

# ГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ. ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ.

Кафедра факультетской  
педиатрии

Доцент,  
к.м.н. Е.Д. Черток

# ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

```
graph TD; A(ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ) --> B(ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ); A --> C(АНЕМИИ); A --> D(ЛЕЙКЕМИИ И ЛИМФОМЫ); A --> E(ДИСПЛАЗИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ);
```

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ

АНЕМИИ

ДИСПЛАЗИИ  
КРОВЕТВОРЕНИЯ

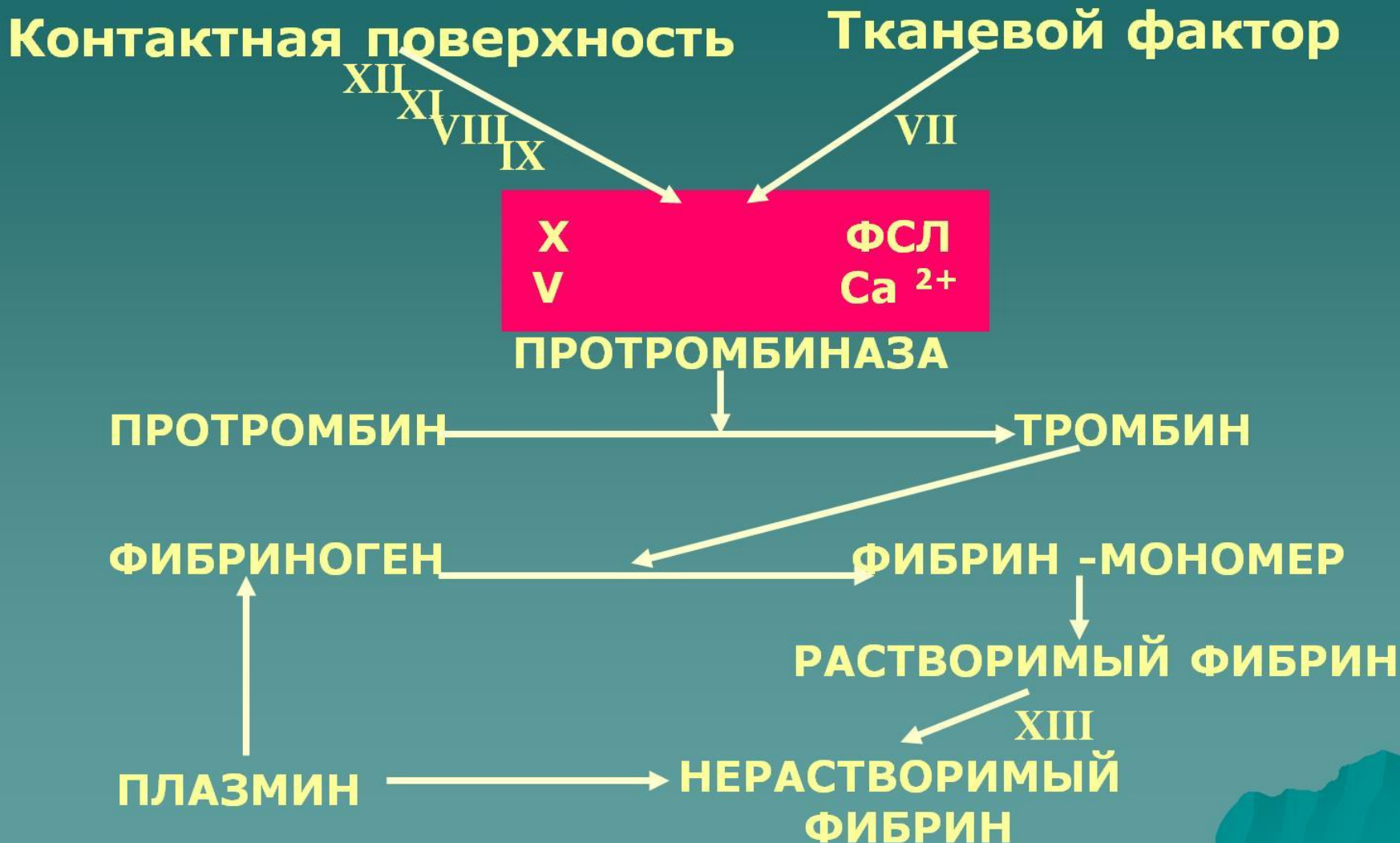
ЛЕЙКЕМИИ И  
ЛИМФОМЫ

# ГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Группа заболеваний,  
характеризующихся повышенной  
кровоточивостью:

- временной или постоянной
- приобретенной или врожденной
- самопроизвольно или в результате незначительных травм

# КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ



# ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Неактивный  
тромбоцит

Разрыв бляшки  
и адгезия  
тромбоцитов

Активация  
тромбоцитов

Агрегация  
тромбоцитов



# ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



КОАГУЛОПАТИИ



ВАЗОПАТИИ



ТРОМБОЦИТОПАТИИ

# КОАГУЛОПАТИЯ

- Дефицит плазменных факторов свертывания
- Избыток антикоагулянтов, активация ингибиторов плазменных факторов свертывания

# ГЕМОФИЛИЯ

Наследственное

X-сцепленное заболевание,  
обусловленное дефицитом факторов  
свертывания VIII/IX и  
характеризующееся тяжелыми  
кровотечениями различной локализации

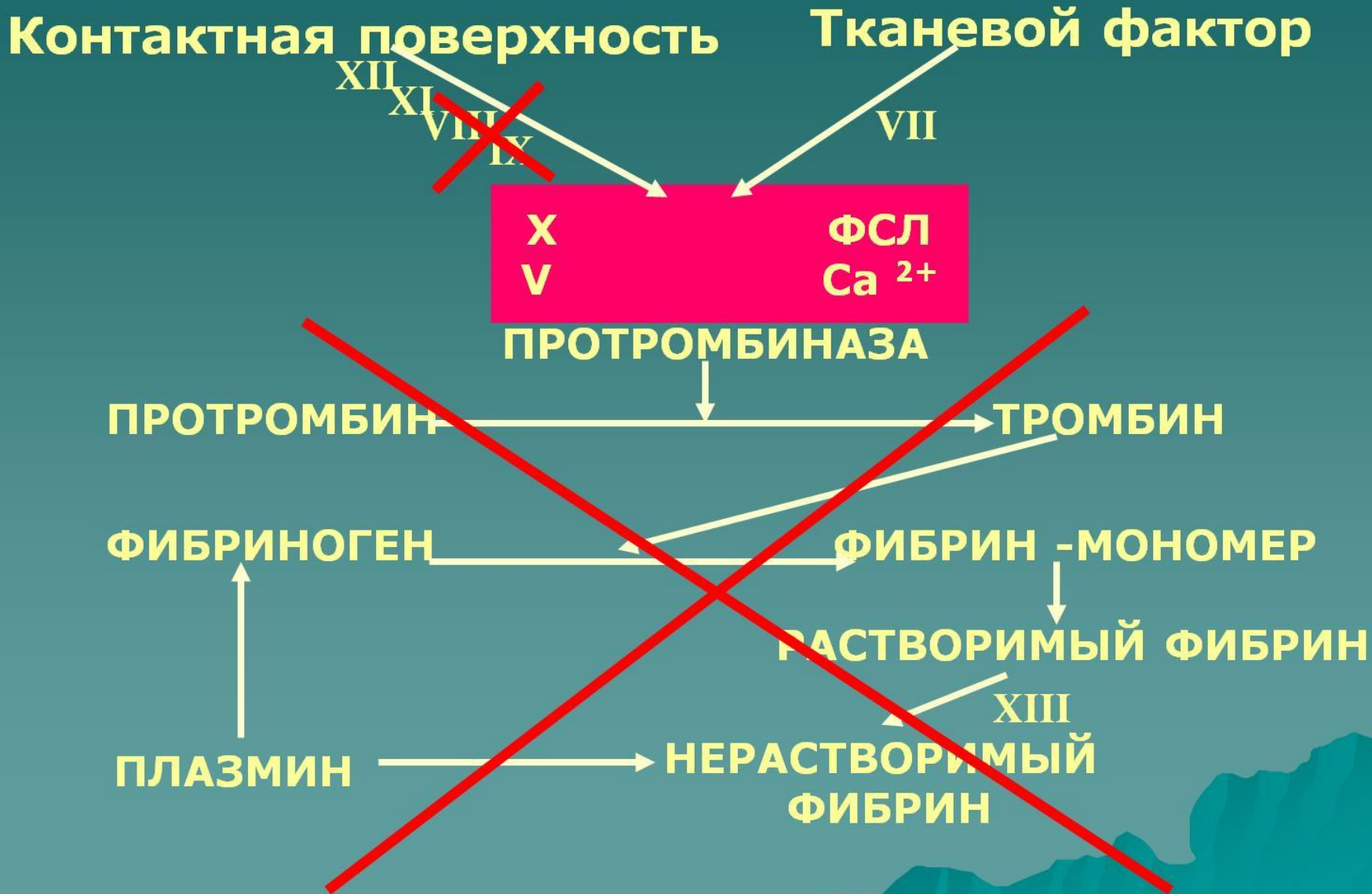


**Гемофилия А** - дефицит ф. VIII  
(80-85%) 1:10 000

**Гемофилия В** - дефицит ф. IX  
(15-20%) 1:40 000

**Спорадическая гемофилия** -  
30-40%

# ГЕМОФИЛИЯ





# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- ◆ Гематомы
- ◆ Гемартрозы
- ◆ Кровотечения из слизистых  
носа и полости рта
- ◆ Гематурия
- ◆ Кровотечения из ЖКТ
- ◆ Кровоизлияния в ЦНС

# СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ

- ◆ Легкая форма - уровень фактора VIII/IX более 5 %
- ◆ Среднетяжелая форма - уровень фактора VIII/IX от 1 до 5%
- ◆ Тяжелая форма - уровень фактора VIII/IX менее 1 %

# ДИАГНОСТИКА

- ◆ Наследственность
- ◆ Мужской пол
- ◆ Ранний возраст (6 мес. - 3 года)
- ◆ Геморрагический синдром  
гематомного типа
- ◆ Гемофилия А и В клинически  
неразличимы !

# ДИАГНОСТИКА

- ◆ Время свертывания по Ли - Уайту  
- удлинено (норма 7-12 минут)
- ◆ АЧТВ - удлинено
- ◆ Определение уровня ф. VIII/IX -  
снижены (норма 50-150%)

# **МЕТОДИКА ИДЕНТИФИКАЦИИ НОСИТЕЛЯ**

**позволяет исследовать состояние  
плода на ранних сроках  
беременности и прогнозировать  
появление больных детей в семьях  
с отягощенной наследственностью**



# ЛЕЧЕНИЕ

- ◆ ТЕРАПИЯ «по требованию» («on demand»)
- ◆ ПРОФИЛАКТИКА - поддержание активности факторов на уровне не ниже 2% - 5%

## *Терапевтические агенты*

- ◆ Концентраты факторов VIII/IX, извлеченные из плазмы
- ◆ Рекомбинантные факторы VIII/IX

