

Заболевания крови иммунного генеза у детей

Доцент кафедры педиатрии и
неонатологии НГМУ С.Я. Анмут

Актуальность темы

Нарушения гемостаза - частая патология у детей различного возраста

Реализуется

- геморрагическими заболеваниями
- тромбозами
- васкулитами
- ДВС-синдромом.
- Лечение
 - Гемостатические препараты
 - Антитромботические препараты
 - Внутривенные иммуноглобулины (интраглобин, пентаглобин, отечественные препараты)

Актуальность темы

- ГКС, Циклоспорин А и др.
- В остановке кровотечений участвуют:
 - непосредственно сосуды
 - тромбоциты
 - плазменные факторы.

Первыми на травму реагируют сосуды, одновременно формируются тромбоцитарные агрегаты, при повреждении сосудов крупного калибра активируются факторы свертывания крови. С учетом этого могут быть использованы препараты с разнонаправленным действием.

План лекции

1. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

Определение

Классификация данного заболевания

Этиология и патогенез

Клиническая картина

Принципы терапии

2. Геморрагический васкулит

3. Гемофилия

4. Гемолитические анемии.

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

Определение

- Группа заболеваний и синдромов, при которых кровоточивость связана со значительным снижением количества тромбоцитов (Тр) в крови ниже 100 тыс/мкл
- Кровоточивость возникает при уровне Тр ниже 30 тыс/мкл (числа Франка)

Классификация тромбоцитопений

- Вследствие недостаточности образования тромбоцитов в костном мозге
- Вследствие интенсивной гибели и укорочения продолжительности их жизни
- Вследствие повышенного потребления

Вследствие повышенной гибели и укорочения продолжительности жизни

- Иммунные формы

первичные:

- изоиммунная
- трансиммунная
- аутоиммунная

вторичные:

- ХАГ, тиреоидит
- НЯК, б-нь Крона
- коллагенозы
- АФС

Вторичные иммунные ТП

- **Лимфопролиферативные заболевания –** ХЛЛ, ЛГМ, макроглобулинемия Вальденстрема;
- **Солидные опухоли:** синдром Казабаха-Меритта, болезнь Литтерера-Сиве (гистиоцитоз X);
- **ИТП как «маски» других аутоиммунных заболеваний –** синдром Фишера-Эванса, ревматоидный артрит, СКВ, болезнь Бехтерева, НЯК, ХАГ, тиреоидит Хошимото;

Общие симптомы АТП

Тип кровоточивости -
микроциркуляторный
(петехиально-пятнистый):

- экхимозы на кожном покрове разной величины, локализации и окраски, возникают сразу после травмы;
- петехии на коже и видимых слизистых оболочках;
- кровотечение носовое, десневое, желудочно-кишечное, почечное, легочное, маточное;
- кровоизлияния в ЦНС, надпочечники, другие органы.

Геморрагический синдром при АИТП







Патогенез острой АТП

- Повреждение антигенной структуры Тр вирусами, лекарствами, вакцинами, которые выступают в роли гаптенов и вызывают выработку антитромбоцитарных IgG.
- Тр покрываются ЦИК, содержащими антитромбоцитарные IgG, комплемент и причинозначимый гаптен, поступают в селезенку, где фагоцитируются макрофагами.

Лекарственные препараты, вызывающие острую АТП

- Сульфаниламиды
- Аминопенициллины
- Цефалоспорины
Ванкомицин
- Гепарин (ГИТ)
- Противосудорожные препараты
- Фуросемид
- Тиазиды
- Салицилаты
Парацетамол
- Дигоксин
- β -
адреноблокаторы

Вирусы, вызывающие острую АТП

- Гриппа
- Аденовирусы
- Парамиксовирусы (корь)
- Тогавирусы (краснуха)
- Пикорнавирусы (гепатит А)
- Герпес-вирусы
- Парвовирусы

Особенности острой АТП

- Возникает преимущественно у детей раннего возраста на 3-7 дни после начала ОРВИ, вакцинации, на 2-3 дни после начала приема лекарственных препаратов.
- Чаще наблюдается «сухая» пурпура.

