при нарушении целостности сосудистой стенки, а с другой – сохранение жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови. Также система гемостаза участвует в регуляции транскапиллярного обмена,

резистентности и проницаемости сосудистой стенки, влияет на состояние репаративных процессов.

Выделяют три звена гемостаза: сосудистое, тромбоцитарное и плазменное. В каждом из звеньев имеются элементы, которые способствуют образованию сгустка крови (прокоагулянты) или препятствуют этому (антисвертывающие и фибринолитические факторы).

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ И СИНДРОМЫ - формы патологии, характеризующиеся склонностью к кровоточивости.

Этиология, патогенез. Различают наследственные (семейные) формы с многолетней, начинающейся с детского возраста кровоточивостью и приобретенные формы в большинстве своем вторичные (симптоматические). Большая часть наследственных форм связана с аномалиями мегакариоцитов и тромбоцитов, дисфункцией последних либо с дефицитом или дефектом плазменных факторов свертывания крови, а также фактора Виллебранда, реже с неполноценностью мелких кровеносных сосудов (телеангиэктазия, болезнь Ослера-Рандю). Большинство приобретенных форм кровоточивости связано с синдромом ДВС, иммунными и иммунокомплексными поражениями сосудистой стенки (васкулит Шенлейна-Геноха, эритемы и др.) и тромбоцитов (большинство тромбоцитопений), с нарушениями нормального гемопозза (геморрагии при лейкозах, гипо- и апластических состояниях кроветворения, лучевой болезни), токсико-инфекционным поражением кровеносных сосудов (геморрагические лихорадки, сыпной тиф и др.), заболеваниями печени и обтурационной желтухой (ведущими к нарушению синтеза в гепатоцитах факторов свертывания крови), воздействием лекарственных препаратов, нарушающих гемостаз (дезагреганты, антикоагулянты, фибринолитики), либо провоцирующих иммунные нарушения - тромбоцитопению (гаптенная форма), васкулиты. При многих перечисленных заболеваниях нарушения гемостаза носят смешанный характер и резко усиливаются в связи с вторичным развитием синдрома ДВС, чаще всего в связи с инфекционно-септическими, иммунными, деструктивными или опухолевыми (включая лейкозы) процессами.

По патогенезу различают следующие группы геморрагических диатезов:

1) коагулопатии: обусловленные нарушениями свертываемости крови, стабилизации фибрина или повышенным фибринолизом, в том числе при лечении антикоагулянтами, стрептокиназой, урокиназой, препаратами дефибринирующего действия (арвином, рептилазой, дефибразой и др.);

2) тромбоцитопении, тромбоцитопатии: обусловленные нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза;

3) обусловленные нарушениями как коагуляционного, так и тромбоцитарного гемостаза: а) болезнь Виллебранда, б) диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (тромбогеморрагический синдром в) при парапротеинемиях, гемобластозах, лучевой болезни и др. ;

4) вазопатии: обусловленные первичным поражением сосудистой стенки с возможным вторичным вовлечением в процесс коагуляционных и тромбоцитарных механизмов гемостаза (наследственная телеангиэктазия Ослера-Рандю, гемангиомы, геморрагический васкулит Шенлейна – Геноха (капилляротоксикоз, по международной классификации болезней аллергическая пурпура), эритемы, геморрагические лихорадки, наследственная простая пурпура, ангиоматоз сетчатки, гиповитаминозы С и В и др.).

В особую группу включают различные формы так называемой невротической, или имитационной, кровоточивости, вызываемой у себя самими больными вследствие расстройства психики путем механической травматизации ткани (нащипывание или насасывание синяков, травмирование слизистых оболочек и т. д.), тайным приемом

лекарственных препаратов геморрагического действия (чаще всего антикоагулянтов непрямого действия - кумаринов, фенилина и др.), самоистязанием или садизмом и т. д.

Реже встречаются близкие к ДВС-синдрому тромбогеморрагические заболевания, протекающие с выраженной лихорадкой - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошкович) и гемолитико-уремический синдром.

С точки зрения распространенности в структуре геморрагических болезней у детей чаще всего встречаются вазопатии.

В Международной Классификации Болезней (МКБ) 10 пересмотра выделяют:

МКБ-10 Диагнозы.

Класс III: Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

Блок (D65-D69) - Нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния

- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание [синдром дефибринации]
 - Наследственный дефицит фактора VIII
 - Наследственный дефицит фактора IX
 - Другие нарушения свертываемости
 - Болезнь Виллебранда
 - Наследственный дефицит фактора XI
 - Наследственный дефицит других факторов свертывания
 - Геморрагические нарушения, обусловленные циркулирующими в крови антикоагулянтами
 - Приобретенный дефицит фактора свертывания
 - Другие уточненные нарушения свертываемости
 - Нарушение свертываемости неуточненное
 - Пурпура и другие геморрагические состояния
 - Аллергическая пурпура
 - Качественные дефекты тромбоцитов
 - Другая нетромбоцитопеническая пурпура
 - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
 - Другие первичные тромбоцитопении
 - Вторичная тромбоцитопения
 - Тромбоцитопения неуточненная
 - Другие уточненные геморрагические состояния
 - Геморрагическое состояние неуточненное

Типы кровоточивости. *Гематомный* тип свойствен ряду наследственных нарушений свертываемости крови (гемофилии А и В, тяжелый дефицит фактора VII) и приобретенных коагулопатий - появлению в крови ингибиторов факторов VIII, IX, VIII + V, передозировке антикоагулянтов (забрюшинные гематомы). Характеризуется болезненными напряженными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшину и забрюшинное пространство (со сдавлением нервов, разрушением хрящей, костной ткани, нарушением функций опорно-двигательного аппарата), в некоторых случаях - почечными и желудочно-кишечными кровотечениями, длительными анемизирующими кровотечениями из мест порезов, ран, после удаления зубов и хирургических вмешательств.

Капиллярный, или микроциркуляторный (петехиально-синячковый), тип свойствен тромбоцитопениям и тромбоцитопатиям, болезни Виллебранда, а также дефициту факторов протромбинового комплекса (VII, X, V и II), некоторым вариантам гипо- и

дисфибриногенемий, умеренной передозировке антикоагулянтов. Часто сочетается с кровоточивостью слизистых оболочек, меноррагиями. Возможны тяжелые кровоизлияния в мозг.

Смешанный капиллярно-гематомный тип кровоточивости-петехиально-пятнистые кровоизлияния в сочетании с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами. При наследственном генезе кровоточивости этот тип свойствен тяжелому дефициту факторов VII и XIII, тяжелым формам болезни Виллебранда, а из приобретенных-характерен для острых и подострых форм ДВС-синдрома, значительной передозировке антикоагулянтов.

Коагулопатии.

Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза

Афибриногенемия
 Гипофибриногенемия
 Дисфибриногенемия
 Болезнь Виллебранда
 Гемофилия А (дефицит фактора VIII)
 Гемофилия В (дефицит фактора IX)
 Гемофилия С (дефицит фактора XI)
 Дефицит фактора V
 Дефицит фактора VII
 Дефицит фактора X
 Дефицит фактора XII
 Дефицит фактора XIII
 Дефицит Антитромбина III
 Дефицит протеина С
 Дефицит протеина S
 Резистентность FVa к активированному протеину С

Приобретенные нарушения коагуляционного гемостаза

Антифосфолипидный синдром
 Коагулопатия вследствие дефицита витамина К
 Ингибитор фактора VIII (приобретенная гемофилия)
 Коагулопатия вследствие поражения печени
 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Геморрагические диатезы, обусловленные нарушениями в свертывающей системе крови.

Среди наследственных форм подавляющее большинство случаев (более 95%) приходится на дефицит компонентов фактора VIII (гемофилия А, болезнь Виллебранда) и фактора IX (гемофилия В), по 0,3- 1,5% - на дефицит факторов VII, X, V и XI. Крайне редки (единичные наблюдения) формы, связанные с наследственным дефицитом других факторов-XII (дефект Хагемана), II (гипопротромбинемия), I (гиподисфибриногенемия), XIII (дефицит фибринстабилизирующего фактора). Среди приобретенных форм, помимо ДВС синдрома, преобладают коагулопатии, связанные с дефицитом или депрессией факторов протромбинового комплекса (II, VII, X, V),- болезни печени, обтурационная желтуха, кишечные дисбактериозы, передозировка антикоагулянтов-антагонистов витамина К (кумарины, фенилин и др.), геморрагическая болезнь новорожденных; формы, связанные с появлением в крови иммунных ингибиторов факторов свертывания (чаще всего антител к фактору VIII); кровоточивость, обусловленная гепаринизацией, введением препаратов фибринолитического (стрептокиназа, урокиназа и др.) и дефибринирующего действия (арвин, анкрод, дефибраза, рептилаза, анцистрон-Н).

Гемофилии.

Гемофилия А вызвана дефицитом антигемофилического глобулина (VIII фактор свертывания).

Гемофилия В вызвана дефицитом IX фактора свертывания.

Гемофилия С вызвана дефицитом XI фактора свертывания (фактор Розенталя), протекает наиболее тяжело.

Гемофилия А и В - наследственно обусловленные заболевания, передаются сцепленно с X-хромосомой, аутосомно-рецессивно). Гемофилия С передается аутосомно-доминантно (страдают и женщины и мужчины).

Патогенез. В основе кровоточивости лежит изолированное нарушение начального этапа внутреннего механизма свертывания крови, вследствие чего резко удлиняется общее время свертывания цельной крови (в том числе параметр R тромбоэластограммы) и показатели более чувствительных тестов - аутокоагуляционного (АКТ), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и т. д. Протромбиновое время (индекс) и конечный этап свертывания, а также все параметры тромбоцитарного гемостаза (число тромбоцитов и все виды их агрегации) не нарушаются. Пробы на ломкость микрососудов (манжеточная и др.) остаются нормальными.

Рис. Гематома, локализованная на голове новорожденного гемофилика, через 24 часа после родов



Течение гемофилии имеет особенности:

- 1) кровотечения возникает не сразу после травмы, с спустя 2-3 часа,
- 2) выраженность кровотечения неадекватно травме,

- 3) продолжительность кровотечения до нескольких часов и дней,
- 4) сгусток образуется, но кровь продолжает течь (просачивается),
- 5) наблюдается кровотечение в мышцы, в суставы, во внутренние органы,
- 6) кровотечение может быть из одного и того же места (кровотечение рецидивирует).

Клиника. Гематомный тип кровоточивости с раннего детского возраста у лиц мужского пола, обильные и длительные кровотечения после любых, даже малых, травм и операций, включая экстракцию зубов, прикусы губ и языка и т. д. Характерны повторяющиеся кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, голеностопные и др.) с последующим развитием хронических артрозов с деформацией и ограничением подвижности суставов, атрофией мышц и контрактурами, инвалидизирующих больных, заставляющих их пользоваться ортопедической коррекцией, костылями, инвалидными колясками. Возможны большие межмышечные, внутримышечные, поднадкостничные и забрюшинные гематомы, вызывающие иногда деструкцию подлежащей костной ткани (гемофилические псевдоопухоли), патологические переломы костей. Возможны упорные рецидивирующие желудочно-кишечные и почечные кровотечения. Тяжесть заболевания соответствует степени дефицита антигемофилических факторов: при крайне тяжелых формах их уровень ниже 1 %, при тяжелых - 1-2%, средней тяжести - 3-5%, легкой - больше 5%. Однако при травмах и операциях угроза развития опасных для жизни кровотечений сохраняется и при легких формах гемофилии, и лишь поддержание уровня факторов VIII или IX выше 30-50% обеспечивает надежный гемостаз.

Диагноз. Гемофилию предполагают у больных мужского пола с гематомным типом кровоточивости и гемартрозами, возникающими с раннего детства.

Лабораторные признаки: удлинение общего времени свертывания крови при нормальных показателях протромбинового и тромбинового тестов. Для дифференциальной диагностики гемофилии А и В используют тест генерации тромбопластина, коррекционные пробы в аутокоагулограмме: при гемофилии А нарушение свертываемости устраняется добавлением в плазму больного донорской плазмы, предварительно адсорбированной сульфатом бария (при этом удаляется фактор IX, но сохраняется фактор VIII), но не устраняется нормальной сывороткой, продолжительность хранения которой 1-2 сут (содержит фактор IX, но лишена фактора VIII); при гемофилии В коррекцию дает старая сыворотка, но не BaSO₄-плазма. При наличии в крови больного иммунного ингибитора антигемофилического фактора ("ингибиторная" форма гемофилии) коррекцию не дают ни BaSO₄-плазма, ни старая сыворотка, мало нарастает уровень дефицитного фактора в плазме больного после в/в введения его концентрата или донорской плазмы. Титр ингибитора определяют по способности разных разведений плазмы больного нарушать свертываемость свежей нормальной донорской плазмы.

Лечение. Основной метод - заместительная гемостатическая терапия криопреципитатом или концентратами фактора VIII (при гемофилии А) или фактор IX - препарат ППСБ (при гемофилии В). При отсутствии этих препаратов или неустановленной форме гемофилии - введение в/в струйно больших объемов свежей или свежезамороженной донорской плазмы, содержащей все необходимые факторы свертывания. При гемофилии А криопреципитат вводят в зависимости от тяжести геморрагии, травм или хирургического вмешательства в дозах от 10 до 30 ЕД/кг 1 раз в сутки, плазму - в дозах по 300-500 мл каждые 8 ч. При гемофилии В вводят концентраты фактора IX по 4-8 доз в сутки (под прикрытием 1500 ЕД гепарина на каждую дозу) либо донорскую плазму (до 3-4 дней хранения) по 10-20 мл/кг в сут ежедневно или через день. При анемизации прибегают также к трансфузиям свежей (1-2 дней хранения) одногруппной донорской крови или эритроцитной массы. Трансфузии крови и плазмы от

матери больному ребенку нецелесообразны: у передатчиц гемофилии уровень антигемофильных факторов существенно снижен.