# БЕЗ АДЕКВАТНОГО ЛЕЧЕНИЯ



# ПРОФИЛАКТИКА



# ДОМАШНЕЕ ЛЕЧЕНИЕ



# **ТРОМБОЦИТОПАТИИ**

**Геморрагический синдром обусловлен  
нарушениями в тромбоцитарно-  
сосудистом звене гемостаза**

# ТРОМБОЦИТОПАТИИ



**Тромбоцитопении**

**Тромбоцитопатии**



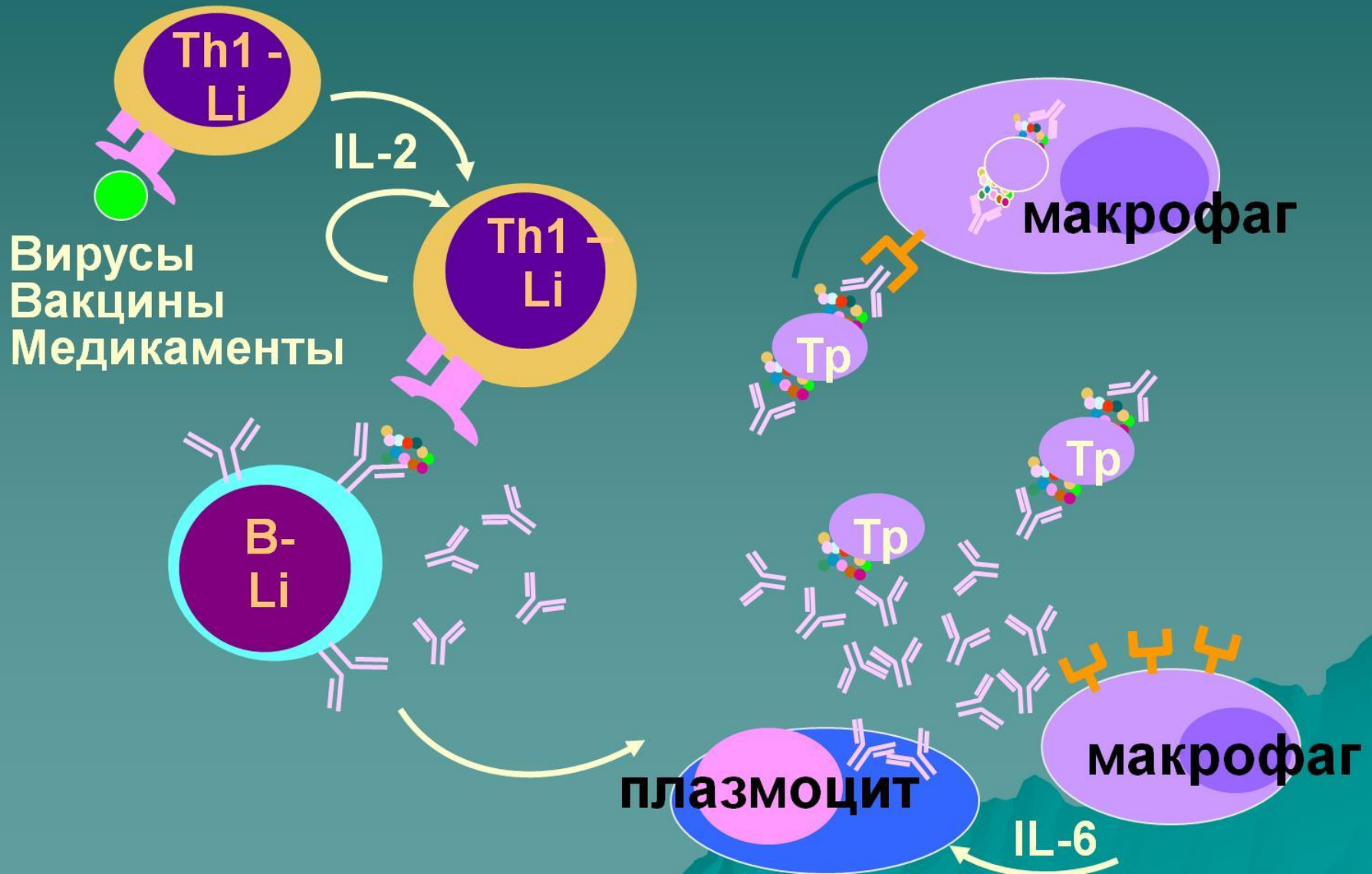
**Снижение  
количества  
(ниже 150 тыс.)**

**Функциональная  
неполноценность**

# ИТПП

**Снижение числа тромбоцитов,  
обусловленное выработкой антител к  
тромбоцитам и их повышенной деструкцией  
клетками макрофагальной системы**

# ПАТОГЕНЕЗ





# ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

**Острая  
до 6 мес**

**Хроническая  
> 6 мес**

**Самоизлечивается в 80-90%**

**Неизлечима**

**Невозможно предсказать течение ИТП на основании инициальных клинических или лабораторных данных**

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- ◆ Экхимозы
- ◆ Петехиальная сыпь
- ◆ Носовые кровотечения
- ◆ Кровотечения из слизистых полости рта
- ◆ Гематурия
- ◆ Маточные кровотечения

# ДИАГНОСТИКА

- ◆ Семейный анамнез
- ◆ Триггерные факторы
- ◆ Геморрагический синдром  
петехиально - пятнистого типа
- ◆ Отсутствие анемии
- ◆ Отсутствие гепатоспленомегалии
- ◆ Отсутствие лимфаденопатии

# **ДИАГНОСТИКА**

## **ГЕМОГРАММА**

- ◆ **Изолированная тромбоцитопения**