Особенности острой АТП

- Кровотечения из слизистых оболочек («влажная» пурпура) возникают реже.
- Может быть мелена, кровавая рвота из-за заглатывания крови, либо желудочного кровотечения.
- У 1-2% детей - кровоизлияния в ЦНС.

Особенности острой АТП

- Вначале исчезают симптомы болезни, затем восстанавливается число тромбоцитов.
- У 75% детей полная нормализация числа Тр наблюдается в сроки от нескольких дней до 2-3 месяцев, причем без специфической терапии.
- Максимальный срок выздоровления – 4-6 мес.

Этиология хронической АТП

- Не установлена (идиопатическая АТП)
- У 30% больных имеется связь с хронической вирусемией:
 - гепатит В,С; герпес, Эпштейн-Барр, ретровирусы (Е-клеточный лейкоз, ВИЧ), ЦМВ и др.

Патогенез хронической АТП

- Генетический дефект Т- супрессоров
- Наследственная предрасположенность к АТП по аутосомно-доминантному типу
- Наличие антилимфоцитарных антител к Т- супрессорам
- Торможение функции Т-супрессоров, вследствие активации аденозинмонофосфата под действием лекарств.

Особенности хронической АТП

- Возраст - старше 7 лет
- Чаще возникает у девочек (3:1)
- Отсутствие связи с ОРВИ в дебюте
- Начало заболевания обычно постепенное, реже – острое.

Особенности хронической АТП

- Геморрагический синдром умеренно выраженный
- Реже наблюдаются профузные кровотечения – носовое, маточное и др.
- Кровоизлияния в ЦНС - у 3,3-5% больных
- Обострения провоцируются ОРВИ
- У 10-30% возможно спонтанное выздоровление спустя годы после начала болезни

Диагностика АИТП

- Тромбоцитопения в ан. крови: умеренная – от 40 до 60 тыс/мкл, выраженная – 10 - 40 тыс/мкл.
- Размер тромбоцитов часто увеличен, скудная зернистость цитоплазмы (незрелые).
- В миелограмме все ростки кроветворения сохранены.
- Мегакариоциты в большом количестве, «отшнуровка» тромбоцитов ускорена.

Диагностика АИТП

- Проба Кумбса +
- На поверхности Тр резко увеличено содержание антитромбоцитарных IgG
- Все другие анализы крови и параметры гемостаза нормальные
- Исключение – анемия вследствие кровопотерь (железодефицитная).

Принципы терапии АИТП

- Симптоматические средства
- ГКС
- ВВИГ
- Антирезус-Д глобулин
- Даназол (синтетический андроген)
- Спленэктомия
- Циклоспорин А

Принципы терапии АИТП

- Симптоматические средства:
 - этамзилат (дицинон);
 - аминокапроновая кислота;
 - транексамовая кислота (трансамин);
 - витамины С, Р, аскорутин;
 - гемостатическая губка, клей;
 - коктейли с тромбином и др.

Базисная терапия острой АИТП

Внутривенные иммуноглобулины (интраглобин, пентаглобин, интратект, отечественные препараты)

- Блокируют фагоцитарную активность макрофагов селезенки и антитела
- Назначаются в соответствии с прилагаемой инструкцией
- Эффективны при острой АТП
- Уменьшают число обострений хронической АТП, связанных с вирусной инфекцией
- Курс лечения – 2-5 дней, повторно - по показаниям

Базисная терапия острой АИТП

ГКС

(блокируют фагоцитарную активность макрофагов селезенки)

Три способа применения:

- преднизолон в стандартной дозе 1-2 мг/кг через рот курсом 3 недели с постепенной отменой
- пульс-терапия - 4-8 мг/кг 5-7 дней
- пульс-терапия метипредом в дозе 20-30 мг/кг внутривенно капельно 3-7 дней

Базисная терапия острой АИТП

- Антирезус-Д глобулин
- Даназол

Блокируют фагоцитоз Тр в селезенке.

