



ЛЕКЦИЯ «ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ У ДЕТЕЙ»

профессор, д.м.н. Т.Г. Маланичева

Геморрагические диатезы - это группа заболеваний, протекающих с геморрагическим синдромом

Классификация геморрагических диатезов:

- 1. Коагулопатии - нарушения в системе свертываемости крови (гемофилия);**
- 2. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии - нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза (болезнь Верльгофа);**
- 3. Вазопатии - нарушения в сосудистом звене (геморрагический васкулит);**
- 4. С одновременным нарушением в разных звеньях системы гемостаза (коагулопатии и тромбоцитопатии – болезнь Виллебранда)**

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ.

- 1. Гематомный – появление подкожных, меж– и внутримышечных и др. гематом, гемартрозов;**
- 2. Микроциркуляторный (петехиально-пятнистый, синячковый) – появление петехий и экхимозов на коже, часто с кровотечения (носовые, десневые);**
- 3. Васкулитно-пурпурный – появление на коже петехий, пурпуры, элементы симметричные**
- 4. Смешанный (микроциркуляторно-гематомный) – гематомы незначительные в сочетании с петехиями и экхимозами**

ГЕМОФИЛИЯ – это коагулопатия, с гематомным типом кровоточивости, для которой характерна изолированная недостаточность одного из факторов свертывания крови

Классификация гемофилии:

- Гемофилия А (дефицит VIII фактора) – 70-78%**
- Гемофилия В (дефицит IX фактора, болезнь Кристмаса) – 9-18%**
- Гемофилия С (дефицит XI фактора) – редко**

**Распространенность гемофилии:
13-14 больных на 100 000 мужчин.
Соотношение гемофилии А и В – 4:1**

ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОФИЛИИ

Заболевание вызывается мутацией гена, расположенного на X-хромосоме и обуславливающего биосинтез факторов свертывания.

1. Наследственный характер – 70-90%

Тип наследования - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Носители - женщины, имеющие 2-ю нормальную X-хромосому сами не болеют, но имеют повышенную кровоточивость.

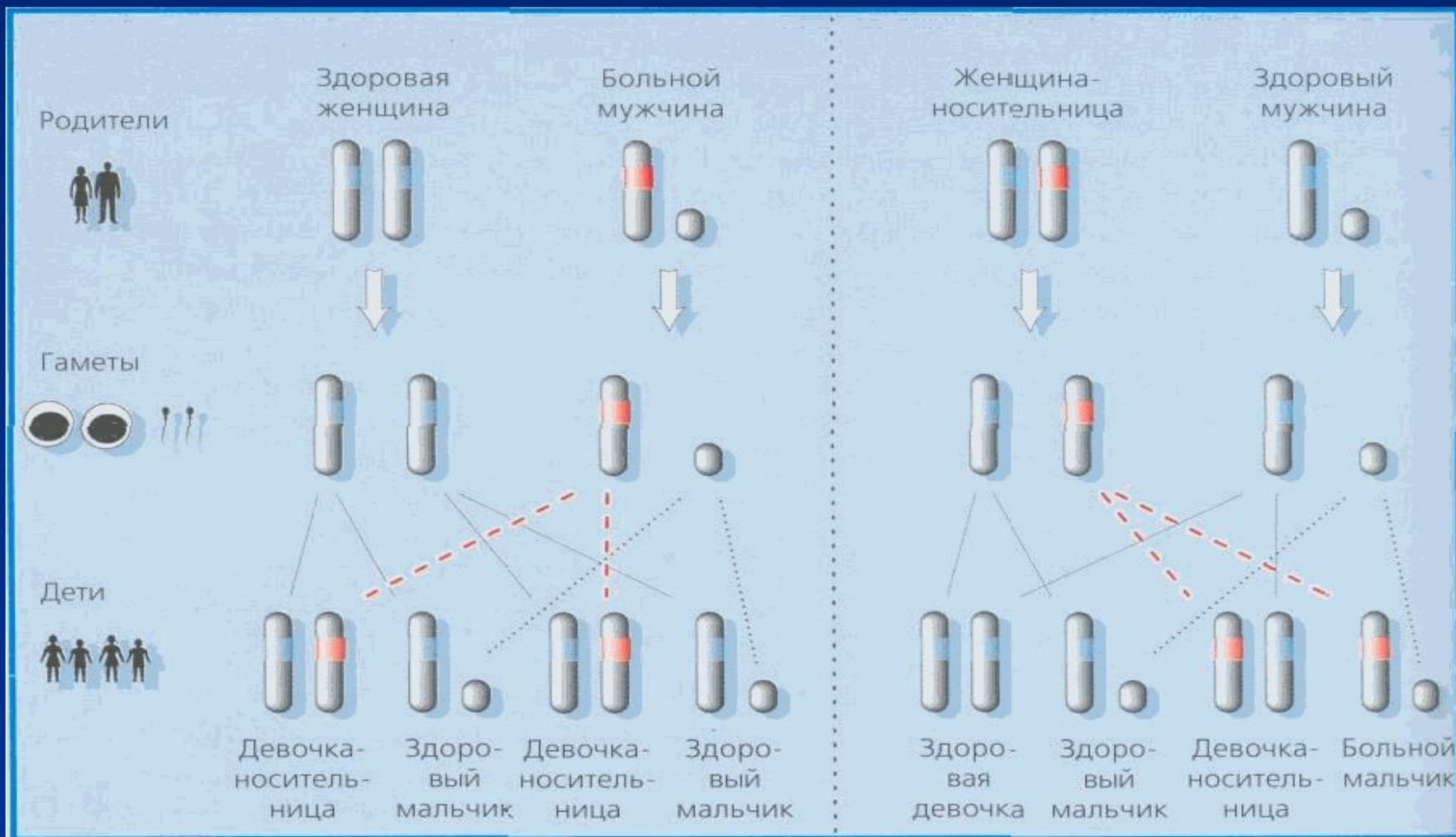
Мужчины, получившие от матери-носителя пораженную X-хромосому будут больными.