- ◆ **Нормальная морфология тромбоцитов**
- ◆ **Нормальное количество и морфология эритроцитов и лейкоцитов**

# ДИАГНОСТИКА

- ◆ **Время кровотоечения по Дюке - удлинено (норма 3-5 минут)**
- ◆ **Индекс ретракции кровяного сгустка - снижен (норма 0,3-0,5)**

# КЛАССИФИКАЦИЯ

## ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

<b>Степень тяжести</b>	<b>Число тромбоцитов x 10<sup>9</sup>/л</b>
<b>I (Легкая)</b>	<b>100 – 50</b>
<b>II (Средняя)</b>	<b>50 - 30</b>
<b>III (Тяжелая)</b>	<b>30 - 20</b>
<b>IV (Крайне тяжелая)</b>	<b>менее 20, «мокрый» компонент</b>

# ЛЕЧЕНИЕ

- ◆ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
- ◆ АКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

# СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- ◆ Диета без аллергенов
- ◆ Гемостатические препараты (дицинон, ЕАКК, транексамовая к-та)
- ◆ Антигистаминные
- ◆ Мембраностабилизаторы (вит. А, Е, Р, С)



# АКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- ◆ Глюкокортикоиды
- ◆ Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ)
- ◆ АнтиД-резус иммуноглобулин
- ◆ Антитела к CD20 (мабтера)
- ◆ Спленэктомия

# ИСХОДЫ

- ◆ Летальность < 1: 1000
- ◆ Выздоровление 80-90%
- ◆ Хронизация 10-20%

# Хроническая ИТП

Неизлечима на сегодня!!!