Показания к заместительной терапии: кровотечения, острые гемартрозы и гематомы, острые болевые синдромы неясного генеза (часто связаны с кровоизлияниями в органы), прикрытие хирургических вмешательств (от удаления зубов до полостных операций). Причины неудач: разведение и медленное (капельное) введение концентратов факторов или плазмы, дробное введение их малыми дозами, одновременные вливания кровезаменителей (5% раствор глюкозы, полиглюкин, гемодез и т. д.), снижающих путем разведения концентрации антигемофильных факторов в крови больного. При "ингибиторных" формах сочетают плазмаферез (удаление антител к факторам свертывания) с введениями очень больших количеств концентратов факторов и преднизолона - до 4-6 мг/кг в сут.

Лечение гемартрозов. В остром периоде - возможно более ранняя заместительная гемостатическая терапия в течение 5-10 дней, при больших кровоизлияниях - пункция сустава с аспирацией крови и введением в его полость гидрокортизона или преднизолона (при строгом соблюдении асептики). Имобилизация пораженной конечности на 3-4 дня, затем - ранняя лечебная физкультура под прикрытием криопреципитата; физиотерапевтическое лечение, в холодном периоде - грязелечение (в первые дни под прикрытием криопреципитата). При всех кровотечениях, кроме почечных, показан прием внутрь аминокaproновой кислоты по 4-12 г в сутки (в 6 приемов). Локальная гемостатическая терапия: аппликация на кровоточащую поверхность тромбина с гемостатической губкой и аминокaproновой кислотой. Викасол и препараты кальция неэффективны и не показаны.

Остеоартрозы, контрактуры, патологические переломы, псевдоопухли требуют восстановительного хирургического и ортопедического лечения в специализированных отделениях. При артралгиях противопоказано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, резко усиливающих кровоточивость.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует технология, позволяющая производить препараты крови соответствующие импортным аналогам. Станции переливания крови производят из крови доноров малоэффективные промежуточные препараты, содержащие много посторонних белков: криопреципитат и свежезамороженную плазму. Применение таких препаратов, изготовленных по отечественной технологии, сопровождается сильнейшими иммунными реакциями у больных, что является небезопасным. Кроме того, препараты, производимые в России не проходят достаточной вирусной инактивации, в связи с чем высока вероятность заражения больных вирусными заболеваниями, такими как гепатит, СПИД и др. В последнее время, в связи с сокращением бюджетного финансирования различных статей здравоохранения в Санкт-Петербурге выпуск отечественных антигемофильных препаратов снижен.

Для безопасного лечения больных гемофилией за рубежом уже более 20 лет выпускаются эффективные вирусобезопасные препараты — концентраты факторов свертывания.

На сегодняшний день в городе имеется Центр по лечению гемофилии, в котором зарегистрировано более 800 жителей Санкт-Петербурга, страдающих гемофилией и другими нарушениями системы свертывания крови. Значительную часть от этого числа составляют дети. Среди взрослых больных гемофилией 50% составляют инвалиды, среди детей — инвалидов 40%. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) минимальное количество концентратов факторов, необходимое для лечения одного такого больного, составляет 12'500 международных единиц (МЕ) в год. Таким образом, суммарная минимальная потребность города составляет 7'500'000 МЕ в год. Эта цифра характеризует лишь экстренные потребности, так как абсолютно ясно, что лечение менее острых ситуаций будет по-прежнему осуществляться отечественными препаратами.

Однако даже такое количество импортных высокоочищенных препаратов позволит больным гемофилией получать образование, профессию и оставаться работоспособными, полноценными членами общества.

Профилактика. 1. Медико-генетическое консультирование, определение пола плода и наличия в его клетках гемофилической X-хромосомы. 2. Профилактика гемартрозов и других геморрагий: диспансеризация больных, рекомендации определенного образа жизни, устраняющего возможность травм, раннее использование допустимых видов лечебной физкультуры (плавание, атравматичные тренажеры). Организация раннего введения антигемофилических препаратов на дому (выездные специализированные бригады, обучение родителей в школе медицинских сестер); рентгенотерапия пораженных суставов, хирургическая и изотопная синовэктомия. В наиболее тяжелых случаях систематическое (2-3 раза в месяц) профилактическое введение концентрата факторов VIII или IX.

Кофакторная (компонентная) гемофилия - очень редкая форма. Тип наследования аутосомный. Низкая активность фактора VIII устраняется в тесте смешивания плазмы исследуемого с плазмой больного гемофилией А. Время кровотечения, адгезивность тромбоцитов, уровень в плазме фактора Виллебранда и его мультимерная структура не нарушены, что отличает кофакторную гемофилию от болезни Виллебранда.

Болезнь Виллебранда - один из наиболее частых наследственных геморрагических диатезов. Аутосомно наследуемый дефицит или аномальная структура синтезируемого в эндотелии сосудов макромолекулярного компонента фактора VIII.

Патогенез. Нарушается взаимодействие стенок сосудов с тромбоцитами, вследствие чего повышается ломкость микрососудов (положительные пробы на ломкость капилляров), при большинстве форм резко возрастает время кровотечения, снижается адгезивность тромбоцитов к субэндотелию и их агглютинация под влиянием ристомидина. Одновременно в большей или меньшей степени снижается коагуляционная активность фактора VIII, что сближает болезнь Виллебранда с легкими формами гемофилии А (отсюда старое название болезни - ангиогемофилия).

Клиника. У девочек с началом полового созревания и появлением менструаций характеризуется профузными меноррагиями. Тип кровоточивости в тяжелых случаях смешанный, в более легких - микроциркуляторный. При незначительной травматизации возникают геморрагии в кожу и подкожную клетчатку, носовые и маточные кровотечения, часто ошибочно расцениваемые как дисфункциональные, реже - желудочно-кишечные, внутричерепные. Гемартрозы редки и поражают лишь единичные суставы, не ведут к глубоким нарушениям функции опорно-двигательного аппарата. Наиболее мучительны изнуряющие и анемизирующие меноррагии, из-за которых иногда приходится прибегать к экстирпации матки. Возможно сочетание болезни Виллебранда с различными мезенхимально-сосудистыми дисплазиями - телеангиэктазией (форма Квика), артериовенозными шунтами, пролабированием створок клапанов сердца, слабостью связочного аппарата и т. д.

Диагноз устанавливают по типичной форме пожизненной кровоточивости и выявлению в разных сочетаниях следующих признаков: положительных проб на ломкость капилляров; удлинения времени кровотечения, особенно в пробах с наложением манжеты (+40 мм рт. ст.) по Айви, Борхгревинку или Шитиковой, при нормальном содержании тромбоцитов в крови, нормальной их величине; снижения адгезивности тромбоцитов к стеклу и коллагену, снижения агглютинации их под влиянием ристомидина и одновременного нарушения начального этапа свертываемости крови (в аутокоагуляционном тесте, при исследовании активированного парциального тромбопластинового времени). При большинстве форм снижены активность фактора Виллебранда в плазме и (или) тромбоцитах, а также уровень связанного с ним антигена.

