
Геморрагический васкулит *у детей*

**Впервые заболевание в 1801 году
описал Хебердел**

**в МКБ X – «аллергическая
пурпура»**

**болезнь или пурпура Шейнлейн-
Геноха**

Геморрагическая пурпура

ГВ относится к группе геморрагических диатезов - вазопатиям

Классификация вазопатий:

1. **Наследственные:**

- Болезнь Рэндю-Ослера
- Ангиоматоз сетчатки Гиппеля-Линдау
- Синдром Луи-Барр

2. **Приобретенные:**

- Системные васкулиты
- Симптоматические васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани
- Инфекционные и токсические вазопатии
- Геморрагическая саркома Капоши

Системные васкулиты -

заболевания характеризующиеся

- **первичным** поражением стенки сосудов различного калибра по типу очагового воспаления и
- **и вторичным** вовлечением в патологический процесс органов и тканей области сосудистого повреждения

Диагностическая классификация васкулитов

Jennette JC, Falk RJ. *N Engl J Med.* 1997;337:1512-1523

Поражение артерий крупного калибра:

- Гигантоклеточный артериит
- Неспецифический аортоартериит (Такаясу)

Поражение артерий среднего калибра:

- Узелковый полиартериит
- Синдром Кавасаки

Поражение артерий мелкого калибра с отложением иммунных комплексов:

- Васкулит гиперчувствительности
- Пурпура Шенлейна-Геноха
- Синдром Бехчета
- Криоглобулинемия
- Вторичный васкулит (СКВ, ДМ, РА)

Поражение артерий мелкого калибра без иммунокомплексных депозитов (пауцииммунные)

- Гранулематоз Вегенера
- Васкулит Чарга – Стросса
- Микроскопический полиангиит

Геморрагический васкулит или болезнь Шейнлейн-Геноха

Геморрагический иммунный микротромбоваскулит –
иммуннокомплексное заболевание, характеризующееся
повреждением микрососудов циркулирующими
иммунными комплексами с последующим
множественным микротромбообразованием в сосудах
кожи, суставов, внутренних органов

Чаще болеют мальчики 2:1

Пик заболеваемости в возрасте от 2 до 8 лет

Распространенность 13,5-25 :100000

ЭТИОЛОГИЯ:

- Инфекционные агенты
- Вакцинация
- Пищевая и медикаментозная аллергия
- Переохлаждение
- Стресс

Патогенез ГВ

- **Образование ЦИК**
- **Феномен Артюсса** (местная аллергическая реакция с воспалением и некрозом ткани **при повторном подкожном или внутримышечном введении антигена - лекарственных средств и сывороток**)
- **Активация тромбоцитов**
- **1 фаза ДВС-синдрома** (выраженная гиперкоагуляция — значительно укорачивается время свертывания крови)

Патофизиология

В основе патологических проявлений болезни Шенлейна-Геноха лежит:

- **воспалительная реакция** артериол и сосудов капиллярной сети
- **нарушение структуры и функции** эндотелия
- **массивное тромбирование** микроциркуляции
- **серозное воспаление** сосудистой стенки и периваскулярной ткани, происходящая под действием циркулирующих иммунных комплексов

В крови повышено содержание иммуноглобулина А

Иг А преобладает в составе иммунных комплексов

Иг А обнаруживается в виде гранул при микроскопии биоптатов кожи и почек

Причина формирования иммунных комплексов

- инфицирование
 - прием лекарственных препаратов
 - изменение белкового состава плазмы
- ◆ Структурные изменения сосудистой стенки и нарушение синтеза коллагена **приводят к контактной стимуляции тромбоцитов и провоцируют микротромбирование**

Локализация и выраженность клинических проявлений определяется зоной и массивностью поражения сосудов

Патогенез телеангиэктатической геморрагии

- **неполноценность соединительной ткани**
- **структурные изменения соединительной ткани**
- **уменьшение содержания коллагена в сосудистой стенке**

Это приводит к:

- **очаговому истончению стенок **микрососудов****
- **расширению их просвета**
- **неполноценности локального гемостаза в связи с недостаточностью субэндотелия**