Эффективность Антирезус-Д глобулина и Даназола в детском возрасте мало изучена.

Интерфероны эффективны при рецидивах заболевания, связанных с вирусемией.

Показания для базисной терапии острой АИТП

- Число Тр < 20 тыс/мкл
- гемorragий нет.

- Возможно применение ГКС через рот или пульс-терапией, ВВИГ.

- гемorragии минимальные
То же.

- гемorragии умеренные и выраженные
ГКС через рот, лучше пульс-терапией, ВВИГ

Показания для базисной терапии острой АИТП

- Число Тр 20-30 тыс/мкл

- геморрагий нет, либо минимальные.

Терапия не требуется. Возможно применение ГКС через рот или в/в, ВВИГ.

-геморрагии умеренные и выраженные.

ГКС через рот, либо в/в, ВВИГ.

Показания для базисной терапии острой АИТП

- Число Тр более 30 тыс/мкл
-геморрагий нет

Лечение не требуется.

-геморрагии умеренные и
выраженные

ГКС через рот или пульс-терапией, ВВИГ

Принципы терапии хронической АИТП

- Дексаметазон - 20 мг/м² внутривенно капельно по 4 дня в месяц, всего 6 курсов. При неэффективности – спленэктомия после предварительной иммунизации детей в возрасте до 7 лет против пневмококковой, менингококковой инфекции и гемофильной палочки.
- При неэффективности спленэктомии – Циклоспорин А (3 - 5 мг/кг массы тела).

Геморрагический васкулит у детей

Геморрагический васкулит

- геморрагический иммунный микротромбоваскулит
 - болезнь Шенлейна-Геноха
 - Пурпура Шенлейн Геноха (Schonlein-Henoch Purpura)
 - Иммунокомплексный васкулит
- Чаще встречается у детей до 14 лет и регистрируется в отношении 23-25 на 100000

Геморрагический васкулит (ГВ)

- Асептическое воспаление стенки мелких сосудов под влиянием иммунных комплексов и БАВ с последующей активацией системы гемостаза, приводящее к нарушению микроциркуляции в сосудах мелкого калибра (в т.ч. во внутренних органах) с развитием системного микротромбоваскулита.

Этиология ГВ

- Воздействие лекарств (пенициллины, тетрациклины, сульфаниламиды, НПВС, п/туберкулезные, п/малярийные ЛВ, нитрофураны).
- Предшествующая вирусно-бактериальная инфекция (стрептококк, энтеробактер); поствакцинальная реакция.
- Пищевая аллергия.
- Переохлаждение, перегревание, ожоги.
- Идиопатический генез.
- Глистная инвазия.

III тип иммунокомплексных реакций

- ГВ относится к группе иммунокомплексных заболеваний, при которых микрососуды подвергаются асептическому воспалению с более или менее глубокой деструкцией стенок, тромбированием и образованием экстравазатов вследствие повреждающего действия ЦИК и активированных компонентов системы комплемента.

Патогенез ГВ

Комплексы антиген-антитело при эквимолярном их соотношении в плазме, преципитируют и элиминируются из циркуляции фагоцитирующими клетками. Растворимые или ЦИК образуются при количественном преобладании антигена над антителами.

ЦИК и активируемый ими компонент вызывают васкулит с фибриноидным некрозом.

Патогенез ГВ

Наряду с указанным выше основным патогенетическим механизмом при ряде вариантов болезни отмечается участие в процессе клеточно-опосредованных иммунных механизмов.

Патогенез ГВ

Активированные моноциты и лимфоциты скапливаются в участках поражения, освобождают монокины, тканевый тромбопластин, лимфокины, лизосомальные ферменты и другие компоненты, в результате чего усиливаются дезорганизация сосудистой стенки и локальное тромбообразование, образуются периваскулярные гранулёмы.