Коагуляционная активность фактора VIII при одних формах снижена, при других - нормальна. После трансфузии свежей донорской плазмы или введения криопреципитата активность фактора VIII при болезни Виллебранда возрастает в большей степени и на более длительный срок, чем при гемофилии А. Ряд форм болезни Виллебранда связан с неправильным распределением этого фактора между плазмой и тромбоцитами (например, в тромбоцитах их мало, в плазме - много или наоборот) и нарушением его мультимерной структуры. Из-за этого разнообразия патогенетических форм каждый из перечисленных лабораторных признаков может отсутствовать, что затрудняет диагностику отдельных вариантов данного заболевания. Однако типичные формы диагностируют достаточно надежно.

Лечение. При кровотечениях и хирургических вмешательствах - введения криопреципитата и струйно свежемороженой плазмы. Дозы и частота их введения могут быть в 2-3 раза меньше, чем при гемофилии А. С первого и до последнего дня менструального цикла, а также при носовых и желудочно-кишечных кровотечениях назначают внутрь аминокaproновую кислоту (8-12 г/сут), либо осуществляют гормональный гемостаз.

Профилактика. Избегать браков между больными (в том числе между родственниками) в связи с рождением детей с тяжелой гомозиготной формой болезни.

Дефицит фактора XI (гемофилия С) - редкое аутосомно наследуемое заболевание, характеризующееся слабым нарушением внутреннего механизма начального этапа свертывания крови, отсутствием или незначительной выраженностью геморрагии.

Клиника. Чаще всего болезнь протекает бессимптомно и случайно выявляется при исследовании свертывающей системы крови. Спонтанная кровоточивость отсутствует или незначительна. Травмы и операции в ряде случаев (не всегда даже у одного и того же больного) осложняются кровотечениями.

Диагностика основана на выявлении нарушения начального этапа свертывания крови (в аутокоагулограмме, АПТВ) при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени. В коррекционных тестах нарушение исправляют добавлением как нормальной плазмы, так и нормальной сыворотки (отличие от легчайших форм гемофилии А и В).

Лечение. В большинстве случаев лечения не требуется. При операциях и родах, осложненных кровотечениями, - струйные трансфузии свежемороженой плазмы.

Профилактика такая же, как при болезни Виллебранда.

Диспротромбии - геморрагические диатезы, обусловленные наследственным дефицитом факторов протромбинового комплекса - VII (гипопротромбинемия), X (болезнь Стюарта - Прауэра), II (гипопротромбинемия) и V (гипоакцелеринемия}. Дефицит перечисленных факторов часто встречается как приобретенный дефект системы гемостаза, но редко (факторы VII, X, V) или крайне редко (фактор II) как наследственный дефект.

Клиника. При легких формах - микроциркуляторный, при более тяжелых - смешанный тип кровоточивости. Гемартрозы редки (преимущественно при дефиците фактора VII).

Диагностика. При всех формах значительно удлинено протромбиновое время (снижен протромбиновый индекс) при нормальном тромбиновом времени. Внутренний механизм свертывания (аутокоагулограмма, активированное парциальное тромбопластиновое время) нарушен при дефиците факторов X, V и II, но остается нормальным при дефиците фактора VII. Разграничение дефицита факторов X, V и II проводят с помощью корригирующих проб, тестов со змеиными ядами, путем количественного определения каждого из факторов.

Приобретенные формы дефицита факторов протромбинового комплекса чаще всего обусловлены приемом антикоагулянтов непрямого действия (кумаринов-пелентана, синкумара и др., фенилина), К-витаминной недостаточностью при обтурационной желтухе и кишечном дисбактериозе, тяжелыми заболеваниями печени, системным амилоидозом, чрезмерной депрессией этих факторов (ниже 20% нормы) на 3-7-й день после рождения (геморрагическая болезнь новорожденных). Следует, однако, учитывать, что в указанных ситуациях кровоточивость часто возникает и вследствие одновременного развития ДВС-синдрома.

Клиника. Комплексный приобретенный дефицит витамин-К-зависимых факторов первоначально проявляется петехиально-синячковой кровоточивостью (в частности, гемorragиями в местах инъекций, носовыми и десенными кровотечениями, гематурией), затем более обширными кровоподтеками и гематомами в области спины, в забрюшинном пространстве, гемorragиями в брюшину и стенку кишок, нередко имитирующими острый живот, меленой, иногда кровоизлияниями в мозг.

Диагноз устанавливают по наличию геморрагического синдрома и характерных нарушений гемостаза - резкого снижения протромбинового индекса и свертываемости в общих коагуляционных тестах (аутокоагулограмма, АПТВ) при нормальных тромбиновом времени, уровне фибриногена, отрицательных паракоагуляционных тестах, нормальном содержании в крови тромбоцитов. Учитывают предшествующие заболевания и воздействия, в том числе возможность отравления кумаринами (лекарственные формы, крысиный яд и др.).

Лечение. При наследственном дефиците факторов протромбинового комплекса - заместительная терапия (свежезамороженная плазма, введение препарата ППСБ в/в). При приобретенных формах - такая же терапия и введение водорастворимых препаратов витамина К (викасола) по 20- 40 мг в/в повторно до купирования кровоточивости и нормализации протромбинового времени.

Дисфибриногемии - наследственные молекулярные аномалии фибриногена, характеризующиеся либо замедлением свертывания этого белка под влиянием тромбина и тромбиноподобных ферментов, либо неправильной его полимеризацией, либо изменением чувствительности к фибринолизину (плазмину). Кровоточивость (как правило, легкая петехиально-синячковая) выявляется лишь при некоторых формах, тогда как при большинстве форм нет угрозы кровотечений или имеется склонность к тромбозам.

Лечение в большинстве случаев не показано; при острых обстоятельствах (большие операции, множественные тромбозы) плазмаферез с заменой таким же объемом свежезамороженной или нативной донорской плазмы (по 800-1000 мл в день в течение 2-3 дней).

Геморрагические диатезы, обусловленные патологией тромбоцитов: тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Нарушения тромбоцитарного гемостаза

Тромбоцитопатии (классификация З.С.Баркаган)

А. Наследственные и врожденные формы (патогенетические и функционально-морфологические группы)

Б. Приобретенные формы

Тромбастения Гланцмана

Синдром Бернара-Сулье

Тромбоцитопения

Тромбоцитопеническая пурпура (идиопатическая, приобретенная) - сборная группа заболеваний, объединяемая по принципу единого патогенеза тромбоцитопении;

укорочения жизни тромбоцитов, вызванного наличием антител к тромбоцитам или иным механизмом их лизиса. Различают аутоиммунную и гаптенную иммунную тромбоцитопению. В свою очередь аутоиммунная тромбоцитопения может быть как идиопатической, первичной, так и вторичной. В происхождении гаптенных (иммунных) форм тромбоцитопении ведущее значение имеют медикаменты и инфекции.

Клиника. Нарушен тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Характерны синяки и геморрагии различной величины и формы на коже; кровотечения из носа, десен, матки, иногда из почек, желудочно-кишечного тракта. Кровотечения возникают спонтанно; появлению синяков способствуют ушибы. Спленомегалия отсутствует. Заболевание осложняется хронической железодефицитной анемией различной тяжести. Течение заболевания может быть легким, средней тяжести и тяжелым.

