

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

**С. Н. КОЗАРЕЗОВ**

# **ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 616.151.5-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

К59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.10.2024 г., протокол № 2

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зам. директора по клинике Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии И. В. Пролесковская; каф. детской онкологии, гематологии и иммунологии Белорусского государственного медицинского университета

**Козарезов, С. Н.**

К59 Геморрагические заболевания у детей : учебно-методическое пособие / С. Н. Козарезов. – Минск : БГМУ, 2025. – 38 с.

ISBN 978-985-21-1756-2.

Посвящено актуальной проблеме педиатрии — геморрагическим заболеваниям детского возраста. Объединены и систематизированы современные сведения, касающиеся определения, этиопатогенеза, классификации, клиники, диагностических критериев и терапевтической тактики при наиболее часто встречающихся геморрагических заболеваниях у детей, а также представлены основы их клинико-лабораторной диагностики и подходы к дифференциальной диагностике.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.151.5-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-1756-2

© Козарезов С. Н., 2025

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ — аденозиндифосфат  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин  
ВЧК — внутричерепное кровоизлияние  
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИТП — иммунная тромбоцитопения  
МНО — международное нормализованное отношение  
ПВ — протромбиновое время  
ТВ — тромбиновое время  
ASH — The American Society of Hematology (Американское общество гематологии)  
FVIII — фактор свертывания крови VIII  
FIX — фактор свертывания крови IX  
GPIIb/IIIa — гликопротеин IIb/IIIa  
IgA-B — иммуноглобулин-A-ассоциированный васкулит  
vWF — фактор фон Виллебранда

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятия:** 6 ч.

**Цель занятия:** формирование у студентов академических, социально-личностных и профессиональных компетенций для оказания медицинской помощи пациентам с наиболее часто встречающимися в практике педиатра геморрагическими заболеваниями.

**Задачи занятия:**

1. Освоить физиологию гемостаза и основы клинико-лабораторной диагностики его нарушений.
2. Изучить вопросы этиопатогенеза, классификации, клиники, диагностических критериев наиболее часто встречающихся геморрагических заболеваний у детей.
3. Научиться проводить дифференциальную диагностику наиболее часто встречающихся геморрагических заболеваний у детей.
4. Овладеть принципами комплексной терапии пациентов с IgA-B, ИТП и гемофилией.

Студент должен знать:

- физиологию гемостаза;

- методы специфической лабораторной диагностики нарушений гемостаза;
- классификацию геморрагических заболеваний у детей;
- дифференциальную диагностику геморрагических заболеваний у детей;
- этиологию, патогенез, классификацию, клиническую картину, диагностические критерии, принципы терапии, прогноз IgA-В у детей;
- этиологию, патогенез, классификацию, клиническую картину, диагностические критерии, принципы терапии, прогноз ИТП у детей;
- этиологию, патогенез, классификацию, клиническую картину, диагностические критерии, принципы профилактики и терапии, прогноз гемофилии у детей.

Студент должен уметь:

- проводить системное клиническое обследование ребенка с геморрагическим заболеванием;
- интерпретировать результаты обследования детей с геморрагическими заболеваниями;
- проводить дифференциальную диагностику геморрагических заболеваний у детей на основании клинических и лабораторных данных;
- формулировать клинический диагноз при основных геморрагических заболеваниях у детей.

Студент должен овладеть:

- методами поэтапного выявления клинической симптоматики у детей с геморрагическими заболеваниями;
- методами интерпретации результатов современных методов лабораторного обследования, применяемого для диагностики геморрагических заболеваний у детей;
- дифференциально-диагностическим алгоритмом геморрагического синдрома;
- принципами терапии наиболее часто встречающихся геморрагических заболеваний у детей.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для успешного усвоения темы студенту необходимо повторить материал из следующих дисциплин:

- нормальной физиологии — понятия о первичном и вторичном гемостазе;
- патологической физиологии — типовые нарушения гемостаза;
- генетики — характеристику основных типов наследования генетически обусловленных заболеваний;
- детских инфекционных болезней — принципы дифференциальной диагностики экзантем;
- фармакологии — основные группы препаратов, применяемых при болезнях гемостаза.

### **Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Дайте определение гемостаза, опишите этапы первичного и вторичного гемостаза.
2. Охарактеризуйте функции эндотелиоцитов и тромбоцитов.
3. Назовите системы гемокоагуляционного каскада и факторы, которые они включают.
4. Назовите основные показатели гемостазиограммы с интерпретацией их типовых отклонений в свете дифференциальной диагностики.

### **Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Проведите дифференциальную диагностику нарушений первичного и вторичного гемостаза.
2. Назовите диагностические критерии IgA-B у детей.
3. Опишите типичный для IgA-B геморрагический синдром.
4. Укажите принципы терапии IgA-B у детей.
5. Охарактеризуйте принципы диспансерного наблюдения за пациентом с IgA-B-нефритом.
6. Опишите типичный для ИТП геморрагический синдром.
7. Укажите принципы терапии ИТП у детей.
8. Назовите типы наследования гемофилии.
9. Приведите критерии констатации статуса пациента при гемофилии — больной/носитель.
10. Опишите типичный для гемофилии геморрагический синдром.
11. Охарактеризуйте принципы заместительной терапии при гемофилии, клинические и лабораторные критерии эффективности проводимой терапии.
12. Опишите принципы лечения остро возникшего кровотечения у пациента с гемофилией.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ ГЕМОСТАЗА**

Гемостаз — это система биологических процессов в организме, направленная на сохранение крови в жидком состоянии, остановку кровотечения при повреждении сосудистой стенки и растворение тромбов, выполнивших свою функцию.

Нормальный гемостаз базируется на взаимодействии двух компонентов:

- клеточного, состоящего из циркулирующих клеток и эндотелия;
- белкового, представленного в плазме крови или внутри циркулирующих клеток.

У одних пациентов наблюдаются нормальное количество и качество факторов гемокоагуляционного каскада, но нарушенный гемостаз из-за дефекта или дефицита тромбоцитов, а у других — количество и качество тромбоцитов нормальные, но гемостаз нарушен из-за дефекта или дефицита факторов свертывающей системы.

Этапы первичного гемостаза:

1. Кратковременный спазм сосуда.
2. Индукция адгезии (повреждение эндотелия, обнажение субэндотелиального слоя), адгезия, активация и агрегация тромбоцитов с образованием временной «тромбоцитарной пробки», которая надежно стягивает края поврежденного микрососуда, перекрывает его просвет и останавливает кровотечение.

Это основной механизм остановки кровотечения из мелких сосудов.

Этапы вторичного гемостаза:

1. Длительный сосудистый спазм.
2. Активация гемокоагуляционного каскада (протромбиназообразование → генерация тромбина → генерация фибрина) с формированием «фибринового», или окончательного, сгустка.

Это основной механизм остановки кровотечения из крупных сосудов.

## ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Монослой эндотелиальных клеток выстилает внутреннюю поверхность сосудистого русла и отделяет кровь от протромботических субэндотелиальных компонентов сосудистой стенки. Здоровый сосудистый эндотелий представляет собой не статический барьер, а динамичную систему, которая активно регулирует гемостаз путем ингибирования тромбоцитов, подавления свертывания и стимулирования фибринолиза.

Функции эндотелия:

1. **Ингибирование тромбоцитов.** Эндотелиальные клетки синтезируют простациклин и оксид азота и выделяют их в кровь. Эти агенты не только служат мощными вазодилататорами, но также ингибируют активацию тромбоцитов и последующую агрегацию. Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности CD39 — мембраносвязанную эктоаденозиндифосфатазу. Разрушая АДФ, который является агонистом тромбоцитов, CD39 ослабляет активацию тромбоцитов.

2. **Антикоагулянтная активность.** Интактные эндотелиальные клетки играют важную роль в регуляции образования тромбина посредством различных механизмов. Эндотелиальные клетки вырабатывают гепарансульфат протеогликаны, которые связывают циркулирующий антитромбин III и увеличивают скорость, с которой он ингибирует тромбин и другие факторы свертывания крови. Ингибитор пути тканевого фактора представляет собой природный антикоагулянт, который также связывается с гепарансульфатом на поверхности эндотелиальных клеток. Эндотелиальные клетки регулируют выработку тромбина путем экспрессии тромбомодулина и рецептора протеина С эндотелиальных клеток на своей поверхности. Тромбомодулин связывает тромбин и изменяет

субстратную специфичность этого фермента, вследствие чего он теряет свою прокоагулянтную активность и становится мощным активатором протеина С. Активированный протеин С служит антикоагулянтом, разрушая и инактивируя активированный фактор V и фактор VIII, которые являются ключевыми кофакторами в образовании тромбина. Протеин S действует как кофактор в этой реакции, а рецептор протеина С эндотелиальных клеток усиливает ее, связывая протеин С и представляя его комплексу «тромбин – тромбомодулин» для активации.

**3. Фибринолитическая активность.** Сосудистый эндотелий способствует фибринолизу путем синтеза и высвобождения активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа, которые инициируют фибринолиз путем превращения плазминогена в плазмин. Эндотелиальные клетки также продуцируют ингибитор активатора плазминогена первого типа, который является основным регулятором активности активаторов плазминогена как тканевого, так и урокиназного типа. Следовательно, чистая фибринолитическая активность зависит от динамического баланса между высвобождением активаторов плазминогена и ингибитора активатора плазминогена первого типа.