Клиническая картина ГВ

Кожный синдром

- встречается в 100%
- симметричная папулёзно-геморрагическая сыпь, иногда с уртикарными элементами
- локализуется на конечностях, ягодицах, туловище.
- Высыпания мономорфны, имеют выраженную в начальном периоде воспалительную основу, пальпируемые на ощупь, определяются как уплотнения и оставляют после себя пигментацию.

Кожный синдром при ГВ



Клиническая картина ГВ

Суставной синдром (45% - 75%) возникает часто вместе с кожным или спустя несколько часов или дней после него. В суставах (коленных и др.) отмечаются боли разной интенсивности, отек суставов крупного и среднего калибра, нарушение движений, гиперемия кожи.

Клиническая картина ГВ



Кожно-суставная
форма ГВ

Абдоминальная форма ГВ

Абдоминальный синдром часто наблюдается в детском возрасте (у 54-72 % больных), причём у 1/4 он доминирует в клинической картине, а иногда предшествует кожным изменениям.

Основной признак - сильная боль в животе, постоянная или схваткообразная – признаки «острого живота».

Почечная форма ГВ

- **Почечный синдром** обнаруживается у 1/3-1/2 части больных и протекает чаще всего по типу острого или хронического гломерулонефрита - с микро-или макрогематурией, протеинурией, цилиндрурией. Артериальная гипертензия при этой форме нефрита редка. Иногда развивается нефротический синдром. Поражение почек часто возникает не сразу, а через 2-4 нед. после начала заболевания.
- **Мезангио-капиллярный гломерулонефрит с развитием ХБП.**

Диагностика ГВ

- Количество тромбоцитов в общей анализе крови повышено или N
- Агрегация тромбоцитов с различными индукторами - повышена
- Концентрация фактора Виллебранда[↑] в плазме - повышена
- Содержание в плазме ЦИК подтверждает связь заболевания с этим базисным механизмом.

Диагностика ГВ

- Гиперфибриногенемия, тромбинемия (по увеличению уровня РФМК и Д-димеров).
- Повышенное содержание в плазме глобулинов, а также кислого гликопротеина отражают остроту и тяжесть болезни.
- Определение в сыворотке криоглобулинов.
- Определение антитромбина III, протеина С и степени гепаринорезистентности плазмы.

Базисная терапия ГВ

- Дезагреганты: курантил, трентал в стартовой дозе 5-8 мг/кг/сут., затем доза снижается в 2 раза и поддерживается в течение 1-1,5 мес.
- Антикоагулянты: ВМГ или НМГ.
- Профибринолитики: никотиновая кислота (0,4-0,8 мг/кг*сут) в течение 1-1,5 мес.

Антикоагулянтная терапия ГВ

- ВМГ в дозе 300-400 ЕД/кг в сутки, 4-6 раз в сутки подкожно (в переднюю брюшную стенку) или круглосуточно с помощью инфузомата.
- НМГ (фраксипарин, эноксапарин, фрагмин) 100-200 анти-Ха-ЕД/кг массы тела в/в капельно через инфузомат, либо подкожно 1-2 раза в день в течение 10-15 дней и более.

Сопроводительная терапия ГВ

- Плазмаферез в объеме 50% ОЦК за 1 сеанс (курс лечения у детей не более 3-4 сеансов).
- Десенсибилизирующие препараты - Н1-гистаминоблокаторы (зиртек, кларитин, супрастин, лоратадин и др.) показаны только при аллергической пурпуре.

Показания к гормонотерапии

- молниеносная форма ГВ
- стойкая выраженность лабораторной активности процесса (белки острой фазы)
- упорное рецидивирующее течение
- нефротический синдром
- смешанная форма ГН.

Гемолитические анемии у детей

Анемии

Состояния, характеризующиеся
уменьшением количества
эритроцитов
(менее 3,5 млн) или уровня
гемоглобина
(менее 110 г/л) в единице объема
крови
**(50% всех гематологических
проблем)**

Гемолитические анемии

- Анемии, характеризующиеся сокращением продолжительности жизни эритроцитов (несколько часов, дней).