Диагноз тромбоцитопенической пурпуры предполагается при наличии геморрагии на коже в сочетании с носовыми и маточными кровотечениями. Лабораторная диагностика: тромбоцитопения в анализах периферической крови, удлинение времени кровотечения по Дьюку, Айви или Борхгревинку-Ваалеру, положительные пробы на ломкость капилляров, повышенное или нормальное содержание мегакариоцитов в костном мозге. Клинически диагноз аутоиммунной тромбоцитопении предполагают на основании отсутствия семейного анамнеза и других признаков наследственного дефицита тромбоцитов, а также положительного результата стероидной терапии.

Лечение. Консервативное лечение - назначение преднизолона в начальной дозе 1 мг/кг/сут. При недостаточном эффекте дозу увеличивают в 2-4 раза (на 5-7 дней). Продолжительность лечения 1-4 месяца в зависимости от эффекта и его стойкости. О результатах терапии свидетельствует прекращение геморрагии в течение первых дней. Отсутствие эффекта (нормализации уровня тромбоцитов в крови через 6-8 недель лечения преднизолоном) или его кратковременность (быстрый рецидив тромбоцитопении после отмены стероидов) служит показанием к спленэктомии. Абсолютные показания к спленэктомии - тяжелый тромбоцитопенический геморрагический синдром, не поддающийся консервативной терапии, появление мелких множественных геморрагий на лице, языке, кровотечениях, начинающаяся геморрагия в мозг, а также тромбоцитопения средней тяжести, но часто рецидивирующая и требующая постоянного назначения глюкокортикоидов. Терапию иммунных тромбоцитопений химиотерапевтическими препаратами-иммунодепрессантами (азатиоприн, циклофосфан, винкристин и др.) изолированно или в комплексе с преднизолоном назначают только при неэффективности стероидной терапии и спленэктомии в условиях специализированного стационара и лишь по жизненным показаниям. Гемостаз осуществляют путем тампонады (когда возможно, местного или внутривенного применения аминокaproновой кислоты, назначения адроксона, этамзилата (дицинона) и других симптоматических средств. Маточные кровотечения купируют приемом аминокaproновой кислоты (внутри по 8-12 г в день), местранола или инфекундина.

Прогноз различен. При иммунологической редукции мегакариоцитарного ростка, а также при неэффективной спленэктомии прогноз ухудшается. Больные подлежат обязательной диспансеризации. Частоту посещений врача определяют тяжесть заболевания и программа лечения на данный момент.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа (ИТП) — заболевание, которое наиболее часто (в 40% случаев) является причиной геморрагического синдрома в гематологической практике. Распространенность ИТП среди детей и взрослых колеблется от 1 до 13% на 100 000 человек.

Симптомы ИТП описал еще Гиппократ, но только в 1735 году Werlhof выделил ИТП как самостоятельную нозологическую единицу и описал ее как «болезнь пятнистых

геморрагий» у молодых женщин. Werlhof также описал случаи спонтанного и полного выздоровления. А почти через 150 лет было доказано, что причиной геморрагий при болезни Werlhof'a является уменьшение количества тромбоцитов в циркуляции.

ИТП — аутоиммунное заболевание, для которого характерны:

- изолированная тромболитическая тромбоцитопения (менее 150000/мкл) при отсутствии иных отклонений при подсчете форменных элементов и в мазке крови;
- нормальное или повышенное число мегакариоцитов в костном мозге;
- отсутствие у пациентов клинических проявлений других заболеваний или факторов, способных вызвать тромбоцитопению (например, СКВ, ВИЧ-инфекция, лейкоз, миелодисплазии, а-г-глобулинемия, врожденные и наследственные тромбоцитопении, лечение некоторыми препаратами).

Генетика. ИТП — заболевание приобретенное, поэтому генетических исследований мало, но генетически детерминирован при этом заболевании иммунный ответ. По данным некоторых авторов (Н. П. Шабалов и др.) в развитии ИТП определенную роль играет наследственная предрасположенность — передаваемая по аутосомно-доминантному типу качественная неполноценность тромбоцитов.

Патогенез. Для ИТП характерна повышенная деструкция тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам, обусловленного аномальным ответом на антигены. Некоторые исследования доказывают связь с HLA-системой, дефицитом IgG-2, аномальными компонентами комплемента, особенно C4.

Клиника. Характерно внезапное появление геморрагического синдрома по микроциркуляторному типу у ребенка, который в других отношениях абсолютно здоров. Геморрагический синдром обычно представлен кожными геморрагиями (петехии, пурпура, экхимозы), кровоизлияниями в слизистые оболочки, кровотечениями из слизистых (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, маточные, реже — мелена, гематурия). Провоцирующие факторы: ОРВИ, детские инфекции (ветряная оспа, корь, краснуха), вакцинация, персистенция вирусов CMV, EBV, парвовирус В19.

Осложнения. В случае значительного снижения числа тромбоцитов возрастает риск профузных кровотечений с развитием тяжелой постгеморрагической анемии, представляющей угрозу для жизни больного. Основная причина смерти, хотя и достаточно редкая (менее 1% при ИТП), внутрочерепные кровоизлияния. Факторы риска последнего следующие: крайняя степень выраженности кожного геморрагического синдрома с локализацией петехий на ушах, слизистой полости рта, кровоизлияния в склеру, кровотечения из слизистых при количестве тромбоцитов менее 20 000/мкл; резкое беспокойство и плач ребенка.

Классификация. По течению выделяют острые (продолжающиеся менее 6 месяцев) и хронические формы ИТП. Последние подразделяются на варианты:

- с редкими рецидивами;
- с частыми рецидивами;
- непрерывно рецидивирующее течение.

По периоду болезни выделяют обострение (криз), клиническую ремиссию (отсутствие каких-либо проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении) и клинико-гематологическую ремиссию.

Течение заболевания. У большинства детей (80-90%) наблюдается острая форма ИТП со спонтанным выздоровлением в результате терапии или без нее. Выздоровление наступает, как правило, в течение 6 месяцев, поскольку антитромбоцитарные антитела могут циркулировать в крови до 3-6 месяцев. У детей раннего возраста чаще встречается

острая форма ИТП, у детей старше 10 лет, как правило, хроническая ИТП, а у детей до 1 года — только острая; хроническая ИТП в грудном возрасте — проявление другого заболевания. Полное выздоровление более вероятно у детей с предшествующей яркой клиникой вирусной инфекции и внезапным развитием на этом фоне тромбоцитопении; у большинства детей признаки заболевания исчезают в течение 1-2 месяцев. Если же в организме больного в течение какого-либо времени отмечалась склонность к повышенному образованию экхимозов, то ремиссия в течение 3 месяцев отмечается не более чем у 19% больных. Летальный исход при ИТП у детей крайне редок и связан исключительно с внутрочерепным кровоизлиянием.

Дифференциальный диагноз проводится со следующими заболеваниями: лейкоз, апластическая анемия, гемолитико-уремический синдром, синдром Вискотта — Олдрича, анемия Фанкони, TAR-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, СКВ, синдром Казабаха — Меррита, аномалии Мэя-Хегглина, Бернара — Сулье, синдром Фишера, миелодиспластический синдром, ВИЧ-инфекция, вирусные инфекции (CMV, EBV, парвовирус В19).