В патогенезе кровоточивости при парапротеинемии

- **основная роль** - повышение содержания белка в плазме
- резкое увеличение вязкости крови
- замедление кровотока
- тромбообразование
- стаз и повреждение мелких сосудов
- «окутывание» тромбоцитов муфтой из белка, что приводит к их функциональной неполноценности

**Общепринятой
классификации ГВ у детей до
настоящего времени нет**

С практической точки зрения следует выделять

Клинические формы:

1. Простая (кожная, изолированная)
2. Смешанные формы:
 - Кожно-суставной синдром
 - Пурпура с абдоминальным синдромом
 - Пурпура с поражением почек
 - Редкие варианты (кардит, неврологические расстройства)

Течение ГВ:

- Острое (3-4 недели)
- Затяжное (до 3-6 мес)
- Волнообразное
- Рецидивирующее

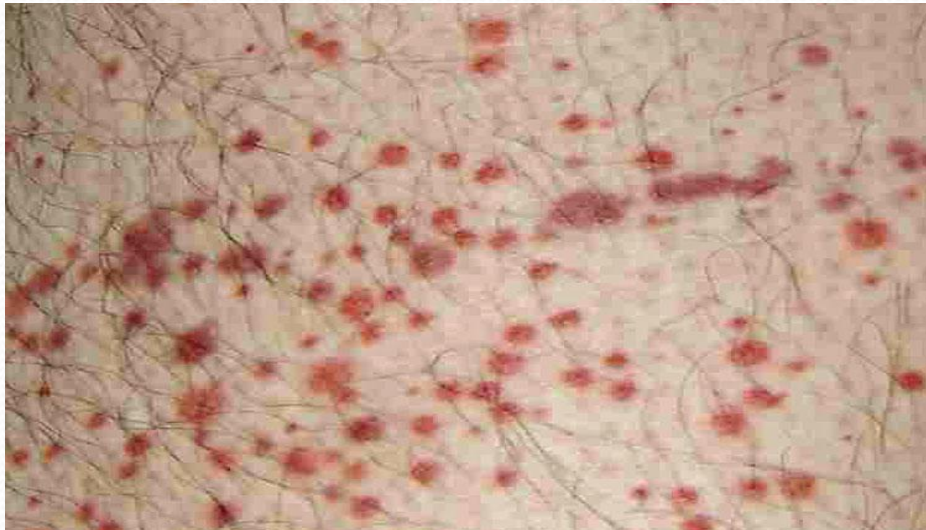
Осложнения:

- Инвагинация кишечника, перфорация,
- Тромбозы и инфаркты органов
- Кровотечения из ЖКТ, почек, ВЧК
- Церебральные расстройства, невриты
- Развернутая клиника ДВС-синдрома

Клинические проявления ГВ



Кожный синдром (пурпура) - пятнисто-папулезные, экссудативно-геморрагические элементы сыпи симметрично располагающиеся преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах и других частях тела







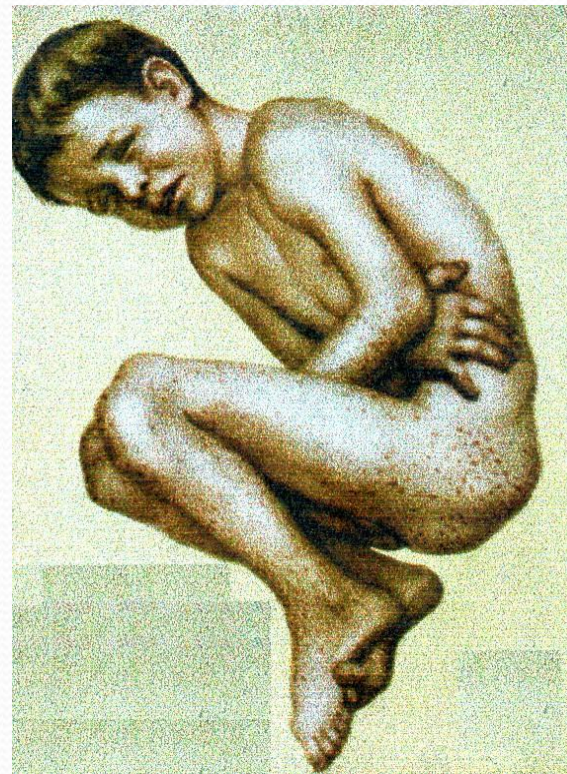


- **Суставной синдром**
в виде артралгий
или артритов
крупных суставов с
выраженным
болевым
синдромом