**4. Прокоагулянтная активность.** Повреждение эндотелия приводит к вазоконстрикции, активации тромбоцитов и усилению прокоагулянтной активности:

- из-за снижения синтеза простаглицина и оксида азота и повышения синтеза эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию;
- обнажения субэндотелиального слоя с коллагеновыми волокнами и высвобождения из эндотелиальных клеток vWF — кофактора адгезии и агрегации тромбоцитов;
- высвобождения из эндотелиальных клеток и тканей тканевого тромбопластина (фактора III), который активирует гемокоагуляционный каскад.

## ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Тромбоциты представляют собой маленькие безъядерные форменные элементы крови дискоидной формы, средний объем которых составляет 7–11 фл. Это вторые по численности тельца в крови, обычно циркулирующие в количестве  $(150-450) \cdot 10^9/\text{л}$ . Тромбоциты являются энуклеированными клеточными частицами, высвобождаемыми в кровоток после запрограммированной фрагментации мегакариоцитов костного мозга, циркулирующими от 7 до 10 дней. Поскольку тромбоциты не имеют ядра, их белковосинтетическая способность весьма ограничена. Следовательно, белковый состав тромбоцитов определяется родительской клеткой, а также факторами, которые поступают в них из крови путем эндоцитоза. Тромбоциты многофункциональны и участвуют во многих патофизиологических процессах, включая гемостаз и тромбоз, ретракцию сгустка, вазоконстрикцию и репарацию сосудов.

Функции тромбоцитов:

1. **Ангиотрофическая.** Эндотелий постоянно поглощает тромбоциты, в среднем от 1 до 10 % циркулирующего пула в сутки. Абсорбированные тромбоциты используются для восстановления структурных элементов эндотелия. В результате обновляется его морфофункциональная структура и повышается устойчивость к механическим повреждениям.

2. **Регуляция сосудистого тонуса.** Тромбоциты могут поглощать серотонин в состоянии покоя и высвобождать серотонин, тромбосан А2, простагландины при активации.

3. **Участие в первичном гемостазе:**

– *адгезия.* После первичной активации тромбоциты прикрепляются к экспонированному vWF (благодаря гликопротеину Ib) и коллагену обнаженного субэндотелиального слоя;

– *активация.* Адгезия к vWF и коллагену инициирует сигнальные пути, которые приводят ко вторичной активации тромбоцитов. Эти пути индуцируют зависимый от циклооксигеназы-1 синтез и высвобождение тромбосана А2 и запускают высвобождение АДФ из гранул хранения. Тромбосан А2 является мощным вазоконстриктором и, как и АДФ, локально активирует окружающие тромбоциты и привлекает их к месту повреждения. Этот процесс приводит к росту «тромбоцитарной пробки»;

– *агрегация.* GPIIb/IIIa опосредует связывание тромбоцитов между собой, что приводит к образованию скоплений тромбоцитов. На неактивированных тромбоцитах GPIIb/IIIa проявляет минимальное сродство к своим лигандам, однако при активации тромбоцитов GPIIb/IIIa претерпевает конформационную трансформацию, которая усиливает сродство GPIIb/IIIa к его лигандам, фибриногену и vWF. После связывания с GPIIb/IIIa фибриноген и vWF индуцируют внешневнутренние сигналы, которые усиливают активацию тромбоцитов и приводят к активации дополнительных рецепторов GPIIb/IIIa, создавая петлю положительной обратной связи;

– *ретракция.* Ретракция сгустка является физиологически важным механизмом, обеспечивающим тесный контакт тромбоцитов при первичном гемостазе, облегчение агрегации тромбоцитов и их межклеточного взаимодействия, уменьшение размера раны, уплотнение эритроцитов с изменением их формы на многогранную (polyhedral erythrocytes, polyhedrocytes) с целью формирования инфекционного барьера и реперфузию в случае тромбоза.

4. **Участие во вторичном гемостазе.** Тромбоциты сорбируют и концентрируют прокоагулянты на своей мембране (внешний пул), переносят часть из них внутрь и накапливают в гранулах (внутренний пул — фактор V, фактор XI, фибриноген и фактор XIII), чтобы затем обеспечить высокий коагуляционный потенциал и «реакции высвобождения» локально. Помимо этого, в тромбоцитах происходит синтез белков, секретирующихся из  $\alpha$ -гранул, – фибриногена,

vWF, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена первого типа. Основные тромбоцитарные факторы, участвующие во вторичном гемостазе:  
– *тромбоцитарный фактор 3* (тромбоцитарный тромбопластин) — активированные тромбоциты способствуют гемостазу путем перемещения фосфатидилсерина из внутреннего бислоя мембраны во внешний слой. Расположение этого анионного фосфолипида на поверхности необходимо для сборки комплексов факторов свертывания крови, что способствует быстрому образованию тромбина и последующему образованию фибрина;

– *тромбоцитарный фактор 4* — связывается с эндотелиальным гепарансульфатом (катализатором антитромбина III) и предотвращает действие последнего на тромбин. Таким образом, нейтрализация тромбина вокруг формирующегося сгустка прекращается.

**5. Репаративная.** Тромбоциты секретируют тромбоцитарный фактор роста, который заставляет фибробласты и макрофаги мигрировать к месту повреждения, а также пролиферировать гладкомышечные клетки.

**6. Реализация иммунного ответа.** Тромбоциты являются ключевыми компонентами врожденной иммунной системы. Тромбоциты являются носителями антигенов различных аллогенных систем (HLA-системы, эритроцитов и собственно тромбоцитарных антигенов).

## КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Для адекватного функционирования системы гемостаза необходимо, чтобы все ее компоненты работали правильно. Соответственно, основные геморрагические заболевания обусловлены одним из ее трех дефектов:

**1. Вазопатии** — заболевания, вызванные повреждением сосудистой стенки, активирующим систему гемостаза (например, васкулит).

**2. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия** (аномалия тромбоцитов) — количественный дефицит или функциональный дефект адгезии и агрегации (ИТП).

**3. Коагулопатии** — заболевания, при которых наблюдается количественный или функциональный дефект одного или нескольких факторов гемокоагуляционного каскада (гемофилия).

## СКРИНИНГ-ТЕСТЫ

Для диагностики используется несколько скрининговых тестов, одновременное выполнение которых позволяет выявить наиболее частые разновидности геморрагических заболеваний:

– количество тромбоцитов;

- время кровотечения;
- тесты, оценивающие адгезию и агрегацию тромбоцитов;
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген).

Подсчет **количества тромбоцитов** в единице объема крови используется для исключения количественного дефицита тромбоцитов как причины геморрагического заболевания (например, ИТП).

Для определения **времени кровотечения** осуществляется прокол кожи и измеряется время до остановки кровотечения. Этот анализ оценивает степень кровоточивости, которая связана с количеством и функцией тромбоцитов, а также с состоянием сосудистой стенки. Сегодня он широко не используется, поскольку технически невоспроизводим и для выполнения анализа требуются опытные специалисты.

**Агрегометрия тромбоцитов** по-прежнему остается наиболее широко используемым тестом для выявления и диагностики нарушений функции тромбоцитов. При добавлении различных концентраций набора агонистов (например, коллагена, АДФ, тромбина, ристоцетина, адреналина) тромбоциты агрегируют. Затем можно отслеживать классические реакции тромбоцитов на каждый агонист, включая изменение формы, а также первичную и вторичную агрегацию. Измеряемые параметры включают скорость агрегации и максимальный процент агрегации после фиксированного периода времени.

Белки плазмы, участвующие в реакциях коагуляции *in vitro*, можно разделить на три системы: внутреннюю, внешнюю и общую (рис. 1).

Скрининговые тесты для оценки вторичного гемостаза (**АЧТВ, ПВ или ТВ**) отражают количество и/или активность различных факторов свертывания крови, участвующих в образовании тромба *in vitro*. Зная, какой тест отклонен от нормы, можно определить наиболее вероятную причину.

**АЧТВ** зависит от уровня высокомолекулярного кининогена, прекалликреина и факторов свертывания крови XII, XI, VIII (внутренняя система гемостаза) и менее чувствительно к изменениям количества факторов свертывания крови X, V, протромбина и фибриногена (общий путь). Единственным фактором свертывания крови, который не влияет на АЧТВ, является фактор VII.

Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся изолированным увеличением АЧТВ:

1. Расстройства, сопровождающиеся кровотечением: врожденная или приобретенная недостаточность или дефект факторов свертывания крови VIII, IX, XI.
2. Расстройства, не сопровождающиеся кровотечением: дефицит фактора XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена или наличие антифосфолипидных антител.