Классификация ГА

Наследственные

- 1. Мембранопатии
 - микросфероцитоз
 - овалоцитоз
 - стоматоцитоз
 - эллиптоцитоз

Классификация ГА

Наследственные

- 2. Энзимопатии

Дефицит ферментов гликолиза,
пентозомонофосфатного шунта,
обмена глутатиона и др.

Классификация

Наследственные ГА

- 3. Гемоглобинопатии

- «качественные» (серповидно-клеточная анемия)

- «количественные» (талассемия)

4. Нарушение синтеза гема
(порфирина)

Классификация ГА

Приобретенные

1. Иммунные

2. Неиммунные

- при гиповитаминозе Е
- инфекциях
- ДВС-синдроме
- ГУС
- медикаментозные и др.

Общие признаки ГА

- Анемия
- Желтуха
- Потемнение окраски кала и мочи
- Непрямая гипербилирубинемия
- Ретикулоцитоз, повышение ЛДГ
- Нормальное или повышенное количество сывороточного железа
- Гиперплазия красного ростка кроветворения

Общие признаки ГА

С внутриклеточным гемолизом:
спленомегалия

С внутрисосудистым гемолизом:
гемоглобинемия, гемоглобинурия
ОПП, ДВС-синдром, появление в
крови фрагментированных
эритроцитов.

Иммунные ГА (ИГА)

Гетерогенная группа анемий, связанных с преждевременной деструкцией эритроцитов при участии антиэритроцитарных антител и сенсibiliзированных лимфоцитов.

Выделяют две основные группы ИГА:

- аллоиммунные
- аутоиммунные

ИГА

- Аллоиммунные ГА связаны с образованием изоантител против антигенов эритроцитов матери (ГБН), донора (посттрансфузионные иммунные реакции)
- Аутоиммунные ГА связаны с образованием антител против собственных эритроцитов

Основные классы антител

- IgM-антитела вызывают прямую внутрисосудистую деструкцию эритроцитов или их секвестрацию в печени
- IgG-антитела вызывают секвестрацию эритроцитов и их гемолиз в селезенке (внесосудистый)

Механизмы гемолиза

- Одна молекула IgM фиксируется на поверхности эритроцита с последующим присоединением компонента к Fc-фрагменту антитела
- В ходе последовательной активации компонента образуется мембранатакающий комплекс (C5-9), под действием которого происходит лизис мембраны клетки

Механизмы гемолиза

- IgG не требуют присутствия комплемента, инициируя фагоцитоз сенсibilизированных эритроцитов макрофагами селезенки
- Комплемент лишь усиливает эти реакции

Аутоиммунные ГА

Основные формы

1. С неполными тепловыми агглютинами
2. С тепловыми гемолизинами
3. С холодowymi агглютинами
4. Пароксизмальная холодовая гемеглобинурия
5. С антителами против эритрокариоцитов костного мозга

Аутоиммунные ГА с тепловыми антителами (Т-АИГА)

- IgG максимально активны при $T 37^0$
- Гемолиз внутриклеточный
- Макрофаги селезенки деструктируют эритроциты полностью или частично (с появлением микросфероцитов)
- Эритроциты могут быть разрушены моноцитами и лимфоцитами путем прямого цитотоксического действия без фагоцитоза.

Клиническая картина

Заболеваемость т-АИГА – 1 случай на 75-100 тыс. населения в год. В 50% случаев анемия – вторичная (на фоне другого заболевания).

Гемолиз может быть очень слабым или угрожающим жизни.

Общие симптомы

- Анемия, желтуха
- Слабость, головокружение, озноб
- Спленомегалия - 80-85% случаев
- Гепатомегалия - 45-50% больных

Лабораторная картина

Типичная для гемолитических анемий

В общем анализе крови – анемия, макроцитоз, ретикулоцитоз, возможен нормобластоз.

В биохимическом анализе крови – повышение уровня билирубина, ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина.