Абдоминальный синдром – результат

- нарушения микроциркуляции в
брыжейке,
- растяжения капсулы почки и
других органов,
- реактивного панкреатита

коликообразные боли в животе,
рвота иногда с гематином
жидким стулом с примесью крови,
мелена





- **Клинические варианты почечного синдрома:**
 - **Транзиторный мочево́й синдром (микрогематурия)**
 - **Нефрит –**
 - гематурическая форма,
 - смешанная форма,
 - нефротический синдром,
 - быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Алгоритм диагностики

- Определение синдрома гиперкоагуляции
- Определение серологической и иммунологической активности
- Оценка мочевого синдрома
- Выявление очагов инфекции
- Контроль эффективности терапии

Оценка геморрагического синдрома

- **ОАК** с обязательным определением времени свертывания крови (ВСК), длит. кровотеч (ДК), количества тромбоцитов и их функциональных свойств
- **ВСК** по Ли-Уайту (N 5-7 min)
- **АЧТВ** (35-45 сек) Активированное частичное тромбопластиновое время или АЧТВ - показатель измерения эффективности «внутреннего» (путь контактной активации) и общего пути свертывания.
- АЧТВ также используется для контроля эффективности лечения гепарином - основным антикоагулянтом.
- Тест используется в сочетании с тестом протромбинового времени (ПВ), который измеряет внешний путь свертываемости
- **коагулограмма**

Определение серологической и иммунологической активности

- Острофазовые показатели (СОЭ, СРБ, серомукоиды, α 2-глобулины)
- ЦИК,
- Ig A,
- Ig M,
- Ig E

Оценка мочевого синдрома

- ОАМ
- Проба Нечипоренко
- Проба Зимницкого
- Мочевина, креатинин

УЗИ почек, γ -сцинтиграфия почек

Выявление очагов инфекции

- Посевы зева, носа, мочи, крови на флору и чувствительность к антибиотикам
- ИФА ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, микоплазмы, хламидии
- ПЦР - гепатиты В, С
- Посев кала на дисбактериоз
- Кал на я/г, соскоб на э/б

УЗИ орг. брюш.

по показаниям - ФГДС

Консультации:

ЛОР, стоматолог, фтизиатр, гинеколог (у девочек)

Контроль эффективности терапии

- Определение в динамике ВСК по Ли-Уайту и АЧТВ
- Динамика мочевого синдрома
- Контроль уровня:
 - фибриногена
 - растворимых комплексов фибрин-мономера
 - комплекса тромбин-антитромбин III
 - D-димеров
 - протромбинового фрагмента F_w
 - фибринолитической активности крови

Характеристика данных исследования

Изменения лабораторных показателей
неспецифичны

Возможны:

- **повышение СОЭ и лейкоцитов с нейтрофилёзом, эозинофилией,**
- **тромбоцитоз**
- **при кишечном кровотечении уровень гемоглобина и число эритроцитов снижены**
- **общий анализ мочи изменён при наличии нефрита, возможны транзиторные изменения мочевого осадка**

Характеристика данных исследования

- диспротеинемия с повышением уровня альфа-2-глобулинов,
- повышение неспецифических показателей, характеризующих воспаление,
- - ДФА (дифениламиновая проба у здоровых людей в пределах 0,105 - 0,200 оптических единиц),
- серомукоида,
- С-реактивного белка,
- титров антистрептолизина О и антигиалуронидазы

Иммунологические изменения

- **повышение уровня иммуноглобулина А**
- **повышение циркулирующих иммунных комплексов и криоглобулинов**
-
- **снижение уровня иммуноглобулина G**
- **снижение активности комплемента**

Лабораторные проявления гиперкоагуляции

- повышение уровня фибриногена
- повышение растворимых комплексов фибринмономеров
- повышение индуцированной агрегации тромбоцитов
- угнетение фибринолиза
(максимально выражены при тяжелом течении заболевания)

Волнообразное течение геморрагического васкулита

При появлении симптомов нефрита:

определение иммунного статуса

**выявление персистирующей вирусной и
бактериальной инфекции**

Как правило, увеличены концентрации

С-реактивного белка

IgA в сыворотке крови

уровень ЦИК и криоглобулинов

**уровень азотистых шлаков и калия сыворотки
крови**

Дифференциальный диагноз:

Кожный синдром:

- Тромбоцитопении, тромбоцитопатии, Системные васкулиты

Суставной синдром:

- Реактивные артропатии, системные заболевания соединительной ткани (ЮРА, СКВ, ЮДМ, СС)

Дифференциальный диагноз:

Абдоминальный синдром:

- «острый живот» (острый аппендицит, кишечная непроходимость, перитонит)

Поражение почек:

- Острый гломерулонефрит
- СКВ
- ГУС

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ

- **Базисная терапия**
- **Симптоматическая терапия**
- **Альтернативная терапия**

Диета

- Исключить дополнительную сенсibilизацию больных, в т. ч. и пищевыми аллергенами
- Необходима элиминационная (гипоаллергенная) диета:
исключаются экстрактивные вещества, яйцо, шоколад, какао, кофе, цитрусовые, клубника, земляника, красные яблоки, сдоба, продукты промышленного консервирования, а также индивидуально непереносимые пищевые продукты

Диета

- При абдоминальном синдроме - диета № 1
- При тяжелом нефрите — диета № 7 (без соли, по показаниям без мяса и творога) с постепенным переходом на гипохлоридную диету, добавляя соль в готовые блюда из расчета 0,5 г/сут., через 1,5-2 месяца — 3-4 г/сут.
- При указании в анамнезе лекарственной аллергии исключаются алергизирующие медикаменты (в т. ч. все витамины), способные поддерживать или провоцировать обострения ГВ

Энтеросорбция - связывание биологически активных веществ и токсинов в просвете кишечника

Показана при всех клинических формах ГВ

Используются следующие препараты:

- **тиоверол** — 1 чайная ложка 2 раза в сутки;
- **полифепан** — 1 г/кг в сутки в 1-2 приема;
- **нутриклинз** — 1-2 капсулы 2 раза в сутки.

Длительность терапии:

- при остром течении заболевания — 2-4 недели
- при волнообразном — 1-3 месяца

Энтеросорбенты

Препараты	Курс лечения
Полисорб	От 2 недель до 1 мес. При волнообразном течении до 3 мес.
Полифепан	
Энтеросгель	

Базисная терапия

- Ограничение двигательной активности
- ДИЕТА
- Антикоагулянты +антитромбинIII (АТ III)
- Дезагреганты
- Энтеросорбенты
- ГКС
- Антигистаминные препараты

Двигательный режим

- В острый период болезни - резкое ограничение двигательной активности (постельный режим) до стойкого исчезновения геморрагических высыпаний
- Через 5-7 дней после последних высыпаний режим постепенно становится менее строгим
- При нарушении постельного режима возможны повторные высыпания, объясняемые как «ортостатическая пурпура»

- **В среднем длительность такого режима составляет 3-4 недели**
- **При нефрите длительность постельного режима зависит от его течения**
- **Возобновление геморрагических высыпаний требует возврата к постельному режиму**

Антиагрегантная терапия

Показана при всех клинических формах ГВ

Основной механизм действия:

- **угнетение циклооксигеназы, тромбоксан- и простаглицлинсинтетазы тромбоцитов,**
- **что способствует улучшению микроциркуляции за счет блокады агрегации тромбоцитов**

Суточные дозы используемых препаратов:

- курантил — 3-5 мг/кг
- трентал — 5-10 мг/кг
- аспирин — 5-10 мг/кг (детям старше 15 лет)
- тиклопедин — 0,25

Назначаются антиагреганты в течение всего курса лечения (не менее 3-4 недель)

- **При волнообразном течении кожной пурпуры** -препараты используются до ее полного купирования
- **При нефрите** — длительно, до 6 мес., с повторными курсами в течение 2-3 мес. при сохранении микрогематурии и протеинурии
- **При выраженной гиперкоагуляции** - возможно назначение двух препаратов с различными механизмами действия (например, курантил и аспирин)