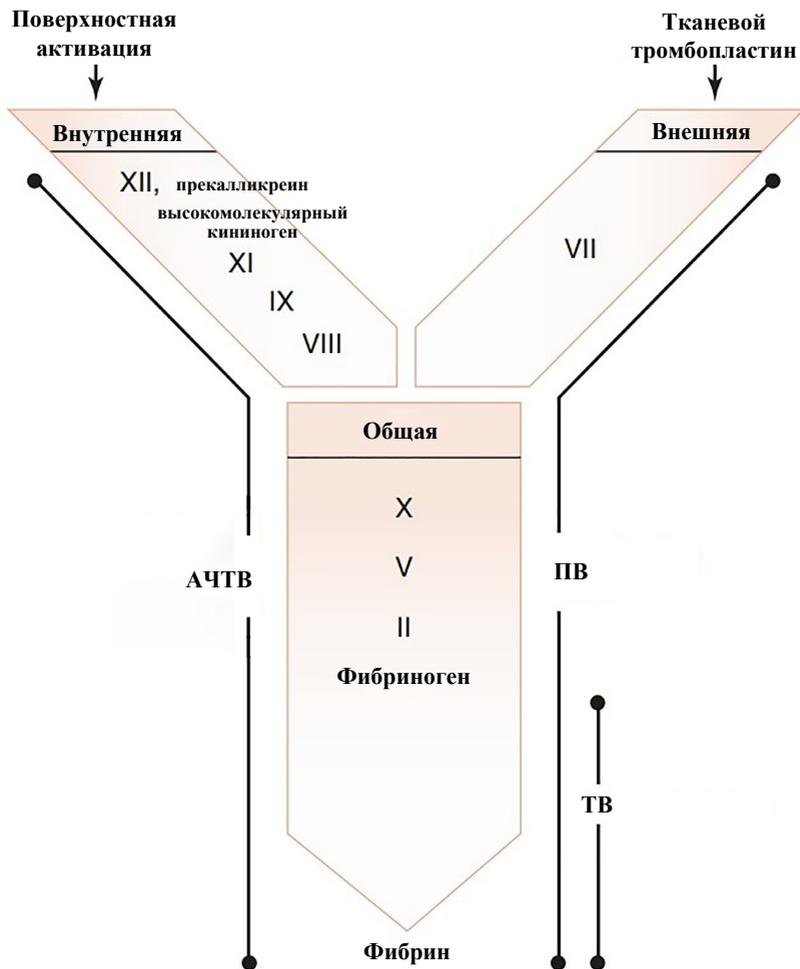


Рис. 1. Системы гемокоагуляционного каскада и факторы, которые они включают

**ПВ** оценивает белки свертывания внешней системы гемокоагуляционного каскада (фактор свертывания крови VII) и общего пути (факторы свертывания крови X, V, протромбина и фибриногена).

Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся изолированным увеличением ПВ: изолированное удлинение ПВ обычно указывает на дефицит фактора свертывания крови VII. У большинства таких пациентов обычно наблюдаются частичные дефекты фактора VII.

Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся увеличением АЧТВ и ПВ\*:

1. ДВС-синдром, заболевания печени, дефицит витамина К.
2. Гипофибриногенемия/дисфибриногенемия возникают, когда имеется дефицит фибриногена и/или аномальные молекулы фибриногена не участвуют должным образом в реакциях коагуляции.

Использование АЧТВ и ПВ для мониторинга терапии антикоагулянтами:

1. АЧТВ обычно используется для мониторинга терапии прямым антикоагулянтом гепарином.

2. ПВ используется для мониторинга терапии непрямым пероральным антикоагулянтом варфарином. При использовании ПВ для мониторинга степень антикоагуляции выражается величиной, называемой МНО. МНО определяется отношением ПВ пациента к среднему ПВ. Если проба пациента в норме, то МНО составляет ~1. Терапевтическую дозу препарата подбирают таким образом, чтобы МНО пациента находилось в диапазоне значений от 2 до 3.

**ТВ** — это показатель, характеризующий количество и/или функциональную активность фибриногена. Если время, необходимое для свертывания плазмы, увеличивается, имеется количественный (дефицит фибриногена) или качественный (дисфункциональный фибриноген) дефект. ТВ может быть увеличено за счет действия гепарина, продуктов деградации фибрина (ДВС-синдром, фибринолитическая терапия), а также в результате дефицита или аномалии фибриногена.

Дифференциальная диагностика нарушений первичного и вторичного гемостаза представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Дифференциальная диагностика нарушений первичного и вторичного гемостаза**

<b>Клиническая характеристика</b>	<b>Нарушения первичного гемостаза</b>	<b>Нарушения вторичного гемостаза</b>
Источник кровотечения	Капилляр	Сосуд малого калибра
Этиология	Тромбоцитопения, тромбоцитопатия, болезнь фон Виллебранда (тип 1 и 2)	Дефицит факторов гемостаза (например, FVIII, FIX, фактор XI)
Локализация	Кожа, слизистые оболочки	Мягкие ткани, мышцы, суставы, полости
Кровотечение после незначительной травмы	Типично	Редко

\* Обычно эти отклонения в коагулограмме не являются специфическими для изолированного дефицита какого-либо одного плазменного фактора системы гемостаза, а чаще имеют место при приобретенных нарушениях свертываемости крови.

Клиническая характеристика	Нарушения первичного гемостаза	Нарушения вторичного гемостаза
Петехии	Типично	Отсутствуют
Экхимозы	Маленькие, поверхностные, безболезненные	Большие, глубокие, пальпируемые, болезненные
Гемартрозы	Редко	Типично
Время начала кровотечения после травмы	Незамедлительно	Отсрочено
Скрининг-тесты	АЧТВ, ПВ, ТВ в пределах нормы	АЧТВ, ПВ, ТВ удлинены

## ИММУНОГЛОБУЛИН-А-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

IgA-В (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна–Геноха) — это нетромбоцитопенический системный васкулит с преимущественным поражением мелких кровеносных сосудов, который обычно протекает остро, с отложением IgA в стенках сосудов, что приводит к появлению симптомов, затрагивающих кожу, суставы, кишечник и почки.

IgA-В — наиболее распространенная форма детского васкулита, ежегодно заболевает от 8 до 20 на 100 000 детей. Он может проявиться в любом, даже во взрослом возрасте, но гораздо чаще встречается у детей с пиком заболеваемости от 4 до 6 лет. В возрасте до 10 лет возникают 90 % случаев. У младенцев встречается крайне редко. У детей наблюдается небольшое преобладание мужского пола (соотношение мальчики : девочки составляет 3 : 2), уровень заболеваемости снижается с возрастом.

Хотя причина заболевания неизвестна, манифестации IgA-В часто предшествует острое инфекционное заболевание, а рост заболеваемости отмечается в осенне-весенний период, что является убедительным доказательством инфекционного начала как триггера.

В большинстве случаев IgA-В у детей обычно представляет собой острое заболевание с нетяжелым течением и лечение в основном носит поддерживающий характер. Однако у части пациентов развивается гломерулонефрит, который у небольшого процента детей может привести к терминальной стадии хронической болезни почек.

### Клиническая манифестация

Диагноз в большинстве случаев устанавливается клинически, и у 100 % пациентов детского возраста наблюдается симметричная папулезно-геморрагическая экзантема с преобладанием на нижних конечностях (ноги и ягодицы)

(рис. 2) совместно с вовлечением по крайней мере одной из триады других систем (табл. 2). Сыпь имеет ярко выраженные проявления ортостатизма, поэтому важно ограничение двигательного режима и снижение нагрузки на сосуды конечностей.

Таблица 2

**Наиболее типичные для IgA-В клинические проявления**

Симптомы и локализация	Средняя длительность, дни	Частота, %
Папулезно-геморрагическая экзантема (преимущественно на нижних конечностях и дистальных частях рук)	3–10	100
Артрит или артралгия (голеностопные, коленные суставы)	7–10	70–90
ЖКТ (диффузная коликообразная боль, кровотечение, непроходимость)	4–8	50–70
Гломерулонефрит	3–12	40–50



Рис. 2. Типичная локализация геморрагической экзантемы

Симметричной папулезно-геморрагической экзантеме предшествует негеморрагическая экзантема: пятна, папулы или уртикарные поражения. Также могут присутствовать экхимозы, обычно в сочетании с пурпурой, реже встречаются

некротические очаги или буллы (рис. 3). Сыпь также может располагаться на верхних конечностях и туловище. Поражение лица встречается крайне редко, его можно наблюдать в более тяжелых случаях, но никогда изолированно.



*Рис. 3. Буллезная и некротическая сыпь*

Симптомы вовлечения скелетно-мышечной системы присутствуют у большинства пациентов (70–90 %): артрит или артралгия, особенно в коленях и лодыжках. Артрит чаще носит олигоартикулярный характер (4 или менее суставов). Поражение суставов редко может предшествовать поражению кожи. Артрит обычно имеет недлительный (2–5 дней) преходящий характер и не вызывает каких-либо остаточных нарушений.

Поражение ЖКТ встречается у 70 % пациентов и обычно проявляется коликообразными болями в животе или острым желудочно-кишечным кровотечением, манифестирующим в виде мелены или рвоты с кровью (гематомезис), которые могут быть тяжелыми и жизнеугрожающими. Также могут возникнуть некроз участка кишечника и кишечная непроходимость, что требует оказания неотложной хирургической помощи. Желудочно-кишечные проявления могут предшествовать на несколько дней или неделю появлению геморрагической экзантемы.