Положительная прямая проба Кумбса с анти-IgG.

У 3-10% пациентов проба оказывается ложноотрицательной.

Лечение

Преднизолон 2 мг/кг/с курсом 3-6 недель с постепенной отменой (примерно у 2/3 больных развивается рецидив).

Метипред в/в капельно – 5 -15 мг/кг/с в течение 3-5 дней с быстрой отменой. Повторные курсы проводят 4-6 раз через 5-10 дней.

Ответ на терапию ГКС получают 75-80% больных. Стойкая ремиссия – у 15-30%, 50% нуждаются в поддерживающей терапии ГКС, а 20% - во 2-й линии терапии.

Лечение

- Ритуксимаб – моноклональное антитело против В-лимфоцитов, экспрессирующий CD20.
- Препарат вводят в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю (4 введения).
- Полный ответ на лечение наблюдается у 54-60% больных, ремиссия в течение года – у 72%, 2 лет – у 56% пациентов.

Лечение

- ВВИГ №3-5 (курсовая доза – 2 г/кг). Данная терапия в настоящее время используется редко.
- При тяжелом течении ГА и неэффективности терапии – спленэктомия. Ответ на её проведение наблюдается у 2/3 пациентов, остальным проводится лечение ГКС.
- В 3-й линии терапии возможно применение циклофосфана, азатиоприна, циклоспорина А (частота ответов составляет 40-60%).

ГА с холодowymi антителами

- IgM-антитела, активны при T ниже 37° , обычно ниже 32°
- Различают 2 типа холодowych антител - агглютинины и антитела Доната-Ландштейнера
- Гемолиз протекает с участием комплемента
- Одна из форм ГА - гетероиммунная, связанная с ОРВИ и приемом лекарств.

Клиническая картина

- X-АИГА встречается у одного человека на 1 млн/год, чаще имеет вторичный генез.
- Гемолиз внеклеточный, обычно хронический, усиливается во время присоединения инфекции, переохлаждения.
- Больные плохо переносят холод, часто развивается синдром Рейно, гемоглобинурия, спленомегалия менее выражена.

Лечение

- В легких случаях не требуется.
- 1-я линия терапии – введение ритуксимаба (эффективность наблюдается у 60% больных).
- Использование ГКС малоэффективно.
- Спленэктомия неэффективна.

Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия

- Бифазные антитела Доната-Ландштейнера
- Вызывают гемолиз после воздействия холода, а затем согревания
- Активны при T ниже 15°
- С участием комплемента, который присоединяется к эритроцитам в холодовую фазу, а мембранатакающий комплекс образует в тепловую фазу.

Клиническая картина

- Редкая патология, чаще встречается у детей 5-9 лет, у взрослых – редко. Гемолиз внутрисосудистый и внутриклеточный
- Может протекать по типу острого транзиторного синдрома при ОРВИ
- После переохлаждения – боль в спине, ногах, недомогание.
- Через несколько часов зуд и боль в животе, тошнота, диарея, тёмная моча.
- Желтуха, гепатоспленомегалия.

Диагностика

- Лабораторные сдвиги, типичные для ГА.
- В анализах крови анемия, ретикулоцитоз, лейкоцитоз.
- В анализах мочи гемоглобин, метгемоглобин.
- В анализах крови обнаруживаются антитела Доната-Ландштейнера.
- Положительный тест Доната-Ландштейнера, основанный на бифазной природе антител.

Лечение, прогноз

- Согревание больного
- Трансфузии эритроцитов
- Прогноз хороший, чаще - полное излечение

Гемофилия у детей

Классификация

(МКБ X)

- Код D 66.
Наследственный дефицит фактора VIII (гемофилия А)
- Код D 67.
Наследственный дефицит фактора IX
(гемофилия В)

Классификация (по тяжести)

- Тяжелая форма
-уровень фактора менее 2%
- Среднетяжелая формы
-уровень фактора от 2 до 5%
- Легкая форма
-уровень фактора более 5% - 50%
- **Активность фактора в общей популяции 50-150%**

Распространенность гемофилии среди детей и подростков

- В Новосибирске гемофилия А регистрируется с частотой 12,2 на 100000 мужского населения в возрасте до 17 лет.
- Общее количество гемофилических семей – 8, количество в них больных – 15.
- Соотношение между гемофилией А и гемофилией В 18,6:1.