Применение гепарина

Вариант	Суточная доза ед/кг	Курс	Схема отмены
Кожный	100-250	7-10 дней	По 100 ед/кг/сут каждые 2-3 дня не уменьшая кратности введения
Кожно-суставной	250-300	До 4-х недель	
Абдоминальный	До 400-500	4-6 недель	
Почечный	100-150	4-6 недель	

Механизм действия гепарина

Гепарин ингибирует:

- факторы свертывания крови, активированные антитромбином III (АТ-III);
- тромбин и активацию протромбина;
- активацию 1-го компонента комплемента

Доза препарата и длительность применения определяются клинической формой болезни

- **Эффективной дозой гепарина** считается та, которая повышает активированное частичное тромбопластиновое время в 1,5-2 раза
- **Эффект от применения гепарина** проявляется только при взаимодействии с АТ-III — главным ингибитором тромбина
- Поэтому, если у больного выявляется дефицит АТ-III, возможно использование свежезамороженной плазмы (СЗП) как источника АТ-III

Дезагреганты

Препарат	Суточная доза	Курс лечения	Курс лечения при нефрите
Дипиридамола (Курантил)	3-5 мг/кг	3-4 недели	3-6 мес. С повтор. курсами 1-3 месяца
Пентоксифиллин (Трентал)	5-10 мг/кг		

Применение ГКС

показано при кожно-суставной, абдоминальной форме, волнообразном течении, нефрите с макрогематурией и нефротическим синдромом

- **Преднизолон, метилпреднизолон**
суточная доза 1-2 мг/кг для перорального применения
5-10 мг/кг для внутривенного введения
(каждые 8 часов)

Курс лечения 7-21 день

Антигистаминные препараты показаны

**При наличии достоверных проявлений
аллергии в дебюте заболевания или
подтвержденной аллергии в анамнезе**

Рекомендуемые препараты:

Кларитин, фенкарол

Тавегил, супрастин

Последовательными курсами по 14 дней

Антибактериальная терапия

целесообразна при следующих факторах:

- **сопутствующей инфекции;**
- **обострении хронических очагов инфекции;**
- **упорном волнообразном течении кожной пурпуры (как терапия *ex juvantibus*);**
- **формировании нефрита**


Необходимо помнить!

- **повышение температуры**
- **лейкоцитоз**
- **увеличение СОЭ**

могут быть обусловлены иммунным асептическим воспалением

Оправданно назначение антибиотиков нового поколения — малоаллергизирующих, с широким спектром действия, одно-двукратным суточным приемом в возрастных дозах

Наиболее эффективны макролиды (сумамед, клацид)



**При абдоминальном синдроме
необходимо максимально
перейти на парентеральное
введение препаратов**

Инфузионная терапия

показана при абдоминальном синдроме, тяжелом течении
кожно-суставного синдрома

Препарат	Суточная доза
Реосорбилакт (кристаллоидный плазмозаменитель)	10-20 мл/кг
Глюкозо (5%) - новокаиновая (0,25%) смесь 1:2 1:4	10мл/год жизни, но не более 100 мл Под контролем АД!!!
Контрикал (антипротеолитический фермент)	До 20-40 тыс. ед
Стрептокиназа (расщепляет содержащийся в тромбах фибрин), урокиназа (фибринолитическое средство)	4000 ед/кг за 10 мин, затем по схеме

Использование СЗП (заместительная терапия АТIII - антитромбин)

Показания:

Абдоминальный синдром

Кожная пурпура с некротическими элементами

Противопоказание:

Поражение почек

Суточная доза: 10-15 мл/кг

Кратность введения: каждые 6-8 часов

Лечение почечного синдрома

- Производные гидроксихинолина (плаквенил, хингамин) – 4-6 мг/кг 1 р/д 6-12 недель с последующим снижением дозы до $\frac{1}{4}$ от начальной
- Азатиоприн (цитостатик) – 2 мг/кг/сут до 6 мес

Производное хинолина — плаквенил

Действие:

- противовоспалительное
- иммуномодулирующее
- стабилизирует клеточные мембраны
- снижает высвобождение лизосомальных ферментов и некоторых лимфокинов,
- препятствует возникновению клона сенсibilизированных клеток,
- препятствует активации системы комплемента и Т-киллеров

Терапевтический эффект развивается через 6-12 недель от начала лечения

Плаквенил показан при нефрите —

гематурической, нефротической и смешанной формах

Суточная доза — 4-6 мг/кг, однократно на ночь

Курс лечения — от 4 до 12 мес

При макрогематурии, нефротической и смешанной формах нефрита плаквенил назначается на фоне терапии ГК при начале снижения их дозы

Из-за опасности развития ретинопатии лечение проводится под контролем окулиста (1 раз в мес.)