Поражение почек, называемое IgA-В-нефритом, обычно протекает бессимптомно и поэтому требует активного скрининга. Его наблюдают примерно у 40–50 % пациентов, у большинства из которых имеется незначительное повреждение почек, которое разрешается самостоятельно. Наиболее частой находкой в общем анализе мочи является микрогематурия, за которой следует протеинурия без отечного синдрома. Редко поражение почек манифестирует макрогематурией или развитием нефротического синдрома. Поражение почек является наиболее серьезным в долгосрочном отношении, на его долю приходится 1–2 % от всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности у детей.

Мониторинг функции почек базируется на динамической оценке анализов мочи и контроле уровня артериального давления. Биопсия почки должна быть выполнена, если у пациента с IgA-В отмечается:

– тяжелая (нефротическая) протеинурия ( $> 2000$  мг/г в течение как минимум 4 недель; меньшая продолжительность тяжелой протеинурии является относительным показанием для биопсии);

– стойкая умеренная (1000–2000 мг/г) протеинурия или снижение СКФ.

Из-за риска долгосрочных почечных осложнений существует консенсус, что всем пациентам с IgA-В следует проводить мониторинг анализов мочи в течение как минимум 6 месяцев и оптимально в течение 12 месяцев с момента манифестации заболевания, даже если исходный анализ мочи был нормальный.

## ДИАГНОСТИКА

В 2005 г. Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism — EULAR) / Европейским обществом детской ревматологии (Pediatric Rheumatology European Society — PReS) на основе экспертного консенсуса были предложены новые диагностические критерии для всех детских васкулитов, включая IgA-В, которые в 2008 г. были валидизированы Международной организацией по проведению исследований в области педиатрической ревматологии (Pediatric Rheumatology International Trials Organization — PRINTO). Диагностические критерии EULAR/PReS/PRINTO (2008) основаны на клинических особенностях и включают обязательное наличие папулезно-геморрагической сыпи вместе с дополнительными симптомами и признаками, что обеспечивает превосходную чувствительность (100 %) и специфичность (87 %) при дифференциальной диагностике IgA-В с другими васкулитами.

Обязательный критерий — папулезно-геморрагическая сыпь с преобладанием на нижних конечностях\* в сочетании как минимум с одним критерием из нижеперечисленных:

1. Остро возникшая диффузная коликообразная боль в животе, которая может сопровождаться кишечной непроходимостью и желудочно-кишечным кровотечением.

2. Данные биопсии, указывающие на типичный лейкоцитокластический васкулит с преимущественным отложением IgA или пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением IgA.

3. Остро возникшие артрит или артралгия.

4. Поражение почек (протеинурия и/или гематурия).

---

\* В случае атипичного расположения сыпи для подтверждения диагноза требуются данные биопсии, подтверждающие преимущественное отложение IgA.

## ЛЕЧЕНИЕ

Большинство случаев IgA-В у детей с легким течением изолированного кожного синдрома не требуют назначения какого-либо специфического лечения, так как сопровождаются спонтанным выздоровлением. В более тяжелых случаях варианты лечения частично зависят от типа и тяжести поражения той или иной системы органов.

Двигательный режим должен быть ограничен на высоте кожной пурпуры, при абдоминальном и суставном синдромах. Следует исключать из диеты облигатные аллергены и продукты, на которые в анамнезе были отмечены аллергические реакции, избегать вакцинаций, проведения проб с бактериальными антигенами. Показана санация хронических очагов инфекции.

Пациентам с тяжелым течением кожного синдрома (сливной характер сыпи, наличие некротических очагов или булл), а также с висцеральным синдромом (абдоминальный, почечный и др.) с гиперактивацией первичного и вторичного гемостаза (по данным агрегометрии тромбоцитов и коагулограммы) возможно назначение дезагрегантов и антикоагулянтов.

Поражение кожи обычно проходит самостоятельно и не требует специального лечения. Лечение может потребоваться, если заболевание проявляется буллезной или некротической сыпью, но это случается редко. Короткий курс системных глюкокортикостероидов (преднизолон перорально 1 мг/кг/сутки) рекомендуется в качестве терапии первой линии, которая должна быть инициализирована, как только появляются буллезные или некротические элементы.

Лечение поражений опорно-двигательного аппарата осуществляется путем облегчения боли, обычно с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как ибупрофен. Их использование противопоказано при наличии активного желудочно-кишечного кровотечения или при наличии IgA-В-нефрита, сопровождающегося лабораторными находками большими, чем микрогематурия. В более тяжелых случаях может потребоваться короткий курс системных глюкокортикостероидов (преднизолон перорально 1 мг/кг/сутки).

Поскольку в большинстве случаев поражение ЖКТ является легким и кратковременным, лечение обычно не требуется. Желудочно-кишечное кровотечение и/или инвагинация могут потребовать хирургического вмешательства. При непереносимых болях в животе можно применять преднизолон перорально в дозе 1–2 мг/кг/сутки. Метилпреднизолон внутривенно может быть назначен в urgentных ситуациях, в случае невозможности перорального назначения или его неэффективности. В случае осложнений, требующих оказания неотложной хирургической помощи, пациенту показаны голод и перевод на полное парентеральное питание.

Своевременное лечение поражения почек очень важно, поскольку его отсутствие ведет к долгосрочным последствиям. Однако данные последнего Кокрейновского систематического обзора указывают, что нет никаких доказательств в поддержку использования системных глюкокортикостероидов у всех детей с IgA-В для предотвращения возникновения нефрита, а эксперты KDIGO (2021) не рекомендуют использовать глюкокортикоиды для профилактики нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-В.

### **ЛЕЧЕНИЕ IGA-В-НЕФРИТА**

У большинства детей, у которых развивается нефрит, это происходит в течение первых 3 месяцев после появления первых симптомов заболевания. Биопсия почки должна быть выполнена у детей с протеинурией нефротического уровня, снижением СКФ или стойкой умеренной ( $> 1$  г/сутки) протеинурией. У детей старше 10 лет чаще наблюдаются протеинурия не-нефротического уровня и нарушение функции почек, и у них впоследствии могут иметь место более выраженные необратимые изменения по данным гистологических исследований при задержке биопсии и задержке лечения более чем на 30 дней.

Преднизолон перорально рекомендуется в качестве первой линии терапии легкого поражения почек (пациенты с нормальной СКФ и легкой/умеренной протеинурией).

В случае умеренного нефрита ( $< 50$  % полулуний по данным нефробиопсии и сниженная СКФ или тяжелая протеинурия) рекомендуется использование преднизолона (перорально или внутривенно) в сочетании с азатиоприном, микофенолата мофетиллом или циклофосфамидом внутривенно.

Для индукции ремиссии в случае тяжелого нефрита ( $> 50$  % полулуний по данным нефробиопсии и сниженная СКФ или тяжелая протеинурия) рекомендуется внутривенное введение глюкокортикостероидов и циклофосфамида.

Нарушения гемостаза являются важными в патофизиологии IgA-В. Использование низкомолекулярного гепарина (вводимого ежедневно в течение 8 недель) наряду с иммуносупрессивной терапией продемонстрировало улучшение общего результата с меньшей частотой формирования терминальной стадии хронической почечной недостаточности и снижением уровня протеинурии.

Помимо этого, все пациенты должны дополнительно получать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина в случае персистирующей протеинурии в течение более 3 месяцев.

## Прогноз

В целом у подавляющего большинства детей прогноз благоприятный (у 50 % наблюдается спонтанная ремиссия), однако могут возникать рецидивы заболевания и существует риск пожизненных почечных осложнений. У большинства детей наступает спонтанное выздоровление с исчезновением симптомов в течение первого месяца, а более чем 90 % детей полностью выздоравливают в течение 2 лет от манифестации. Рецидивирующее течение IgA-В отмечено примерно у 25 % пациентов и чаще встречается у детей с манифестацией заболевания после 8 лет и у детей с нефритом.

## ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ИТП — это приобретенное заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению, характеризующееся низким количеством тромбоцитов ( $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ ) в результате разрушения тромбоцитов и нарушения их продукции, возникающее и/или сохраняющееся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него.

ИТП является наиболее распространенной причиной тромбоцитопении у детей любого возраста с пиком заболеваемости в возрасте от 2 до 5 лет. У большинства детей заболевание проходит самостоятельно, с разрешением у 60–80 % пациентов в течение 2–12 недель (острая форма или впервые выявленная) или 3–12 месяцев (персистирующая форма) с момента постановки диагноза. Хроническая форма — заболевание, длящееся более 12 месяцев. Рецидивирующее течение — при эпизодах тромбоцитопении с интервалами более 3 месяцев. Нозология носит сезонный характер с пиком в зимне-весенний период, что, по-видимому, связано с ростом случаев вирусных заболеваний.

### Патофизиология

Механизмы, ведущие к развитию ИТП:

1. **Антитело-опосредованный фагоцитоз.** Аутоантитела, покрывающие тромбоциты, связываются с Fc $\gamma$ -рецепторами макрофагов и подвергаются фагоцитозу (в основном в селезенке).

2. **Нарушение мегакариопоэза.** Антитела, клеточно-опосредованная цитотоксичность и/или цитокины участвуют в повреждении мегакариоцитов. Абсолютное количество молодых тромбоцитов снижено.