Структура и функции фактора VIII

- Крупномолекулярный белковый полимер с мол. массой около 1,0-1,5 млн.
- Место синтеза – эндотелий, особая линия гепатоцитов.
- Период полужизни – 6 - 8 час.
- Нормальный уровень в плазме – 50-150%.
- Основная функция – повышает в 1000-и раз активность фактора IX

Структура и функции фактора VIII

- Состоит из субъединиц:
 - прокоагулянтная часть (VIII:К);
 - фактор Виллебранда (ФВ);
 - антигенная часть (VIII:КАг);
 - белок-носитель
- Сборка всех субъединиц осуществляется в сосудистом русле.

Синтез фактора VIII контролируется X-хромосой, а ФВ – аутосомно.

Структура и функции фактора IX

- Крупномолекулярный белок с ММ 55 000
- Место синтеза – гепатоциты
- Витамин-К-зависимый
- Уровень в плазме в норме – 90-110%.
- При рождении и вплоть до 8-12 мес. жизни уровень в плазме снижен (30-50% от нормы)
- Основная роль – активация фактора X
- Период полужизни – 20 час

Клиника гемофилии

- Характерны:
 - связь обострений болезни с травмой;
 - склонность к спонтанным кровотечениям;
 - возникновение симптомов не сразу, а спустя несколько часов после нее;
 - возрастная эволюция симптомов.

Клиника гемофилии

- Тип кровоточивости - гематомный

Основные симптомы гемофилии:

- гематомы;
- острый гемартроз;
- кровотечения из слизистых оболочек;
- кровоизлияния в ЦНС, другие органы

Кожный синдром при гемофилии



Гематомы

«Кровяная опухоль» мягких тканей

Частота - 10-20% из общего числа кровоизлияний.

Локализация

Подкожные, межмышечные, внутримышечные, забрюшинные, подъязычные,, в области бедра, верхних конечностей, глотки, в паху, под апоневроз,, и др.

Гематомы

- Сдавливая нервные стволы, сосуды, сухожилия, гематома способствует развитию пареза, контрактуры суставов, вызывает некроз тканей, разрушает костную ткань.
- Крайне опасны гематомы в подчелюстной области, в области шеи, зева и глотки, вызывают стеноз дыхательных путей вплоть до асфиксии.

Острый гемартроз

- Частота – 70-90% от общего числа кровоизлияний.
- Поражаются преимущественно шарнирные суставы.
- Внезапная резкая боль в суставе, вынужденное положение конечности.
- Пораженный сустав увеличен в объеме, кожа над ним горячая, гиперемирована.
- При трансфузии дефицитного белка и аспирации крови из сустава боль быстро ослабевает.

Острый гемартроз



Острый гемартроз



ДВС-синдром на фоне стафилококковой септицемии



Острый гемартроз коленного сустава у больного гемофилией



Обширные гематомы у пациента с гемофилией

Кровотечения из слизистых оболочек

- Желудочно-кишечные
 - Частота – около 8%; спонтанные, либо чаще из язвенных дефектов.
- Почечные
 - Частота – 14-20%
 - спонтанные, либо чаще вследствие травмы почек, поясничной области, гиперкальциурии; приступы почечной колики при образовании сгустков крови в мочевыводящих путях.

Осложнения гемофилии

- Ингибиторная форма гемофилии
- Анемия
- Псевдоопухоли
- Инфицирование гематом
- Переломы костей, подвывихи
- Инфицирование вирусами гепатита, СПИД, другими трансмиссивными инфекциями
- Вторичный ревматоидный артрит

Ингибиторная форма гемофилии

- Частота при гемофилии А – 10-30%, гемофилии В – 3-5%
- Основной возраст – детский
- Связь с генетическим полиморфизмом нормального антигемофильного фактора донора и биологически дефектной молекулой этого белка у больного.