Женщины, которые унаследовали обе пораженные X-хромосомы будут больны тяжелой гемофилией.

2. Возникает в семье спорадически – 10-30% (спонтанная форма гемофилии), является следствием вновь возникших мутаций.

Мутации при сперматогенезе возникают в 30 раз чаще, чем при овогенезе.

НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕМОФИЛИИ





Королева Виктория

**Королева Виктория –
самая известная
носительница гена
гемофилии
Один из ее сыновей
страдал гемофилией
Болели гемофилией
ее внуки и правнуки, в
том числе российский
царевич Алексей**



ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОФИЛИИ

Развитие кровоточивости связано с нарушением свертываемости крови из-за дефицита факторов.

При гемофилии А отмечается дефицит VIII фактора (антигемофильного глобулина), который состоит из 2-х субъединиц:

- Прокоагулянтная часть, обладающая антигемофильной активностью (страдает)
- Фактор Виллебранда – участвует в адгезии тромбоцитов, контролирует время кровотечения (при гемофилии – в норме), снижен при болезни Виллебранда

При гемофилии В синтезируется аномальный IX фактор, не выполняющих коагуляционных функций.

Дефицит VIII или IX фактора приводит к нарушению I фазы свертываемости крови, в результате чего протромбин не переходит в тромбин (II фаза), а фибриноген в фибрин (III фаза) и сгусток не образуется.

Происходит резкое замедление свертываемости крови (по внутреннему пути) и развивается повышенная кровоточивость.

КЛИНИКА ГЕМОФИЛИИ У ДЕТЕЙ

Геморрагический синдром характеризуется гематомным типом кровоточивости:

- **Образование меж - , внутримышечных и других гематом;**
- **Кровоизлияния в крупные суставы - гемартрозы;**
- **Длительные поздние кровотечения после травм, операций, экстракции зубов;**
- **Реже кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия (после травмы или приема лекарств, разжижающих кровь)**



**Глубокие гематомы у
больного гемофилией.**



**Гемартроз коленного сустава
у больного гемофилией**

ВОЗРАСТНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ СИМПТОМОВ

Заболевание начинается с 1-х дней жизни:

В периоде новорожденности у ребенка отмечаются:

- **кефалогематома;**
- **длительные кровотечения из пупочной ранки.**



У грудных детей:

- кровотечения из ротовой полости в связи с травматизацией ее различными предметами.
- болезнь может начаться после первой внутримышечной прививки с развитием мышечной гематомы.
- когда ребенок начинает сидеть, типичны кровоизлияния в области ягодиц.
- прорезывание зубов сопровождается не очень обильными десневыми кровотечениями.

Позже на первый план выходят кровоизлияния в крупные суставы. Гемартроз – гемартрит - анкилоз

Кровоизлияние в коленный сустав у больного гемофилией.