3. **T-клеточная активность.** Антитромбоцитарные аутоантитела отсутствуют у 20–40 % пациентов с ИТП. Но отмечена активация генов, участвующих в клеточно-опосредованной цитотоксичности.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно у пациентов наблюдаются петехии (крошечные красные точки (< 3 мм), возникающие в результате очень небольших кровоизлияний в кожу) и непальпируемые экхимозы, возникающие через 1–3 недели после практически любой вирусной инфекции или вакцинации живым вирусом. Важна локализация петехий — диффузно, со скоплением в местах даже минимального физического воздействия (резиночки белья, носочков, накладывание манжеты для измерения артериального давления).

Иногда у пациентов могут наблюдаться кровотечения со слизистых оболочек: гематурия, гематохезия, менометроррагия или эпистаксис (носовое кровотечение).

Чаще всего симптомы кровотечения легкие, но редко у пациентов могут развиваться тяжелые кровотечения, включая ВЧК.

Характеристика геморрагической экзантемы при ИТП (рис. 4):

1. Полиморфизм сыпи. Наряду с экхимозами различной величины и формы наблюдаются мелкие петехии.
2. Полихромия. Как правило, на коже одновременно обнаруживаются экхимозы разного цвета в зависимости от времени их появления: от ярко-фиолетового до сине-зеленого и желтого.
3. Асимметрия. Предпочтительной локализации кожно-геморрагического синдрома не существует.



Рис. 4. Типичный вид геморрагической экзантемы при ИТП

За исключением геморрагических проявлений, физикальное обследование ребенка в норме. Бледность обычно отсутствует, если не было значительного кровотечения. Кончик селезенки пальпируется менее чем у 10 % пациентов. Обнаружение спленомегалии предполагает вероятность лейкемии, системной красной волчанки, инфекционного мононуклеоза или гиперспленизма. Шейной лимфаденопатии нет, если провоцирующим фактором не является респираторная вирусная инфекция.

Частота ВЧК составляет 0,2–0,8 %, при этом количество тромбоцитов  $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$  отмечается в 90 % случаев, а  $< 10 \cdot 10^9/\text{л}$  — в 75 % случаев. Факторы риска ВЧК включают:

1. Травмы головы (33 % против 1 % при ИТП без ВЧК).
2. Гематурия (22 % против 0 % при ИТП без ВЧК).
3. Геморрагический синдром интенсивнее, чем только кожные проявления (63 % против 44 % при ИТП без ВЧК).

4. Предшествующее лечение аспирином.

Степени геморрагического синдрома:

– 0 степень — отсутствие геморрагического синдрома;  
– I степень — незначительная кровоточивость, менее 100 петехий и/или менее 5 мелких синяков (менее 3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых;

– II степень — незначительная кровоточивость, более 100 петехий и/или более 5 мелких синяков (более 3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых;

– III степень — умеренная кровоточивость, наличие кровоточивости слизистых (эпистаксис, требующий тампонады, мелена, гематомезис, гематурия, гематохезия, межмышечные гематомы, вагинальное кровотечение), «опасный» стиль жизни;

– IV степень — жизнеугрожающие кровотечения, потенциально приводящие к стойким нарушениям функций тех или иных органов и систем.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ИТП является диагнозом исключения. Поэтому необходимо исключить другие возможные причины вторичной ИТП (наследственная тромбоцитопения, лимфопролиферативные заболевания, хроническое инфицирование вирусом иммунодефицита человека, гепатитом С, *Helicobacter pylori* и цитомегаловирусом, иммунодефициты, синдром Фишера–Эванса, лекарственно-опосредованная тромбоцитопения).

Учитывая, что антитромбоцитарные аутоантитела удается обнаружить только в 60–80 % случаев ИТП, их обнаружение не имеет значения ни в отношении диагноза, ни в отношении прогноза.

Диагностические критерии ИТП:

1. Изолированная тромбоцитопения (количество тромбоцитов неоднократно ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ) при совершенно нормальных в остальном общем анализе крови и мазках крови.

2. Отсутствие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии и врожденных аномалий, таких как аномалия лучевых лучей (TAR-синдром — thrombocytopenia-absent radius syndrome).

3. Рост количества тромбоцитов в ответ на патогенетическую терапию ВВИГ или анти-D, глюкокортикостероиды) позволяет подтвердить диагноз ИТП (включая вторичные ее варианты).

## ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии ИТП является достижение безопасного, предупреждающего или купирующего геморрагический синдром уровня тромбоцитов ( $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$ ), а не коррекция числа тромбоцитов до нормальных показателей.

Терапия пациентов с ИТП должна быть основана на индивидуальном подходе с учетом не только уровня тромбоцитов, но и выраженности геморрагического синдрома, сопутствующих заболеваний, образа жизни пациента, доступности амбулаторной и стационарной медицинской помощи, опыта персонала в оказании помощи пациенту с ИТП по месту жительства, удаленности проживания, осложнений от ранее проводимого лечения, грамотности в отношении здоровья, психосоциальных факторов.

Ведение пациентов с ИТП осуществляется согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 декабря 2022 г. № 113. Медицинские показания для госпитализации:

– пациенты с уровнем тромбоцитов  $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$  без геморрагического синдрома, или при уровне тромбоцитов  $< 30 \cdot 10^9/\text{л}$  и наличии геморрагического синдрома, или проживающие удаленно от организации здравоохранения, при невозможности обеспечить ежедневное медицинское наблюдение врача-специалиста до достижения гемостатического уровня тромбоцитов;

– уточнение диагноза;

– угроза ЦНС-кровотечения.

Общие принципы терапии:

1. Организация лечебно-профилактических мероприятий, направленных на санацию очагов хронической инфекции, своевременную терапию интоксикационных заболеваний, лечение сопутствующей патологии.

2. Пациентам с уровнем тромбоцитов более  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ , но менее  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  противопоказаны потенциально травмоопасные и контактные виды спорта.

3. Пациентам за 2–3 недели перед спленэктомией показана вакцинация пневмококковой, менингококковой и антигемофильной вакцинами, с ревакцинацией согласно инструкции по медицинскому применению. При невозможности вакцинации после операции всем пациентам назначают бензатина бензилпенициллин в течение 5 лет, далее — по медицинским показаниям.

Обязательные лечебные мероприятия при впервые выявленной ИТП:

– при отсутствии геморрагического синдрома и уровне тромбоцитов  $(30-50) \cdot 10^9/\text{л}$ : охранительный режим; санация очагов инфекции; этамзилат ( $10-15 \text{ мг/кг/сутки}$ );

– при геморрагическом синдроме II–III степени или 0–I степени и уровне тромбоцитов  $< 30 \cdot 10^9/\text{л}$  пациентам назначается терапия первой линии: иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ) в течение 2–5 дней, курсовая доза — 2 г/кг; или преднизолон — 4 мг/кг/сутки внутрь в 3–4 приема 4 дня или 2 мг/кг/сутки внутрь 14–21 день с постепенной отменой; или метилпреднизолон внутривенно в виде пульс-терапии 30 мг/кг/сутки 3 дня (без или с последующей поддержкой).

Обязательные лечебные мероприятия при персистирующей и хронической ИТП:

– при отсутствии геморрагического синдрома лечение не требуется. Исключения — подготовка к оперативным вмешательствам, травмы и другие клинические ситуации, когда повышается риск кровотечения;

– при наличии геморрагического синдрома назначаются короткие курсы глюкокортикостероидов: метилпреднизолон ( $30 \text{ мг/кг/сутки}$ , внутривенно капельно 3 дня) или дексаметазон ( $24 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно 4 дня); при неэффективности глюкокортикостероидов назначаются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: ромиплостим или элтромбопаг; при неэффективности агонистов тромбопоэтиновых рецепторов — ритуксимаб.

Дополнительные лечебные мероприятия при персистирующей и хронической ИТП: интерферон альфа-2b; даназол; азатиоприн; микофенолата мофетил; циклофосфамид; циклоспорин.

Обязательные лечебные мероприятия при жизнеугрожающих кровотечениях: комбинация ВВИГ ( $1 \text{ г/кг}$  внутривенно капельно) и глюкокортикостероидов внутривенно капельно и трансфузии тромбоцитов (при ВЧК); при отсутствии значительного ответа на терапию назначаются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов внутривенно; при неэффективности — экстренная спленэктомия.

В 2019 г. Американское общество гематологии (American Society of Hematology — ASH) разработало рекомендации по ИТП:

1. У детей с впервые выявленной ИТП и количеством тромбоцитов  $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$  (рекомендация 10a) или  $\geq 20 \cdot 10^9/\text{л}$  (рекомендация 10b), у которых отсутствует геморрагический синдром или имеют место только кожные его проявления, ASH предлагает отказаться от госпитализации, а отдать предпочтение амбулаторному наблюдению за пациентом. Госпитализация может быть предпочтительнее для пациентов с неподтвержденным диагнозом, относящихся к группе социального риска, живущих отдаленно от стационара и для тех, чье последующее наблюдение не может быть гарантировано.

2. Стратегия: лечение или наблюдение. У детей с впервые диагностированной ИТП, у которых нет кровотечения или оно незначительное, ASH предлагает наблюдение, а не кортикостероиды (рекомендация 11), ВВИГ (рекомендация 12) или анти-D-иммуноглобулин (рекомендация 13).