## Цель лечения -

- не конкретное число тромбоцитов, а предотвращение и лечение опасных кровотечений

## Главная забота

- поддержание уверенности у пациента и его семьи

# БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

- ◆ Дефицит фактора Виллебранда
- ◆ Аутосомно-доминантный тип наследования
- ◆ Частота 1: 100
- ◆ Функциональная роль фактора Виллебранда:
  - адгезия тромбоцитов
  - компонент фактора свертывания VIII

# БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

- ◆ Смешанный тип геморрагического синдрома (гематомы, кровотечения из слизистых оболочек, экхимозы)

- ◆ Не характерны гемартрозы и петехии

## НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ СИМПТОМЫ

- ◆ Носовые кровотечения (ЛОР-врач, невролог)
- ◆ Маточные кровотечения (гинеколог)
- ◆ Множественные экхимозы, кровотечения при экстракции зубов, длительные menses

# ДИАГНОСТИКА

- ◆ Время свертывания по Ли-Уайту - незначительно удлинено
- ◆ Время кровотечения - удлинено
- ◆ Адгезия тромбоцитов с ристомицином - удлинено
- ◆ Уровень фактора Виллебранда в крови - норма 50-150%

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- ◆ 1 тип – снижение количества фактора Виллебранда
- ◆ 2 тип – качественная неполноценность фактора Виллебранда при нормальном количестве
- ◆ 3 тип – полное отсутствие фактора Виллебранда

# ЛЕЧЕНИЕ

- ◆ 1 тип - гемостатические препараты, DDAVP
- ◆ 2 тип - гемостатические препараты, синтетические факторы свертывания
- ◆ 3 тип - синтетические факторы свертывания

## Прогностические факторы

- ◆ Освобождение от службы в армии
- ◆ Опасность кровотечений во время родов
- ◆ Опасность кровотечений при травмах и операциях



# ВАСКУЛОПАТИИ (ВАСКУЛИТЫ)

- ◆ Геморрагический синдром обусловлен поражением сосудистой стенки
- ◆ Дефицита факторов свертывания и тромбоцитов нет
- ◆ Гиперкоагуляция

# ПАТОГЕНЕЗ

Образование иммунных комплексов

Фиксация на эндотелии сосудов,  
разрушение эндотелиоцитов

Высвобождение вазоактивных веществ  
(гистамин, серотонин, кинины)

Гиперкоагуляция,  
угнетение  
фибринолиза

Нарушение  
кровотока в  
терминальном  
сосудистом русле

Метаболические  
сдвиги, гипоксия,  
расстройство  
нервной регуляции,  
нарушение функций

# ЭТИОЛОГИЯ



```
graph TD; A[ЭТИОЛОГИЯ] --> B[ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ  
ВИРУСЫ,  
СТРЕПТОКОКК]; A --> C[ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ]; B --> D[МЕДИКАМЕНТЫ]; B --> E[ВАКЦИНЫ,  
СЫВОРОТКИ,  
ПРЕПАРАТЫ КРОВИ];
```

The diagram is a hierarchical flowchart on a light green background. At the top is a blue oval containing the word 'ЭТИОЛОГИЯ' in red. Two green arrows point downwards from this oval to two rounded rectangular boxes: a pink one on the left and a gold one on the right. From the pink box, two green arrows point downwards to a teal box and a light blue box. The gold box is positioned above the light blue box but has no arrows pointing to it.

ИНФЕКЦИОННЫЕ  
АГЕНТЫ  
ВИРУСЫ,  
СТРЕПТОКОКК

ПИЩЕВЫЕ  
АЛЛЕРГЕНЫ

МЕДИКАМЕНТЫ

ВАКЦИНЫ,  
СЫВОРОТКИ,  
ПРЕПАРАТЫ  
КРОВИ

# КЛИНИКА

## 4 основных синдрома:

- Кожный
- Суставной
- Абдоминальный
- Почечный

Молниеносная форма

# КОЖНЫЙ СИНДРОМ

«визитная карточка» геморрагического  
васкулита

## ДИАГНОЗ

СТАВИТСЯ КЛИНИЧЕСКИ НА ОСНОВАНИИ  
ХАРАКТЕРНЫХ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ !

# СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

**I степень** - изолированный кожный синдром, лихорадка и интоксикация отсутствуют.

**II степень** - различные сочетания кожного, суставного и абдоминального синдромов, общее состояние средней тяжести, субфебрилитет, умеренная интоксикация.

**III степень** - почечный синдром, абдоминальный синдром с признаками кишечного кровотечения. Высокая температура, интоксикация.

# ДИАГНОСТИКА

- Гемограмма - нейтрофильный лейкоцитоз, эозинофилия, увеличенная СОЭ. Количество тромбоцитов в норме или повышено
- Биохимические изменения - (+)СРБ, повышение острофазовых показателей, диспротеинемия (снижение альбуминов, повышение  $\alpha_2$  - и  $\gamma$  - глобулинов, фибриногена)
- Контроль за состоянием почек (проба по Нечипоренко, мочевины, креатинина)
- Титры антистрептококковых АТ

# ДИАГНОСТИКА

- Коагулограмма - время свертывания крови по Ли-Уайту, АЧТВ (укорочены)
- Паракоагуляционные тесты (этаноловый, протамин-сульфатный) - положительные
- Фактор Виллебранда - повышен в 1,5-3 раза
- Антитромбин III - может быть снижен



# БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

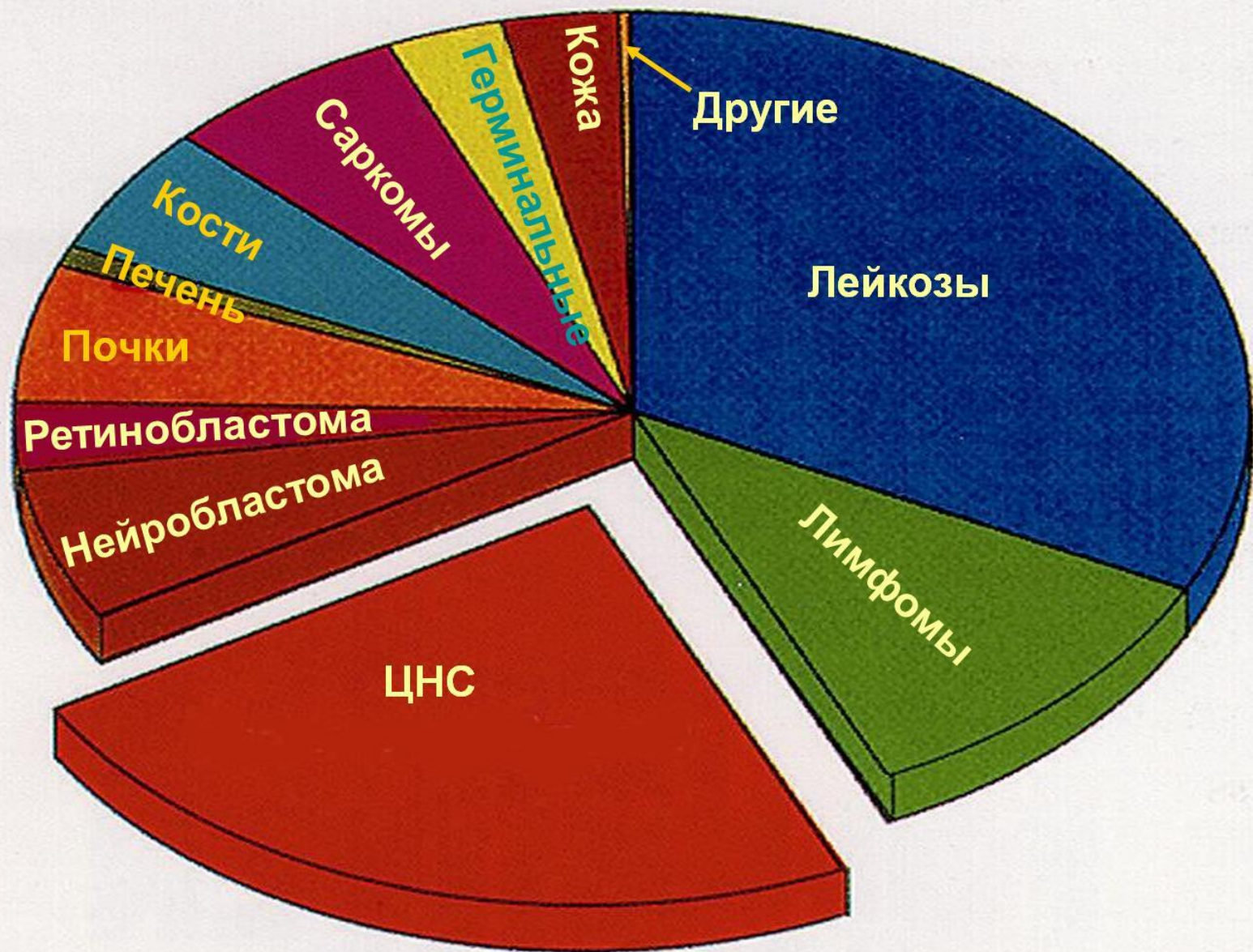
- Строгий постельный режим (4-6 недель)
- Гипоаллергенная диета
- Энтеросорбенты
- Гепарин - 200-300 ЕД/кг массы в сутки, 3-4 раза в сутки подкожно
- Антигистаминные препараты
- НПВП
- Дезагреганты

# АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- Глюкокортикоиды
- Плаквенил
- Мембраностабилизаторы
- Плазмаферез
- Цитостатики

# ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

ГРУППА КЛИНИЧЕСКИ ГЕТЕРОГЕННЫХ  
КЛОНАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ ИЗ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ  
КЛЕТОК - ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ



**ОСТРЫЕ**

**ЛИМФОИДНЫЕ**

**ЛЕЙКОЗЫ**

**ХРОНИЧЕСКИЕ**

**МИЕЛОИДНЫЕ**

# ПАТОГЕНЕЗ

## ВИРУСНО - ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ

- ◆ ОНКОГЕНЫ В НЕАКТИВНОМ СОСТОЯНИИ
- ◆ ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ФАКТОРА
- ◆ ХРОМОСОМНАЯ ПОЛОМКА
- ◆ АКТИВАЦИЯ ОНКОГЕНА
- ◆ ПЕРЕНОС ИНФОРМАЦИИ НА ДНК ЗДОРОВОЙ КЛЕТКИ
- ◆ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ РОСТ

# ЭТИОЛОГИЯ

- ◆ ЭЛЕКТОРОМАГНИТНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ
- ◆ РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
- ◆ ХИМИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ (БЕНЗОЛ, АЦЕТОН, БЕНЗИН...)
- ◆ ЦИТОСТАТИКИ
- ◆ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ◆ НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ
- ◆ ХРОМОСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ◆ ВИРУСЫ (ЭПШЕЙН-БАР, ЦМВ...)
- ◆ КРУПНЫЙ ПЛОД (БОЛЕЕ 4 кг)

# КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

ОБУСЛОВЛЕННЫ УГНЕТЕНИЕМ НОРМАЛЬНОГО  
КРОВЕТВОРЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ  
ПРОЛИФЕРАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО  
КЛОНА КЛЕТОК



# КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

- ◆ ИНТОКСИКАЦИОННЫЙ
- ◆ АНЕМИЧЕСКИЙ
- ◆ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ
- ◆ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЙ  
(ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ)

# ДИАГНОСТИКА

## ГЕМОГРАММА

- ◆ ПАНЦИТОПЕНИЯ (УГНЕТЕНИЕ ВСЕХ РОСТКОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ)
- ◆ БЛАСТНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ «ПРОВАЛ»

# ОСНОВА ДИАГНОЗА – МИЕЛОГРАММА

- ◆ ПАНЦИТОПЕНИЯ (УГНЕТЕНИЕ ВСЕХ РОСТКОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ)
- ◆ БЛАСТНЫЕ КЛЕТКИ > 25–30%  
(НОРМА 5%)