Диагностические тесты. Научно обоснованных данных о точности и достоверности диагностических тестов, применяемых при ИТП, мало. Как правило, для постановки окончательного диагноза необходимо подтвердить наличие изолированной тромбоцитопении и исключить другие возможные ее причины, анализируя данные анамнеза, объективного обследования, результаты клинического анализа крови и мазка периферической крови. Данных о прогностической значимости или эффективности дополнительных методов исследования (например, выявление анти-ДНК, антикардиолипидных и антитромбоцитарных антител, проба Кумбса, уровни иммуноглобулинов, определение числа тромбоцитов у родителей) в типичных случаях ИТП нет.

В миелограмме при ИТП изменений не отмечается, выявляется нормальное или повышенное количество мегакариоцитов, что доказывает тромболитический характер тромбоцитопении. В связи с этим исследование костного мозга необходимо проводить тогда, когда есть симптомы, указывающие на возможность другого диагноза: потеря веса, боли в костях, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, хроническое течение болезни в сочетании с анемией, лейкопенией или лейкоцитозом. Аспирация костного мозга является обязательной для тех больных, которым показана терапия глюкокортикоидами (ГК). Если ребенку с острым лейкозом был поставлен ошибочный диагноз и терапия ГК проводится как монотерапия, то это может неблагоприятно сказаться на прогнозе. Во время проведения стерильной пункции нужно постараться успокоить ребенка, так как теоретически повышение интракраниального давления может спровоцировать внутрочерепное кровоизлияние. Это достигается путем назначения седативных препаратов перед процедурой, быстрой техникой аспирации, особенно у возбудимых детей; в других случаях вопрос решается индивидуально.

Поскольку вирусы ветряной оспы, кори, краснухи, CMV, EBV, парвовирус В19 могут вызвать ИТП, должно проводиться тестирование на эти инфекции, особенно в случае хронической ИТП.

Лечение острой ИТП. Все больные ИТП с любыми проявлениями геморрагического синдрома должны быть госпитализированы. И в первую очередь нужно решить вопрос: лечить или не лечить больного? У всех больных целью терапии и/или наблюдения является профилактика серьезных (тяжелых) кровотечений (внутричерепного кровоизлияния или кровотечения из слизистых с развитием тяжелой постгеморрагической анемии), угрожающих жизни больного, в течение периода тромбоцитопении. Если любое из этих осложнений присутствует, то терапия показана немедленно, вне зависимости от количества тромбоцитов. При отсутствии таких осложнений врач-гематолог должен решать этот вопрос, полагаясь на здравый смысл. Так как у детей чаще встречается острая ИТП и возможно спонтанное выздоровление, при отсутствии кровотечений целесообразно

просто наблюдать за больным. Если кожный геморрагический синдром не нарастает, то терапия ГК не показана. Как правило, в такой ситуации геморрагии на коже исчезают в течение 7-10 дней, количество тромбоцитов нормализуется позже, индивидуально у каждого больного. Длительность тромбоцитопении определяется временем циркуляции в крови антитромбоцитарных антител — от 3-6 недель до 3-6 месяцев. Тромбоцитопения при отсутствии геморрагического синдрома лечения не требует. При нарастании кожного геморрагического синдрома в процессе наблюдения за больным и/или присоединении кровотечения показана иммуносупрессивная терапия ГК. ГК (преднизолон) как начальная терапия назначается в средней суточной дозе 60 мг/м^2 (что соответствует 2 мг/кг в сутки) на 3 недели по 3 раза в день (600, 1000, 1400) с учетом суточного биоритма — $2/3$ суточной дозы ГК даются в утренние часы. Трехнедельный срок терапии ГК в полной дозе определяется периодом полураспада антитромбоцитарных антител, который и равен 3 неделям.

При достижении полной клинико-лабораторной ремиссии доза преднизолона уменьшается по 5-10 мг в 3 дня до полной отмены. Снижение количества тромбоцитов на фоне уменьшения дозы ГК не является показанием к возврату прежней дозы. В случае достижения только клинической ремиссии продолжение терапии ГК в прежней дозе до нормализации количества тромбоцитов нецелесообразно, так как пролонгированное лечение ГК подавляет продукцию тромбоцитов и способствует развитию осложнений. Необходимо начать снижение дозы ГК, но на прерывистом курсе — 5 мг через день до полной отмены.

При наличии у больного серьезных кровотечений начальная доза ГК может быть 3-5 мг/кг в сутки на 3-5 дней до купирования геморрагического синдрома с переходом затем на дозу 2 мг/кг в сутки. Альтернативным путем может быть пульс-терапия: метилпреднизолон 30 мг/кг в сутки в течение трех дней (время инфузии — не менее 20 минут) до купирования геморрагического синдрома и повышения тромбоцитов до безопасного уровня (более 20 000). Пульс-терапия и ГК в дозе 3-5 мг/кг в сутки могут быть использованы при рецидиве тромбоцитопении и геморрагического синдрома после завершения начального курса ГК.

Начальной или альтернативной терапией может быть введение внутривенного иммуноглобулина (IgG в/в). Это наиболее важное достижение в лечении ИТП за последнее десятилетие. Основной механизм действия IgG в/в — обратимая блокада Fc-рецепторов на макрофагальных клетках. В результате уменьшается опсонизация тромбоцитов и таким образом предотвращается их разрушение в кровяном русле. Используемые препараты: октагам, пентаглобин. Доза IgG в/в — $0,4 \text{ г/кг}$ в сутки в течение 5 дней. IgG в/в способен очень быстро, через 24-48 часов, повышать количество тромбоцитов у большинства больных ИТП до уровня более 100000. Рандомизированные исследования показали, что курсы терапии IgG в/в и ГК дают примерно одинаковый эффект. Преимущества IgG в/в — отсутствие токсичности, высокая эффективность, не передается ВИЧ; недостатки — длительная инфузия (несколько часов), высокая стоимость (курс — от 3000 до 5000 долл.). Инфузия IgG в/в не проводится при количестве тромбоцитов более 30 000.

Для лечения кровотечений, угрожающих жизни больного, в качестве начальной терапии используются:

- ГК в высоких дозах или пульс-терапия;
- IgG в/в;
- сочетание ГК и IgG в/в;
- экстренная спленэктомия (по витальным показаниям, прежде всего при внутримозговом кровоизлиянии).

Трансфузии тромбомассы не показаны из-за сенсibilизации и резкого повышения образования антитромбоцитарных антител.

Также в период тромбоцитопении с проявлениями геморрагического синдрома резко ограничивается двигательный режим. Проводится симптоматическая терапия:

- ангиопротекторы — дицинон per os, в/в;
- ингибиторы фибринолиза — аминокaproновая кислота 0,2-0,5 г/кг в сутки per os, в/в;
- местные способы остановки кровотечений.

Рекомендации по начальному лечению больных ИТП представлены в таблице.

Таблица. Начальное лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (рекомендации Американского общества гематологов, 1997 г.)