Ингибиторная форма гемофилии

- Характеризуется торпидностью к стандартным дозам концентрата дефицитного белка
- В клинической картине на первый план выходят обширные гематомы, в т.ч. ретроперитонеальные и ретрофарингеальные, макрогематурия, кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг.

Диагностика гемофилии

1. Общий анализ крови - гипохромная анемия.
2. Увеличение времени свертывания крови :
 - цельной крови (норма 5-7 мин.);
 - АПТВ (норма 34-37 сек);
 - > интервалов RR и K на тромбоэластограмме.
- 3.Снижение в плазме уровня фактора VIII или IX.
- 4.Выявление антител к фактору VIII или IX при ингибиторной форме.
5. Отсутствие изменений в других параметрах коагулограммы.

Профилактика гемофилии

Цель

- перевести тяжелую форму гемофилии в среднетяжелую, достигнув максимального уровня дефицитного фактора в плазме крови более 2%, оптимально – в легкую гемофилию (более 5%), что позволит уменьшить число обострений, предупредить развитие тяжелой артропатии и осложнений.

Профилактика гемофилии

- Виды – первичная и вторичная.
- Первичная – до начала регулярных кровотечений.
- Вторичная – при уже реализовавшейся гемофилии (стаж болезни более года).
- Начало – как можно раньше, в возрасте 2-3 лет.

Профилактика гемофилии

Концентраты фактора VIII

Нерекомбинантные

Гемофил М, Иммунат, Коэйт-ДВИ,
Октанат, Гемоктин СДТ,
Агемфил А

- Рекомбинантные

Октаког-альфа, Когенэйт ФС, Адвейт

Концентраты фактора IX

- Агемфил В, Аймафикс,
Иммунин, Октанайн ФС,
Мононайн.

Способы, кратность введения, дозы, форма выпуска концентратов

- Внутривенно струйно
- 3 раза в неделю при гемофилии А, 2 раза при гемофилии В
- Профилактическая доза - 15-20 МЕ/кг массы тела
- Во флаконах по 200-300 МЕ, 400-600 МЕ, 800-1200 МЕ вместе с растворителем, иглами, шприцем.

Лечение гемофилии

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь
2. Экстренная госпитализация
3. Стационарное плановое лечение:
 - консервативное
 - хирургическое
4. Санаторно-курортное лечение
5. Генно-инженерная терапия

Гемостатическая терапия

- Продолжительность введения – до полной ликвидации симптомов обострения.
- При легкой форме гемофилии А возможно использование десмопрессина внутривенно, подкожно и интраназально.
- Симптоматическая терапия – гемостатические клеи, губки, пленки.

Лечение ингибиторной формы

- По тем же принципам, но более высокими дозами (150-200 МЕ/кг ежедневно) - терапия индукции иммунной толерантности.
- В особо упорных случаях - протоколы Боннский, Мальмо и др.
- Альтернативное лечение – ФЕЙБА, АУТОПЛЕКС, активированный фактор VIIa (Ново-Сэвен, Коагил - VII), рекомбинантный тканевой фактор, иммуноадсорбция ингибитора.

Литература

- Руководство по гематологии /под ред. акад. А.И. Воробьева, 4 изд., Издательство «Ньюдиамед» М., 2007.- 1275 с .
- Ефремов А.В., Чупрова А.В., Стуров В.Г. Геморрагические диатезы у детей. Метод. пос. для врачей, интернов, ординаторов, курсантов ФУВ и студентов.- М., 2002.- 79 с.
- Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. – М.: МЕДпресс-информ, 2001.-400 с.
- Чупрова А.В., Лоскутова С.А., Анмут С.Я., Стуров В.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей: диагностика, терапия, Ростов-на-Дону, «Феникс», 2007.-234 с.