3. У детей с впервые диагностированной ИТП, у которых наблюдается неопасное для жизни кровотечение со слизистых оболочек, ASH не рекомендует курсы кортикостероидов продолжительностью более 7 суток и отдает предпочтение курсам продолжительностью  $\leq 7$  суток (рекомендация 14). Длительное применение кортикостероидов при ИТП нежелательно. Большие дозы или длительное их применение могут подавлять выработку тромбоцитов и повышают частоту развития побочных эффектов, включая гастрит, язвенную болезнь, ожирение, гипергликемию, гипертензию, задержку роста, синдром Иценко–Кушинга и др.

4. У детей с впервые диагностированной ИТП, у которых наблюдается неопасное для жизни кровотечение со слизистых оболочек, ASH предлагает:

- использовать преднизолон (2–4 мг/кг/сутки; максимум 120 мг/сутки в течение 5–7 суток) вместо дексаметазона (рекомендация 15);

- использовать кортикостероиды вместо анти-D-иммуноглобулина (рекомендация 16). Потому что лечение анти-D-иммуноглобулином было связано с редкими, но серьезными побочными эффектами (жизнеугрожающий внутрисосудистый гемолиз) на фоне распространенных, но более легких побочных эффектов, связанных с коротким курсом кортикостероидов. Использование кортикостероидов существенно дешевле, чем использование анти-D-иммуноглобулина. Доступность анти-D-иммуноглобулина ограничена, а для эффективности лечения требуется, чтобы пациент был Rh+ с интактной селезенкой;

- использовать либо анти-D-иммуноглобулин, либо ВВИГ (рекомендация 17), так как оба лекарства обладают схожими преимуществами. Что касается побочных эффектов, оба метода лечения связаны с редкими, но потенциально опасными осложнениями и требуют тщательного мониторинга во время использования;

- использовать кортикостероиды вместо ВВИГ (рекомендация 18). Короткий курс кортикостероидов связан с незначительными побочными эффектами у большинства пациентов. Однако применение ВВИГ связано с риском развития тромбоза и почечной недостаточности. Кроме того, головная боль вследствие применения ВВИГ может быть настолько интенсивной, что потребует использования дополнительных медицинских вмешательств, таких как компьютерная томография головного мозга. Помимо этого, стоимость ВВИГ значительно выше по сравнению с коротким курсом кортикостероидов, и ВВИГ имеет ограниченную доступность, тогда как кортикостероиды представляют собой универсально доступное лекарство.

5. У детей с ИТП, у которых наблюдается неопасное для жизни кровотечение со слизистых оболочек и которые не ответили на лечение первой линии, ASH предлагает:

- использование агонистов рецепторов тромбопоэтина вместо ритуксимаба (рекомендация 19) или спленэктомии (рекомендация 20);
- ритуксимаб вместо спленэктомии (рекомендация 21).

Механизм действия глюкокортикостероидов:

- подавляют выработку антитромбоцитарных аутоантител и фагоцитоз тромбоцитов;
- подавляют активацию Т-клеток, инициирующих иммунопатологический процесс.

Механизм действия ВВИГ (рис. 5):

- ингибируют клиренс связанных с аутоантителами тромбоцитов;
- стимулируют ингибитор Fc $\gamma$ -рецепторов на фагоцитах.

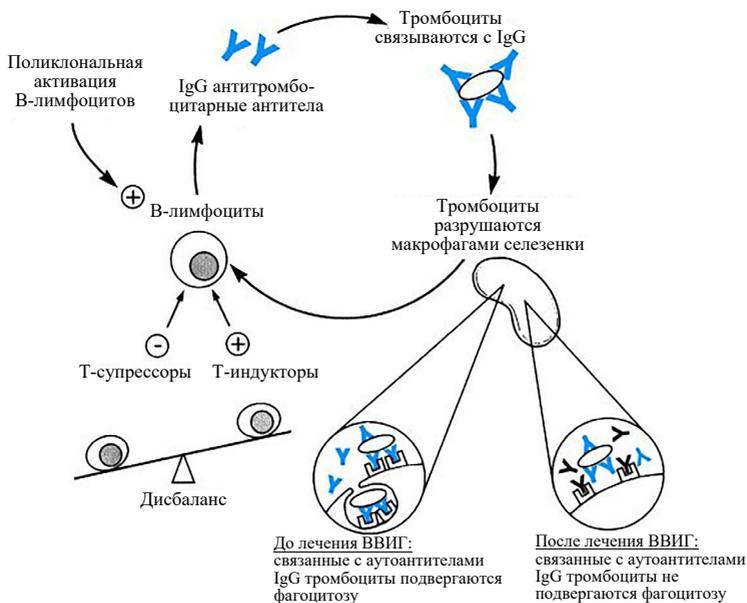


Рис. 5. Механизм действия ВВИГ

ВВИГ может быть назначен в дозе 0,4–1 г/кг/сутки в течение 1–5 суток при начальной терапии ИТП или при рецидиве заболевания. Некоторые исследования приходят к выводу, что лечение ВВИГ предпочтительнее стероидов у детей младше 2 лет, поскольку у них, как правило, отмечается более

низкий уровень ответа на стероиды и они имеют более высокий риск кровотечений ввиду особенностей поведения. Данные метаанализа указывают на более быстрый ответ на ВВИГ у детей по сравнению с кортикостероидами. Кроме того, у пациентов, первоначально получавших ВВИГ, может наблюдаться более низкая частота развития хронического течения заболевания по сравнению с теми, кто получал преднизолон.

В настоящий момент проведение спленэктомии не рекомендуется. Обусловлено это растущим числом эффективных медицинских методов лечения ИТП и более благоприятного прогноза заболевания у детей. В рекомендациях ASH (2019) подчеркивается, что риски, связанные с консервативным лечением, низки, а потенциальная польза высока, и поэтому рекомендуется воздерживаться от спленэктомии у детей, особенно учитывая высокую частоту наступления спонтанной ремиссии среди педиатрической популяции пациентов.

Рутинная трансфузия тромбоцитов не рекомендуется, однако ее применение может быть временно эффективным и необходимым при неотложных ситуациях, таких как ВЧК, внутреннее кровотечение и экстренное хирургическое вмешательство.

## **ГЕМОФИЛИЯ**

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Гемофилия является одним из наиболее распространенных наследственных нарушений коагуляционного гемостаза и наиболее частым и серьезным врожденным дефицитом факторов свертывания крови.

Традиционно к гемофилии относят дефицит FVIII и FIX гемокоагуляционного каскада. Дефицит FVIII известен как гемофилия А. Дефицит FIX известен как гемофилия В, или болезнь Кристмаса.

### **ГЕНЕТИКА**

Ген гемофилии находится в X-хромосоме. Гемофилия наследуется по X-сцепленному рецессивному типу (рис. 6). Женщины наследуют две X-хромосомы: одну от матери и одну от отца (XX). Мужчины наследуют X-хромосому от матери и Y-хромосому от отца (XY).

Если у мужчины с гемофилией будут дети, то все дочери будут носителями и все сыновья будут здоровы. Если у женщины-носителя гемофилии будут дети, существует 50%-ная вероятность того, что каждый ребенок мужского пола заболеет гемофилией, и 50%-ная вероятность того, что ребенок женского пола будет носителем.

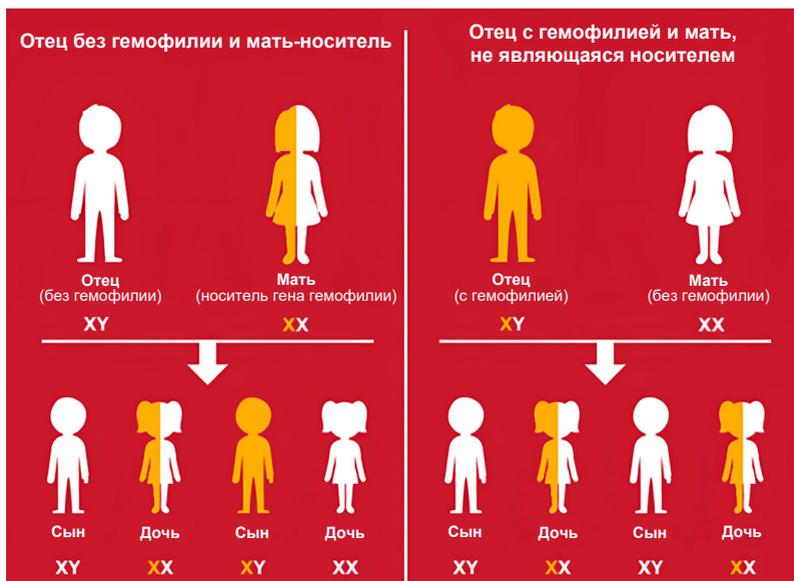


Рис. 6. Пути наследования гемофилии

Следует отметить, что женщины-носители тяжелых мутаций гемофилии часто имеют низкие уровни активности FVIII или FIX. В редких случаях женщины, являющиеся носителями мутаций гемофилии, могут иметь такие же низкие уровни, как и мужчины в семье, из-за инактивации X-хромосомы, наследования мутированного гена FVIII как из материнской, так и из отцовской хромосомы или синдрома Тернера.