ДИАГНОСТИКА ГЕМОФИЛИИ

1. Семейный анамнез (составление родословной)
У 1/3 он отрицательный.

2. Клиника – гематомный тип кровоточивости с поражением опорно-двигательного аппарата и упорные поздние кровотечения после травм и хирургических вмешательств.

3. Лабораторные данные:

А. Оценка коагулограммы – гипокоагуляция:

- увеличение времени свертывания венозной крови по Ли-Уайту (> 8 мин)

- снижение потребления протромбина

Б. Снижение в крови уровня VIII или IX факторов:

крайне тяжелая форма – 0-1%, тяжелая – 1-2%,

среднетяжелая – 2-5%, легкая – 5-25%

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ

Основа лечения – заместительная терапия антигемофильными препаратами.

При гемофилии А:

- криоприципитат (содержит VIII фактор);
- концентраты VIII фактора высокой степени очистки: гемофил М, иммунат, коэйт ДВИ, эмоклот ДИ, гемоктин СТД.

При гемофилии В:

- концентрат нативной плазмы (содержит IX факторр)
- концентраты IX фактора высокой степени очистки: иммунил, аимафикс ДИ, октанайн.

Имеется двойная противовирусная обработка (химическая и термическая) концентратов факторов свертывания, полученных из донорской плазмы

ПРОГРАММЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

1. **Профилактическое лечение (систематическое) антигемофильными препаратами.**
2. **Периодическое, симптоматическое лечение - введение антигемофильных препаратов после травмы и при признаках начинающегося кровотечения.**



ЛЕЧЕНИЕ ГЕМАРТРОЗА

- введение плазменных концентратов факторов каждые 12 часов;
- полная иммобилизация сустава, холод противопоказан;
- пункция сустава при больших гемартрозах;
- Физиотерапия (фонофорез с гидрокортизолом), массаж, ЛФК

ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

- вводят концентраты факторов свертывания каждые 8-12 часов
- местная гемостатическая терапия:

При носовых кровотечениях - орошение слизистой носа гемостатиками (адроксоном, дициноном, эпсилон-АКК и тромбином). Избегать тугих тампонады, особенно задней;

При ЖК кровотечениях – эндоскопическое обследования для выявления источника кровотечения

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

- **Состоят на учете у педиатра и гематолога до передачи во взрослую сеть;**
- **Противопоказаны занятия физкультурой. Возможны занятия плаванием;**
- **Профилактика травм: отвлекать от шумных игр, развивать склонность к умственному труду;**
- **Все лекарства вводить через рот или внутривенно. Внутримышечные инъекции противопоказаны.**
- **Не применять препараты, влияющие на свертываемость и функциональную активность тромбоцитов – аспирин, индометацин и др.**
- **Противопоказаны манипуляции – адено- и тонзилэктомия, зондирование, выворачивание века и др.**
- **Осмотр стоматолога каждые 3 мес. Удаление зубов на фоне антигемофильных препаратов**
- **В школе должна быть отдельная парта и вешалка.**

**ИДИОПАТИЧЕСКАЯ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ
ПУРПУРА (болезнь Верльгофа) -
это геморрагический диатез,
характеризующийся
изолированной
тромбоцитопенией, которая
вызвана повышенным
разрушением тромбоцитов**

ЭТИОЛОГИЯ ИТП

Этиология до конца не выяснена

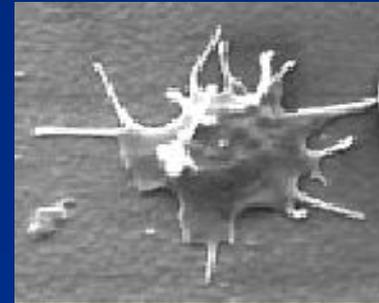
Провоцирующую роль могут играть:

- бактериальные и вирусные инфекции, перенесенные за 1-4 недели до начала заболевания или криза;
- лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, фуросемид и др.);
- профилактические прививки;
- инсоляция, охлаждение и другие внешние воздействия;

ПАТОГЕНЕЗ ИТП

Аутоиммунный процесс, при котором вырабатываются антитела против собственных неизмененных тромбоцитов. Антитромбоцитарные антитела (Ig G и M) вырабатываются в селезенке. Тромбоцитопоз повышен.

Геморрагии на коже обусловлены тромбоцитопенией, выпадением ангиотрофической функции тромбоцитов и повышением порозности сосудистой стенки. Кровоточивость усугубляется и невозможностью образования полноценного сгустка за счет нарушения ретракции.