# ДИАГНОСТИКА

- ◆ ЦИТОХИМИЯ
- ◆ ИММУНОТИПИРОВАНИЕ
- ◆ ЦИТОГЕНЕТИКА
- ◆ МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

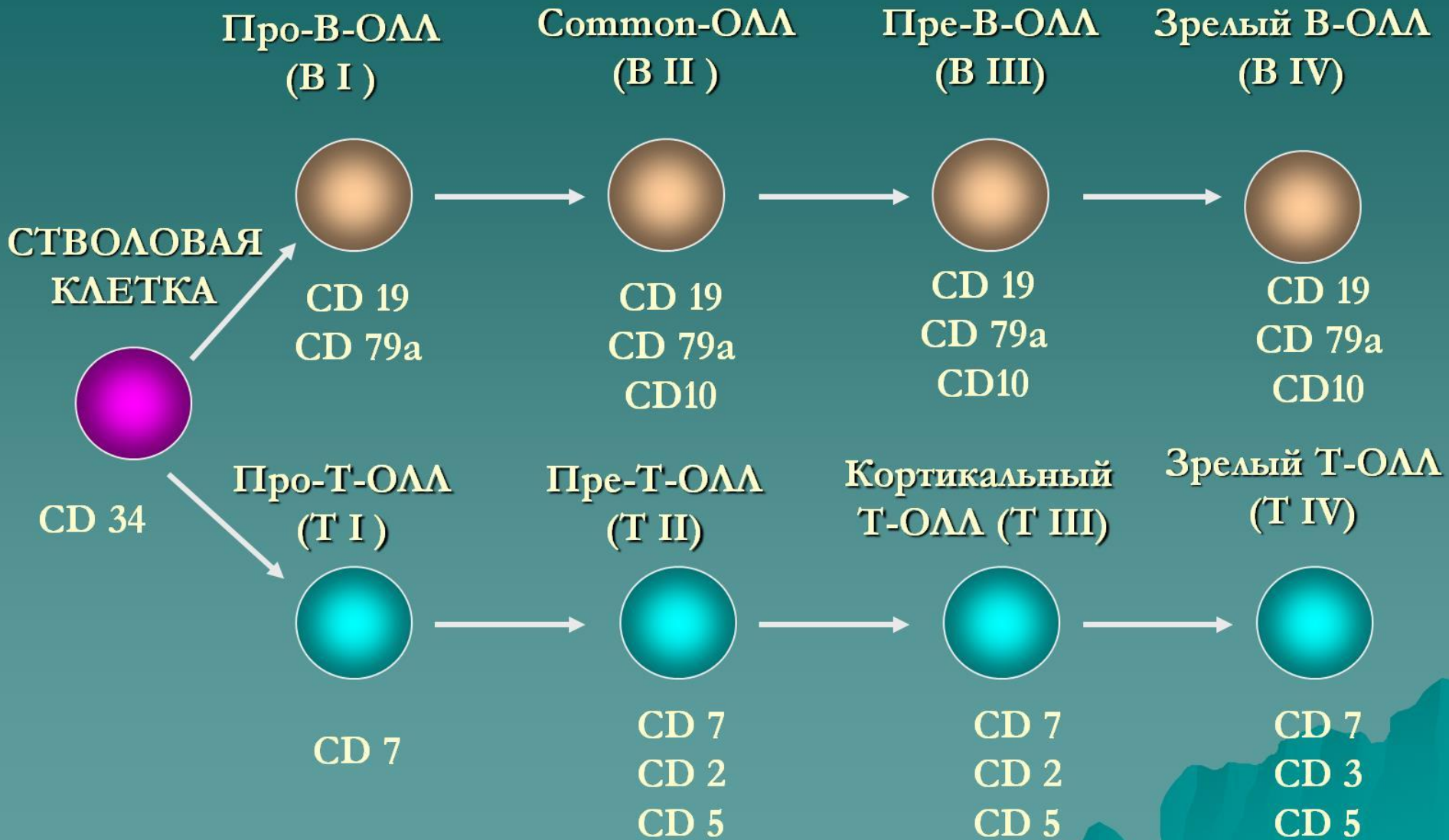
# FAV - КЛАССИФИКАЦИЯ

ЛИМФОБЛАСТНЫЕ (L1, L2, L3)

НЕЛИМФОБЛАСТНЫЕ

- ◆ M0 – недифференцируемый
- ◆ M1, M2 - миелобластный
- ◆ M3 – промиелоцитарный
- ◆ M4, M5 – миеломонобластный
- ◆ M6 – эритробластный
- ◆ M7 - мегакариобластный

# ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ



# ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ
- ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
- ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОТОКОЛЫ - ЛЕЧЕНИЕ 24 МЕСЯЦА

ПРОГНОЗ ДЛЯ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ - 85%

# СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- ◆ «Смягчение» терапии для больных с благоприятным прогнозом
- ◆ Минимизация риска вторичных опухолей (отказ от  $\gamma$ -облучения)
- ◆ Увеличение времени поддерживающей терапии у мальчиков
- ◆ Индивидуализация на основании четко разработанных факторов риска
- ◆ Определение чувствительности опухолевых клеток к ПХТ
- ◆ Преодоление резистентности к терапии



# ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

- ◆ *Первые 100 лет* – абсолютная фатальность
- ◆ *Последние 50 лет* – торжество комбинированной полихимио/лучевой терапии + начало использования методов иммунотерапии, включая ТГСК
- ◆ *Будущее* – расшифровка молекулярных основ патогенеза, разработка геннообоснованной терапии и совершенствование методов иммунотерапии