### Этиология и эпидемиология

Частота гемофилии А и В составляет около 1 из 5000 и 1 из 30 000 живорождений соответственно и одинакова для всех этнических групп.

Подавляющее большинство пациентов — это мужчины, но гемофилия крайне редко встречается и у женщин. Причина относительно высокой частоты дефицита FVIII частично связана с высокой частотой мутаций и X-сцепленным типом наследования. Примерно у от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  новорожденных с впервые диагностированной гемофилией А нет семейного анамнеза этого заболевания, и гемофилия возникла в результате спонтанных (de novo) мутаций.

## Патофизиология

FVIII и FIX являются двумя компонентами внутренней системы активации гемокоагуляционного каскада (см. рис. 1). Следовательно, их отсутствие приводит к практически одинаковому характеру геморрагического синдрома, а учитывая идентичный путь наследования, они представляют собой почти неразличимые клинические синдромы, и для определения того, какой из них присутствует, необходимы специальные тесты. В обоих случаях нарушение внутренней системы активации гемокоагуляционного каскада, ведущее к неспособности генерировать тромбин и фибрин и неспособности консолидировать первичную «тромбоцитарную пробку», результирует развитием типичного геморрагического синдрома с отсроченным после травмы началом и существенно пролонгированного во временном аспекте.

## Клиническая классификация

На основании базовых концентраций FVIII и FIX в крови пациента (1 МЕ/дл = 1 %) выделяют легкую, умеренную и тяжелую гемофилию:

– тяжелая (< 1 %): частые спонтанные кровотечения в суставы, мышцы и внутренние органы (относительная частота 50 %);

– умеренная (1–5 %): нечастые спонтанные кровотечения, кровотечения после незначительной травмы (относительная частота 30 %);

– легкая (> 5–40 %): кровотечение только после значительной травмы или хирургического вмешательства (относительная частота 20 %).

Женщины с уровнем фактора < 40 % должны получать лечение, как и мужчины с аналогичным уровнем (у них гемофилия). Женщины с уровнем фактора > 40 %, у которых имеется геморрагический синдром, теперь классифицируются как симптоматические носители.

## Клиническая картина

Гемартроз представляет собой кровоизлияние в полость сустава, которое может быть спонтанным или после незначительной травмы. Частота и возраст начала суставных кровоизлияний зависят от тяжести дефицита фактора свертывания крови. При тяжелом дефиците суставные кровоизлияния обычно начинаются в возрасте от 6 месяцев до 2 лет и могут возникать несколько раз в месяц. Повторное кровоизлияние (четыре и более) в один и тот же сустав в течение 6 месяцев позволяет считать его «суставом-мишенью». Повторяющиеся кровотечения инициируют синовит и в конечном итоге прогрессируют до гемофильной артропатии.

Внутримышечные гематомы являются вторым по частоте типом кровотечений у пациентов с гемофилией. Внутримышечные кровоизлияния в закрытые отделы, такие как ладонная поверхность запястья, глубокие ладонные отделы кисти, глубокие передние или задние пространства голени и паховая область, ведут к развитию миофасциального компартмент-синдрома, при котором происходит сдавление сосудисто-нервных пучков (табл. 3).

Таблица 3

**Клиника гемофилии в зависимости от степени тяжести заболевания**

<b>Характеристика</b>	<b>Тяжелая</b>	<b>Умеренная</b>	<b>Легкая</b>
Возраст на момент манифестации	< 1 года	< 2 лет	> 2 лет
Гемартрозы:			
спонтанные	++++	++	–
после незначительной травмы	++++	+++	–
Внутримышечная гематома	++++	++	–
ВЧК	++	+	–
Гематурия	++++	++	–
Кровотечение при хирургическом вмешательстве или экстракции зуба	++++	+++	++
Кровотечение при травме:			
незначительная травма	++++	++	–
значительная травма	++++	+++	+

**ДИАГНОСТИКА**

Дефицит FVIII и FIX ведет к изолированному удлинению АЧТВ, при этом количество тромбоцитов, ПВ и ТВ в норме.

Диагноз ставится на основании специфических коагулологических тестов, которые оценивают активность FVIII или FIX. Для подтверждения диагноза эти анализы следует повторить как минимум дважды.

Генетическое тестирование — исследование дефектов генов FVIII и FIX.

**ПРОФИЛАКТИКА**

Подтверждение статуса носителя требует анализа родословной, измерения уровней активности FVIII и FIX и генетического тестирования.

Подробная семейная родословная может выявить облигатных носителей. Дочери мужчин, больных гемофилией, являются облигатными носителями, как и женщины, имеющие двух детей с гемофилией или одного ребенка с гемофилией и еще одного родственника по материнской линии с гемофилией.

Благодаря последним достижениям в области молекулярной биологии теперь можно предоставить каждому пациенту достоверную генетическую информацию. Чтобы эти генетические данные можно было использовать на благо пациента с гемофилией или повлиять на репродуктивный выбор, генетическое консультирование должно быть начато как можно раньше.

### **Принципы лечения гемофилии**

**Заместительная терапия.** Восполнение дефицита факторов свертывания крови путем введения концентратов экзогенных факторов является основным методом лечения пациентов с гемофилией. Эти концентраты факторов свертывания крови получают либо фракционированием плазмы, либо рекомбинантной технологией. Обычно используемые схемы лечения относятся к одной из пяти категорий:

1. Первичная профилактика: регулярный и длительный прием концентратов факторов свертывания крови для предотвращения кровоизлияний является современным стандартом лечения. Было доказано, что использование первичной профилактики предотвращает повторные кровоизлияния в суставы и сохраняет их функцию в зрелом возрасте. Обычно ее начинают до второго кровоизлияния в сустав у детей в возрасте до 2 лет.

2. Вторичная профилактика: регулярное непрерывное лечение начинают после двух и более крупных суставных кровоизлияний, но до появления поражения суставов.

3. Третичная профилактика: регулярное непрерывное лечение начинается после начала заболевания суставов для предотвращения дальнейшего их повреждения.

4. Периодическая (прерывистая) профилактика: лечение проводится для предотвращения кровоизлияния в течение короткого периода времени, например во время и после оперативного вмешательства.

5. Эпизодическое (по требованию) лечение: лечение проводится во время кровотечения.

Выбор схемы лечения зависит от тяжести гемофилии, частоты и тяжести кровотечений.

Первичная профилактика с использованием препаратов со стандартным периодом полувыведения в дозе 25–50 МЕ/кг, вводимых внутривенно три раза в неделю через день при тяжелой форме гемофилии А и два раза в неделю при тяжелой форме гемофилии В, в настоящее время является стандартом лечения пациентов. Целью терапии является повышение уровня фактора свертывания и постоянное поддержание его на отметке 1 % или выше. Было продемонстрировано, что ее использование предотвращает геморрагические эпизоды, особое значение среди которых имеют кровоизлияния в суставы и развитие в последующем артропатии.

Использование модифицированных рекомбинантных факторов с пролонгированным периодом полувыведения позволяет назначать их каждые 3–5 суток пациентам с гемофилией А и каждые 7–14 суток пациентам с гемофилией В.

Недавно была разработана нефакторная заместительная терапия гемофилии. Эмицизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное биспецифическое моноклональное антитело, которое восстанавливает функцию недостающего активированного FVIII путем соединения FIXa и фактора X для облегчения эффективного гемостаза у пациентов с гемофилией А. Препарат не имеет структурной гомологии с FVIII, поэтому он не индуцирует синтез ингибиторов FVIII и не инактивируется в присутствии ингибиторов FVIII. Подкожное введение эмицизумаба одобрено в США, ЕС и Японии для рутинной профилактики эпизодов кровотечений у пациентов с гемофилией А с ингибиторами FVIII или без них. Препарат неприменим для лечения эпизодов острого кровотечения. Таким образом, для лечения острого кровотечения все равно потребуется заместительная терапия экзогенными факторами.

Профилактика эмицизумабом существенно снижает частоту кровотечений у детей с гемофилией А с ингибиторами или без них. Эмицизумаб также оказывает благотворное влияние на качество жизни и в целом хорошо переносится. Благодаря удобному способу введения и универсальным режимам дозирования (поддерживающая доза один раз в 1, 2 или 4 недели) эмицизумаб представляет собой эффективную альтернативу традиционным препаратам заместительной терапии FVIII для профилактики эпизодов кровотечений у пациентов с гемофилией А независимо от наличия или отсутствия ингибиторов.

### **ЛЕЧЕНИЕ ОСТРО ВОЗНИКШЕГО КРОВОТЕЧЕНИЯ**

В случае острого кровотечения крайне важно поднять уровень FVIII или FIX до гемостатически значимого уровня. Интенсивность и продолжительность заместительной факторной терапии зависят от тяжести кровотечения:

1. Эпизод незначительного кровотечения: рекомендуется повысить уровень фактора как минимум до 30–50 %.

2. Эпизод значительного кровотечения (например, внутрижелудочковое кровоизлияние): рекомендуется повысить уровень фактора до 80–100 % до остановки кровотечения. Дальнейшая тактика будет зависеть от тяжести эпизода кровотечения и его реакции на лечение, и может потребоваться поддержание уровня фактора в диапазоне 50–100 % в течение 1–3 недель.