КЛАССИФИКАЦИЯ ИТП

Клинические формы: сухая (только кожный геморрагический синдром), влажная (+кровотечения)

Течение: острое (до 6 мес), хроническое (> 6 мес): с редкими кризами (не более 2 в год); частыми кризами (более 2 в год); непрерывно-рецидивирующее течение

По периоду: криз (обострение), клиническая ремиссия, клинико-гематологическая ремиссия

По осложнениям: маточные кровотечения, постгеморрагическая анемия, постгеморрагическая энцефалопатия.

КЛИНИКА ИТП

Петехиально-пятнистый тип кровоточивости.
Часто за 1-4 недели отмечается инфекция.

Характеристика геморрагического синдрома:

- Сыпь на коже полиморфная (наряду с петехиями есть экхимозы разных размеров), полихромная (разной окраски), несимметричная (преимущественно на конечностях, ягодицах и туловище), появляется спонтанно;
- Кровоизлияния на слизистой ротовой полости в виде мелкоточечной сыпи;
- При влажной форме кровотечения, чаще носовые, реже – десневые, из ЖКТ, маточные

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ИТП



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИТП

Гематологическая триада:

- тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9/\text{л}$, часто $< 30 \times 10^9/\text{л}$);
- увеличение времени кровотечения по Дюке (> 4 мин)
- снижение ретракции кровяного сгустка ($< 75\%$)

Также отмечается:

- анемия при выраженной кровопотере;
- повышение мегакариоцитов в костном мозге;
- иммунограмма – наличие гуморальных антитромбоцитарных антител
- эндотелиальные пробы (щипка, жгута) - + при кризе



ЛЕЧЕНИЕ ИТП

1. Постельный режим до восстановления физиологического уровня тромбоцитов;
2. Диета гипоаллергенная
3. Препараты, улучшающие агрегацию и адгезию тромбоцитов (адроксон, дицинон, пантотенат кальция, препараты магния)
4. Внутривенный иммуноглобулин – терапия 1-й линии (купирует иммунопатологический процесс): иммуноглобулин нормальный человека для в/в введения, октагам, сандоглобин, веноглобулин и др.

Схема применения ВВИГ в дозе 400 мг/кг/сут в течение 5 дней

ЛЕЧЕНИЕ ИТП

5. Препараты α -интерферона: реаферон, интрон А, роферон А. Назначается 3 раза в неделю п/к или в/м 1-1,5 мес. Ингибируют клеточную продукцию иммуноглобулинов.
6. Глюкокортикостероиды по показаниям (влажная форма, тромбоцитопения > 3 -х недель, рецидивирующая пурпура).
Преднизолон в дозе 1-2 мг/кг/сут
При неэффективности: пульс-терапия (метилпреднизолон до 30 мг/кг в/в в течении 3-х дней), затем преднизолон в дозе 1-2 мг/кг.

ЛЕЧЕНИЕ ИТП

7. Препараты моноклональных антител – ритуксимаб (мабтера). При отсутствии эффекта от ВВИГ и ГКС. Ингибирует образование АТАТ. Доза 375 мг/м². На курс 4 инъекций (1 раз в неделю).
 8. Цитостатики и иммунодепрессанты при отсутствии эффекта от лечения и от спленэктомии (винкристин, циклофосфамид)
 9. Спленэктомия (тяжелая форма при отсутствии эффекта на терапию, хроническая ИТП при постоянном уровне $Tr < 30 \times 10^9/л$).
- Переливание тромбоцитарной массы не рекомендуется, усиливает аутоиммунный процесс. По показаниям – эритромаасса.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (болезнь Шенлейн-Геноха) - это геморрагический диатез, в основе которого лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи, суставов и внутренних органов

ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

Полиэтиологическое заболевание.

В его развитии играют роль факторы:

- инфекционные (стрептококковая инфекция, микопlasма, хламидия, вирусы и др.), очаги хронической инфекции;**
- пищевая и лекарственная аллергия;**
- введение вакцин, сывороток, гемопрепаратов;**
- инсоляция, переохлаждение;**
- физическая и психическая травма;**
- укусы насекомых**

ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

В основе лежит иммунокомплексный механизм (III тип иммунопатологических реакций)

В ответ на антиген вырабатываются IgG и IgM, образуются ЦИК, тропные к микрососудам кожи, суставов, брыжейки, слизистой оболочки кишечника, почек.