Число тромбоцитов и клинические проявления	Оценка метода		
	Целесообразно	Степень целесообразности точно не определена	Нецелесообразно
Число тромбоцитов менее 10 тыс./мкл.			
Бессимптомное течение	ГК	Ig G в/в, госпитализация	Наблюдение, спленэктомия
Слабо выраженная пурпура	ГК	Ig G в/в, госпитализация	Наблюдение, спленэктомия
Кровотечение из слизистых	ГК, госпитализация	Ig G в/в	Наблюдение, спленэктомия
Тяжелое кровотечение	Ig G в/в, ГК, госпитализация	Спленэктомия	Наблюдение
Число тромбоцитов от 10 до 20 тыс./мкл.			
Бессимптомное течение	ГК	Госпитализация, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Слабо выраженная пурпура	ГК	Госпитализация, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Кровотечение из слизистых	ГК, госпитализация	IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Тяжелое кровотечение	IgG в/в, ГК, госпитализация	Спленэктомия	Наблюдение
Число тромбоцитов от 20 до 30 тыс./мкл.			
Бессимптомное течение		ГК, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия, госпитализация
Слабо выраженная пурпура	ГК	IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия, госпитализация
Кровотечение из слизистых	ГК	Госпитализация, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Тяжелое кровотечение	IgG в/в, ГК, госпитализация	Спленэктомия	Наблюдение
Число тромбоцитов от 30 до 50 тыс./мкл.			
Бессимптомное течение		ГК	Наблюдение, IgG в/в, спленэктомия, госпитализация

Слабо выраженная пурпура		ГК	Наблюдение, IgG в/в, спленэктомия, госпитализация
Кровотечение из слизистых	из	ГК	Госпитализация, IgG в/в, спленэктомия
Тяжелое кровотечение		ГК, IgG в/в, госпитализация	Наблюдение, спленэктомия
Число тромбоцитов от 50 до 100 тыс./мкл.			
Бессимптомное течение		Наблюдение	IgG в/в, спленэктомия, ГК, госпитализация
Слабо выраженная пурпура		Наблюдение	IgG в/в, спленэктомия, ГК, госпитализация
Кровотечение из слизистых	из	Наблюдение, госпитализация	ГК, Спленэктомия, IgG в/в

Предсказать острое или хроническое течение ИТП невозможно. Но можно выделить факторы, способствующие хронизации процесса:

- неадекватная терапия ГК — начальная доза менее 2 мг/кг в сутки, длительность курса ГК в полной дозе менее 3 недель;
- переливание тромбомассы;
- вирусная персистенция;
- хронические очаги инфекции;
- пубертатный период;
- социально-бытовые факторы, определяющие эмоциональный статус больного.

Диспансерное наблюдение при острой ИТП проводится в течение 5 лет. Отвод от прививок также в течение пяти лет, противопоказаны прививки живыми вирусными вакцинами. Не рекомендуется смена климата в течение 3-5 лет. Не следует использовать аспирин, нитрофураны, УВЧ, УФО. Противопоказана инсоляция. Следует проводить санацию хронических очагов инфекции, профилактику ОРВИ.

Лечение хронической ИТП. Длительность ИТП более 6 месяцев свидетельствует о хронической форме заболевания, хотя не исключена вероятность спонтанного выздоровления даже через несколько лет, также реальна возможность нового ухудшения (криза) или непрерывно рецидивирующего течения. При хронической ИТП терапия также проводится с целью уменьшения риска серьезных кровотечений. Число тромбоцитов может не коррелировать с риском кровотечений. У всех больных должны быть исключены аспирин и другие антиагреганты и/или антикоагулянты. Не следует делать внутримышечные инъекции. Исключаются вакцинации и аллергены (в том числе пищевые), так как они могут увеличить степень тромбоцитопении. Ребенку с выраженным геморрагическим синдромом и/или количеством тромбоцитов менее 50000 следует резко ограничить двигательный режим, игры на улице. Даже при минимальной выраженности геморрагического синдрома и количестве тромбоцитов менее 100 000 занятия спортом нужно прекратить, чтобы предупредить возможность травмы. Плавание в этом смысле более безопасно. При сохранении тромбоцитопении, но отсутствии геморрагического синдрома лечение не требуется, если двигательный режим ограничен. Если ребенок ведет достаточно активный образ жизни, необходима симптоматическая терапия: чередование курсов фитотерапии (крапива, тысячелистник, шиповник, пастушья сумка, арника и др.) с ангиопротекторами (дицинон — 1 др. х 3 р., магнум С 0,25-0,5 х 1р., траумель 1т. х 3 р.). Симптоматическая терапия постоянно проводится при непрерывно рецидивирующем течении хронической ИТП.

При обострении, то есть резком усилении кожного геморрагического синдрома, кровотечениях из слизистых, с целью купирования геморрагического синдрома показана терапия ГК коротким курсом — преднизолон 2-3 мг/кг в сутки в течение 5-7 дней с полной отменой за 1-3 дня в сочетании с ангиопротекторами и ингибиторами фибринолиза.

При непрерывно рецидивирующем течении хронической ИТП или частых обострениях с кровотечениями из слизистых необходимо решить вопрос о плановой спленэктомии. При этом клиничко-лабораторная ремиссия достигается у 70-90% больных. Основная масса антитромбоцитарных антител синтезируется в селезенке, после удаления которой титр антител значительно уменьшается и не определяется. Спленэктомия — это большая операция, риск постспленэктомического сепсиса превышает риск серьезного кровотечения. Поэтому спленэктомия должна проводиться не ранее чем через 12 месяцев после установления диагноза. Принятый возраст для спленэктомии — пять лет и старше, что связано с созреванием иммунной системы к этому возрасту. Показаниями к плановой спленэктомии являются: частые обострения с кровотечениями из слизистых при количестве тромбоцитов менее 30 000. При некупирующемся кровотечении или угрозе кровоизлияния в ЦНС целесообразна спленэктомия по витальным показаниям. Во время операции должны быть удалены все добавочные селезенки, в противном случае тромбоцитопения будет сохраняться. Если симптомы ИТП не исчезают и после спленэктомии, то при активном кровотечении и количестве тромбоцитов менее 30 000 могут использоваться ГК коротким курсом, IgG в/в.

При непрерывно рецидивирующем течении хронической ИТП до и/или после спленэктомии в настоящее время обсуждается использование модуляторов иммунного ответа (особенно у часто болеющих детей) — препаратов интерферона (интрон А, лейкоинтерферон, γ -интерферон). Однако достоверные данные об эффективности такой терапии или доказательства, на основе которых можно было бы разработать рекомендации, сегодня отсутствуют. Описаны длительные ремиссии после терапии азатиоприном, винкристином, даназолом. Необходимо подчеркнуть — лечение следует проводить индивидуально! При сохранении ИТП после спленэктомии необходимо исключить аутоиммунные заболевания, иммунодефицитное состояние, синдром Эванса и др.

Спленогенные тромбоцитопении - тромбоцитопении, обусловленные спленомагалией и гиперспленизмом.

Патогенез. Спленомагалии любого генеза могут сопровождаться повышенной секвестрацией и деструкцией тромбоцитов.

Диагноз основан на обнаружении тромбоцитопении при увеличенной селезенке и нормальном (или даже реактивно увеличенном) числе мегакариоцитов в костном мозге.

Лечение патогенетическое - спленэктомия.