При нефрите у детей с ГВ применение плаквенила позволяет достичь ремиссии в большинстве случаев

Цитостатики при ГВ

Используются при нефрите в следующих ситуациях:

- при наличии противопоказаний к терапии ГК
- при быстро прогрессирующем течении нефрита
- при рецидиве нефрита с макрогематурией
- при неэффективности проводимой терапии

Использоваться они должны только в качестве средств выбора, учитывая их угнетающие действие на костный мозг, иммунитет и опасность возникновения соответствующих осложнений

У детей целесообразно использовать **азатиоприн**
(минимальное миелосупрессивное действие)

Азатиоприн — антагонист пуриновых оснований :

- подавляет реакции клеточного иммунитета и антительного ответа
- нарушает процессы распознавания антигена за счет торможения развития клеточных рецепторов на лимфоидных клетках

Суточная доза препарата — 2 мг/кг

Длительность терапии — не менее 6 мес.

(необходимо регулярно проводить контроль анализа крови)

Симптоматическая терапия

- Спазмолитические и обезболивающие средства
- Ингибиторы протеолиза
- Санация очагов инфекции

Альтернативная терапия

- НПВС (диклофенак)
- Мембраностабилизаторы (витамин Е, рутин)

НПВП показаны

- при упорном волнообразном течении кожной пурпуры, преимущественно с геморрагическим компонентом при наличии противопоказаний к терапии ГК

Противовоспалительный эффект наиболее ярко выражен (при хорошей переносимости) **у ортофена**

Суточная доза препарата — 1-2 мг/кг

Длительность терапии — 4-6 недель

Ортофен не следует назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой, т.к.

уровень ортофена в плазме крови значительно снижается вследствие его вытеснения из связи с белками крови и быстрого выведения с желчью в кишечник

Мембраностабилизаторы целесообразно использовать при:

- **выраженной кожной пурпуре,**
- **волнообразном ее течении,**
- **Нефрите**

Их эффективность обусловлена:

- **угнетающим действием на свободнорадикальные реакции,**
- **активацией синтеза факторов неспецифической защиты,**
- **потенцированием витамином Е действия противовоспалительных препаратов**

Мембраностабилизаторы

- **Суточные дозы используемых препаратов:**
- витамин Е — 5-10 мг/кг
- ретинол — 1,5-2 мг/кг,
- рутин — 3-5 мг/кг,
- димефосфон — 50-75 мг/кг.

Длительность терапии — 1 мес.,
при необходимости возможны повторные курсы

Иммуномодулирующая терапия

- при волнообразном течении кожной пурпуры
- при нефрите
- на фоне ОРВИ
- или обострении хронических очагов инфекции

Наиболее эффективны следующие препараты:

- **траумель** (1 таблетка три раза в день в течение 1-3 мес.)
- **дибазол** (1-2 мг/кг в сутки в два приема в течение 1 мес.).

При тяжелом течении васкулита возможно первоначальное введение траумеля в/м- 2 мл один раз в день в теч. 5-10 дней с последующим переходом на пероральный прием

Диспансерное наблюдение больных васкулитами

Ежемесячное наблюдение в течение первого года, затем (до двух лет) – раз в квартал, далее – раз в 6 мес:

- Разработка индивидуального режима;
- Систематическое обследование;
- Контроль лечения, предупреждение осложнений;
- Санация очаговой инфекции

Преимственность между педиатрической и терапевтической, ревматологической службами

Прогноз

- **Выздоровление 50 %**
- **Рецидивирующее течение, моносиндромное (только кожная пурпура или хронический нефрит)**
- **Возможен исход в ХПН**



Благодарю за внимание

ЛИТЕРАТУРА

- *Зав.кафедрой факультетской педиатрии
профессор Г.В. Санталова*