ЦИК активируют синтез комплемента и повреждают сосудистую стенку, вызывая системный иммунный микротромбоваскулит с развитием кровоточивости из-за некротических изменений и дезорганизации сосудистой стенки. Тип кровоточивости – васкулитно-пурпурный.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

Клинические формы: простая (с кожным синдромом), смешанная (с кожно-суставным, кожно-абдоминальным, кожно-суставно-абдоминальным, кожно-суставно-почечным и др. синдромами)

Течение: острое (до 1,5-2 мес), подострое (2-6 мес), хроническое (более 6 мес).

Фаза активности: активная, стихания

Тяжесть: легкая, среднетяжелая, тяжелая

КЛИНИКА ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

Выделяют 4 синдрома:

- 1. Кожный - ведущий синдром. На коже симметрично появляется геморрагическая сыпь – петехии, пурпура. Сыпь сгущается вокруг крупных суставов. Может иметь сливной характер. Локализация: нижние конечности, ягодицы, разгибательные поверхности рук.**
- 2. Суставной синдром сопутствует кожному, но может предшествовать ему. Появляются боли в суставах, отеком, гиперемией. Изменения летучие, быстропроходящие.**

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ



КЛИНИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

3. Абдоминальный синдром может появиться на фоне кожного или кожно-суставного синдрома, но часто предшествует им. Проявляется кровоизлияниями в стенку кишечника или брюшины. Боли приступообразные, возникают внезапно неопределенной локализации. Может напоминать клинику «острого живота»
4. Почечный синдром может развиваться в середине или конце заболевания, когда другие симптомы исчезают. Протекает по типу гломерулонефрита – гематурия, протеинурия, цилиндрурия. Могут быть отеки.



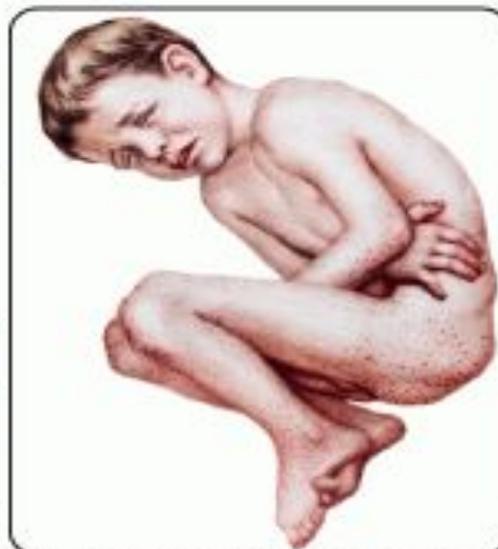
Геморрагический васкулит



Пятнисто-папулезная симметрично расположенная геморрагическая сыпь



Ангионевротический отек с характерной локализацией: веки, нос, губы



Абдоминальный синдром может осложниться: инвагинацией, перитонитом, аппендицитом

ДИАГНОСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

1. Анамнез – склонность к аллергии, перенесенные заболевания, вакцинация и др.
2. Клиника – наличие патогномичного кожного синдрома. Является ключевым в диагностике.
3. Лабораторные данные:
 - Гемограмма – лейкоцитоз, эозинофилия, тромбоцитоз, ускоренное СОЭ
 - Протеинограмма – диспротеинемия с повышением гамма-глобулинов
 - Коагулограмма – состояние гиперкоагуляции (сокращение времени свертывания крови, увеличение ретракции)
 - Иммунограмма – повышение ЦИК, IgM и G.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

1. **Гипоаллергенная диета**
2. **Базисная медикаментозная терапия – контролируемая антитромботическая терапия:**
 - **дезагреганты: курантил, трентал, ибустин, тиклид, индометацин в течение 3-4 недель**
 - **антикоагулянты: гепарин 400 ЕД/кг в сутки, низкомолекулярный гепарин (фраксипарин). Показания – рецидивирующая сливная сыпь, гиперкоагуляция по данным коагулограммы**
 - **активаторы фибринолиза непрямого действия: никотиновая к-та и ее производные**

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

3. Антибиотики (цефалоспорины, макролиды) по показаниям: развитие болезни на фоне ОРЗ, очаги хронической инфекции.
4. Глюкокортикостероиды по показаниям: высокая активность (преднизолон 0,5-1 мг/кг), развитие нефротического синдрома (2 мг/кг), молниеностная форма (20-30 мг/кг).
5. Назначение антигистаминных средств и препаратов кальция, викасола бесполезно и патогенетически неоправдано.