Симптоматические тромбоцитопении, обусловленные нарушением, тромбоцитообразования, встречаются при неопластических, апластических и других заболеваниях костного мозга (острые и хронические лейкозы, аплазии кроветворения различного генеза, миелофиброз, остеомиялодисплазия, миелокарциноматоз, болезнь Педжета и некоторые другие заболевания костей).

Диагноз ставят при выявлении заболевания кроветворной системы с тромбоцитопенией, нарушении мегакариоцито- и тромбоцитообразования по данным морфологического исследования костного мозга.

Лечение направлено на основное заболевание.

Тромбоцитопатии - заболевания, в основе которых лежит врожденная (чаще всего наследственная) или приобретенная качественная неполноценность тромбоцитов. При

ряде тромбоцитопатий возможна непостоянная вторичная тромбоцитопения (обычно умеренная), обусловленная укорочением продолжительности жизни дефектных тромбоцитов.

Тромбастения (болезнь Гланцманна) - наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному или неполному рецессивному типу, поражающее лиц обоего пола.

Патогенез. Первичный дефект коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при сохранении реакции освобождения из тромбоцитов пластиночных компонентов: серотонина, АДФ, факторов III и IV и др. при воздействии коллагеном.

Дизагрегационные тромбоцитопатии - нарушение одной или нескольких агрегационных функций пластинок. В группу включают формы с нарушением реакции освобождения тромбоцитарных факторов и без него, а также с нарушением накопления в этих клетках АТФ, АДФ и серотонина.

Патогенез. Наследственно обусловленное или приобретенное снижение всех или отдельных адгезивноагрегационных свойств. Свойством провоцировать скрытую дисфункцию пластинок или вызывать ее обладает ряд лекарственных препаратов: ацетилсалициловая кислота, бутадион (фенилбутазон), индометацин (метиндол) и др.

Вазопатии

Геморрагические диатезы, обусловленные патологией сосудов.

Наследственная телеангиэктазия (геморрагический ангиоматоз, болезнь Ослера-Рандю) - наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется истончением и недостаточным развитием на отдельных участках сосудистого русла субэндотелиального каркаса мелких сосудов, неполноценностью эндотелия.

Патогенез. В детском или юношеском возрасте образуются тонкостенные, легко кровоточащие и травмируемые малые ангиомы; в ряде случаев формируются артериовенозные шунты в легких и других органах, прочие признаки неполноценности мезенхимы - растяжимость кожи (резиновая кожа), слабость связочного аппарата (привычные вывихи, пролабирование створок клапанов сердца). Возможно сочетание с болезнью Виллебранда.

Клиника. Преобладают рецидивирующие кровотечения из телеангиэктазий, расположенных чаще всего в носу. Реже кровоточат телеангиэктазы на кайме губ, слизистых оболочках ротовой полости, глотки, желудка. Число телеангиэктазий и кровотечений нарастает в период полового созревания и в возрасте до 20-30 лет. При наличии артериовенозных шунтов возникают одышка, цианоз, гипоксический эритроцитоз; рентгенологически в легких обнаруживают единичные округлые или неправильной формы тени, ошибочно принимаемые нередко за опухоли. Возможно сочетание с пролабированием створок клапанов сердца (шумы, аритмия), гипермобильностью суставов, вывихами и другими мезенхимальными нарушениями (геморрагические мезенхимальные дисплазии по З. С. Баркагану) и с дефицитом фактора Виллебранда (синдром Квика). Заболевание может осложниться циррозом печени.

Диагноз основан на обнаружении типичных телеангиэктазий, рецидивирующих кровотечений из них, семейного характера заболевания (возможны и спорадические случаи). Существенных нарушений системы гемостаза нет (кроме случаев сочетания с дефицитом фактора Виллебранда). При частых и обильных кровотечениях развивается постгеморрагическая анемия; при артериовенозных шунтах - эритроцитоз, повышенное содержание гемоглобина в крови.

Лечение. В периоды кровотечений используют средства местной и общей гемостатической терапии - орошения тромбином с 5% раствором аминокaproновой кислоты, тампонада носа масляными тампонами, прижигания и др.

Более эффективна криотерапия. В иных случаях приходится прибегать к хирургическому лечению (иссечение ангиом, пластика перегородки носа, перевязка артерий). Используют баротерапию, прижигания с помощью лазера. Все эти мероприятия часто дают лишь временный эффект. Введения викасола не показаны. При сопутствующем дефиците фактора Виллебранда показаны трансфузии нативной плазмы, введения криопреципитата. При анемизации - гемотрансфузии, введение препаратов железа.

Прогноз в большинстве случаев относительно благоприятный, но встречаются формы с неконтролируемыми кровотечениями.

Профилактика. Избегать травматизации слизистых оболочек в местах расположения ангиом, смазывание слизистой оболочки носа ланолином (с тромбином) или нейтральными маслами.

Список литературы

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Петрищев Н.Н. и др. Нарушение системы гемостаза и их фармакологическая коррекция. СПб, Изд.СПбГМУ, - 2000. – 78 с.
2. Бокарев И.Н., Смоленский В.С., Кабаева Е.В. Алгоритмы диагностики геморрагических состояний. – Русский медицинский ж. - 2000.
3. Гематология детского возраста. – Руководство для врачей под ред. Н.А.Алексеева. СПб. Изд. Гиппократ. – 1998. – 543 с.
4. Денюш Е.К. Современное состояние вопроса об идеопатической тромбоцитопенической тромбоцитарной пурпуре у детей. – ж. Педиатрия. – 1999. - №2, - С.56-77.
5. Дубко М.Ф. Сравнительная характеристика эффективности различных схем гормонально-цитостатической терапии ювенильного ревматоидного артрита. – Автореф. дисс....канд. – СПб. – 2004. - 20 с.
6. Лыскина Г.А., Шарова А.А., Петеркова В.А., Головина Н.Ф. Кортикостероидная терапия и задержка роста у детей с системными заболеваниями соединительной ткани. – Российский педиатрический ж., 2000, - № 6. – С.14-19.
7. Лыскина Г.А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей. – ж. Педиатрия. – 2004. - № 2. – С.46-52.
8. Насонова В.А. Системные заболевания соединительной ткани: этиология и патогенез. – ж. Врач. – 2000. - № 9. – С.3-6.
9. Тарасова Н.А., Иванова М.М., Жорняк А.П. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. – ж. Терапевтический архив. – 2003. - № 1. – С.59-62.

Содержание

Системные васкулиты. Номенклатура системных васкулитов.	1
Геморрагический васкулит	1
Узелковый полиартериит	5
Слизисто-кожно-лимфодулярный синдром – болезнь Kawasaki	6
Гранулематоз Вегенера	7
Неспецифический аортоартериит – болезнь Такаясу	9
Болезнь Бехчета	10

Синдром Чарджа-Стросса	10
Геморрагические диатезы	11
Коагулопатии.	16
Гемофилии.	
Болезнь Виллебранда	21
Диспротромбии	22
Дисфибриногенемии	22
Геморрагические диатезы, обусловленные патологией тромбоцитов: тромбоцитопении и тромбоцитопатии.	22
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа.	23
Спленогенные тромбоцитопении	29
Симптоматические тромбоцитопении	30
Тромбастения (болезнь Гланцманна)	30
Вазопатии	30