### **ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ**

Прогрессирование гемофильной артропатии приводит к утрате функции сустава. Схемы профилактического лечения предотвращают ее прогрессирование за счет снижения частоты суставных кровоизлияний, но не могут

обратить вспять уже имеющееся повреждение суставов. Для уменьшения тяжести поражения суставов применяют иммобилизацию и лечение глюкокортикоидными препаратами. Для уменьшения частоты внутрисуставных кровоизлияний можно выполнить синовэктомию, а в некоторых случаях — синовиальную эмболизацию. Операции по замене суставов часто требуются взрослым пациентам с гемофилией.

Десмопрессин представляет собой синтетическую версию антидиуретического гормона, который вызывает высвобождение vWF из мест хранения внутри эндотелиальных клеток. Этот агент также приводит к параллельному повышению уровня FVIII в плазме. Терапия десмопрессином особенно актуальна у пациентов с легкой формой гемофилии А и может устранить необходимость в заместительной терапии при незначительных кровотечениях.

Дополнительные методы лечения, такие как антифибринолитические препараты (аминокапроновая кислота, транексамовая кислота) и местные гемостатические средства (гемостатическая губка, фибриновый герметик), также могут использоваться даже при тяжелой гемофилии наряду с заместительной терапией.

Лечение эпизода острого кровотечения включает использование «обходных агентов», таких как концентраты активированного протромбинового комплекса (содержат несколько активированных молекул сериновой протеазы, таких как активированные формы фактора X и протромбина для обеспечения гемостаза без FVIII или FIX) или рекомбинантного фактора VIIa (способен напрямую активировать фактор X и увеличивать выработку тромбина в отсутствие FVIII или FIX).

## **ИНГИБИТОРНЫЕ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ А И В**

Вырабатываемые против экзогенно вводимых факторов аллоантитела нарушают их прокоагулянтную функцию и традиционно называются ингибиторами. До 30 % пациентов с тяжелой гемофилией А имеют ингибиторы экзогенно введенного FVIII, а у 3–5 % пациентов с тяжелой гемофилией В имеются ингибиторы экзогенно введенного FIX. Эти антитела обычно направлены против функциональных эпитопов FVIII или FIX, поэтому они нейтрализуют функциональную активность экзогенно введенного фактора свертывания крови, что делает лечение неэффективным.

У пациентов с ингибиторами обычно отмечаются проявления геморрагического синдрома несмотря на адекватную профилактику, а также неспособность достичь гемостаза с помощью заместительной терапии в контексте острого кровотечения.

Для эрадикации ингибитора используются схемы индукции иммунной толерантности. Эти схемы включают частые, часто ежедневные, инфузии высоких доз концентратов факторов с иммуносупрессантами или без них.

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

### 1. Укажите основные функции эндотелия в физиологических условиях:

- а) ингибирование тромбоцитов;
- б) антикоагулянтная активность;
- в) прокоагулянтная активность;
- г) стимулирование фибринолиза.

### 2. Укажите основные функции тромбоцитов:

- а) ангиотрофическая;
- б) регуляция сосудистого тонуса;
- в) репаративная;
- г) участие в первичном и вторичном гемостазе.

### 3. Основной причиной патологии первичного гемостаза является:

- а) недостаточное образование тромбина;
- б) снижение активности плазмина;
- в) тромбоцитопения или тромбоцитопатия;
- г) дефицит антитромбина III.

### 4. Для нарушений первичного гемостаза характерны:

- а) отсроченное после травмы время начала кровотечения;
- б) начало кровотечения непосредственно после травмы;
- в) петехиальная сыпь отсутствует;
- г) гемартрозы.

### 5. Для нарушений вторичного гемостаза характерны:

- а) отсроченное после травмы время начала кровотечения;
- б) время начала кровотечения непосредственно после травмы;
- в) поверхностные и безболезненные экхимозы;
- г) гемартрозы.

### 6. Для IgA-В характерны:

- а) гемартрозы;
- б) артралгии;
- в) пальпируемая пурпура;
- г) поражение почек.

**7. Основным диагностическим критерием IgA-В является:**

- а) асимметричная пальпируемая пурпура на нижних конечностях;
- б) симметричная пальпируемая пурпура на верхних конечностях;
- в) симметричная пальпируемая пурпура на нижних конечностях;
- г) асимметричная петехиальная сыпь.

**8. Детям с IgA-В:**

- а) в большинстве случаев требуется терапия преднизолоном;
- б) в большинстве случаев не требуется какого-либо специфического лечения;
- в) обязательно назначение терапии нестероидными противовоспалительными средствами;
- г) в большинстве случаев требуется трансфузия свежезамороженной плазмы.

**9. Для геморрагической экзантемы при ИТП характерны:**

- а) полиморфизм сыпи;
- б) полихромия;
- в) симметричность;
- г) асимметрия.

**10. Препаратом выбора для лечения ребенка с впервые диагностированной ИТП и эпистаксисом является:**

- а) ритуксимаб;
- б) анти-D-иммуноглобулин;
- в) ВВИГ;
- г) преднизолон.

**11. Применение ВВИГ связано с риском развития:**

- а) тромботических осложнений;
- б) внутрисосудистого гемолиза;
- в) интенсивных головных болей;
- г) почечной недостаточности.

**12. Если у мужчины с гемофилией и здоровой женщины будут дети, то:**

- а) все сыновья будут носителями;
- б) все дочери будут носителями;
- в) все сыновья будут здоровыми;
- г) вероятность того, что ребенок женского пола будет носителем, составляет 50 %.

**13. Для пациентов с гемофилией А и В типичны следующие изменения в коагулограмме:**

- а) изолированное удлинение ПВ;
- б) изолированное удлинение АЧТВ;
- в) удлинение АЧТВ, ПВ, ТВ;
- г) удлинение АЧТВ, ПВ.

**14. Стандартом лечения пациентов с гемофилией А и В является:**

- а) первичная профилактика;
- б) вторичная профилактика;
- в) третичная профилактика;
- г) периодическая профилактика.

**15. Для лечения пациентов с гемофилией В можно использовать:**

- а) десмопрессин;
- б) концентраты активированного протромбинового комплекса;
- в) эмицизумаб;
- г) концентрат FVIII.

**Ответы:** 1 — а, б, г; 2 — а, б, в, г; 3 — в; 4 — б; 5 — а, г; 6 — б, в, г; 7 — в; 8 — б; 9 — а, б, г; 10 — г; 11 — а, в, г; 12 — б, в; 13 — б; 14 — а; 15 — б.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Диагностика* и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями : клинический протокол : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 5 дек. 2022 г. № 113 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/gematologiya.php> (дата обращения: 02.09.2024).
2. *Оказание* медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с гемофилией А и гемофилией В : клинический протокол : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 29 июля 2022 г. № 80 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: [https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/KP\\_Оказание\\_медпомощи\\_пациентам\\_взр\\_дет\\_население\\_с\\_гемофилией\\_А\\_и\\_В\\_пост\\_МЗ\\_29.07.2022\\_80.pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/KP_Okazanie_medpomoshchi_pacientam_vzr_det_naselenie_s_gemoфилией_А_и_В_пост_МЗ_29.07.2022_80.pdf) (дата обращения: 02.09.2024).
3. *American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia* / C. Neunert, D. R. Terrell, D. M. Arnold [et al.] // *Blood Advances*. – 2019. – № 3 (23). – P. 3829–3866.
4. *Oni, L. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura) – Advances and Knowledge Gaps* / L. Oni, S. Sampath // *Frontiers in Pediatrics*. – 2019. – № 7. – P. 257.
5. *European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative* / S. Ozen, S. D. Marks, P. Brogan [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019. – № 58 (9). – P. 1607–1616. – DOI: 10.1093/Rheumatology/kez041.
6. *Hematology : Basic Principles and Practice* / R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein [et al.]. – [Amsterdam] : Elsevier Inc., 2017. – P. 1831–1839.
7. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases* // *Kidney International*. – 2021. – № 100 (4S). – P. S1–S276. – DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
8. *Concise guide to hematology* / ed. by H. M. Lazarus, A. H. Schmaier // Springer, 2018. – P. 89–93.
9. *Nelson Textbook of Pediatrics : in 2 vol.* / ed. by R. M. Kliegman, J. St. Geme. – 21th ed. – USA, 2020. – P. 10186–10215.
10. *EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria* / S. Ozen, A. Pistorio, S. M. Iusan [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – № 69 (5). – P. 798–806. – DOI: 10.1136/ard.2009.116657.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Мотивационная характеристика темы .....	3
Определение понятия гемостаза.....	5
Функции эндотелия.....	6
Функции тромбоцитов.....	7
Классификация геморрагических заболеваний.....	9
Скрининг-тесты.....	9
Иммуноглобулин-А-ассоциированный васкулит .....	13
Иммунная тромбоцитопения .....	19
Гемофилия.....	26
Самоконтроль усвоения темы.....	33
Список использованной литературы .....	36

Учебное издание

**Козарезов** Станислав Николаевич

# **ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. В. Жевнеронок  
Старший корректор А. В. Царь  
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 13.02.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,83. Тираж 50 экз. Заказ 85.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.