

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ. ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ.

Кафедра факультетской
педиатрии

Доцент,
к.м.н. Е.Д. Черток

ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

**ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

АНЕМИИ

**ДИСПЛАЗИИ
КРОВЕТВОРЕНИЯ**

**ЛЕЙКЕМИИ И
ЛИМФОМЫ**

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Группа заболеваний,
характеризующихся повышенной
кровоточивостью:

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

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

Контактная поверхность Тканевой фактор

XII
XI
VIII
IX

VII

X
V
ФСЛ
 Ca^{2+}

ПРОТРОМБИНАЗА

ПРОТРОМБИН → ТРОМБИН

ФИБРИНОГЕН ← ФИБРИН -МОНОМЕР

РАСТВОРИМЫЙ ФИБРИН

ПЛАЗМИН → НЕРАСТВОРИМЫЙ
ФИБРИН

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Неактивный
тромбоцит

Разрыв бляшки
и адгезия
тромбоцитов

Активация
тромбоцитов

Агрегация
тромбоцитов



ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

КОАГУЛОПАТИИ

ВАЗОПАТИИ

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

КОАГУЛОПАТИЯ

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

ГЕМОФИЛИЯ

Наследственное
Х-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

**Сporадическая гемофилия -
30-40%**

ГЕМОФИЛИЯ

Контактная поверхность Тканевой фактор





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
 - удлиниено (норма 7-12 минут)
- ◆ АЧТВ - удлиниено
- ◆ 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
количество
(ниже 150 тыс.)**

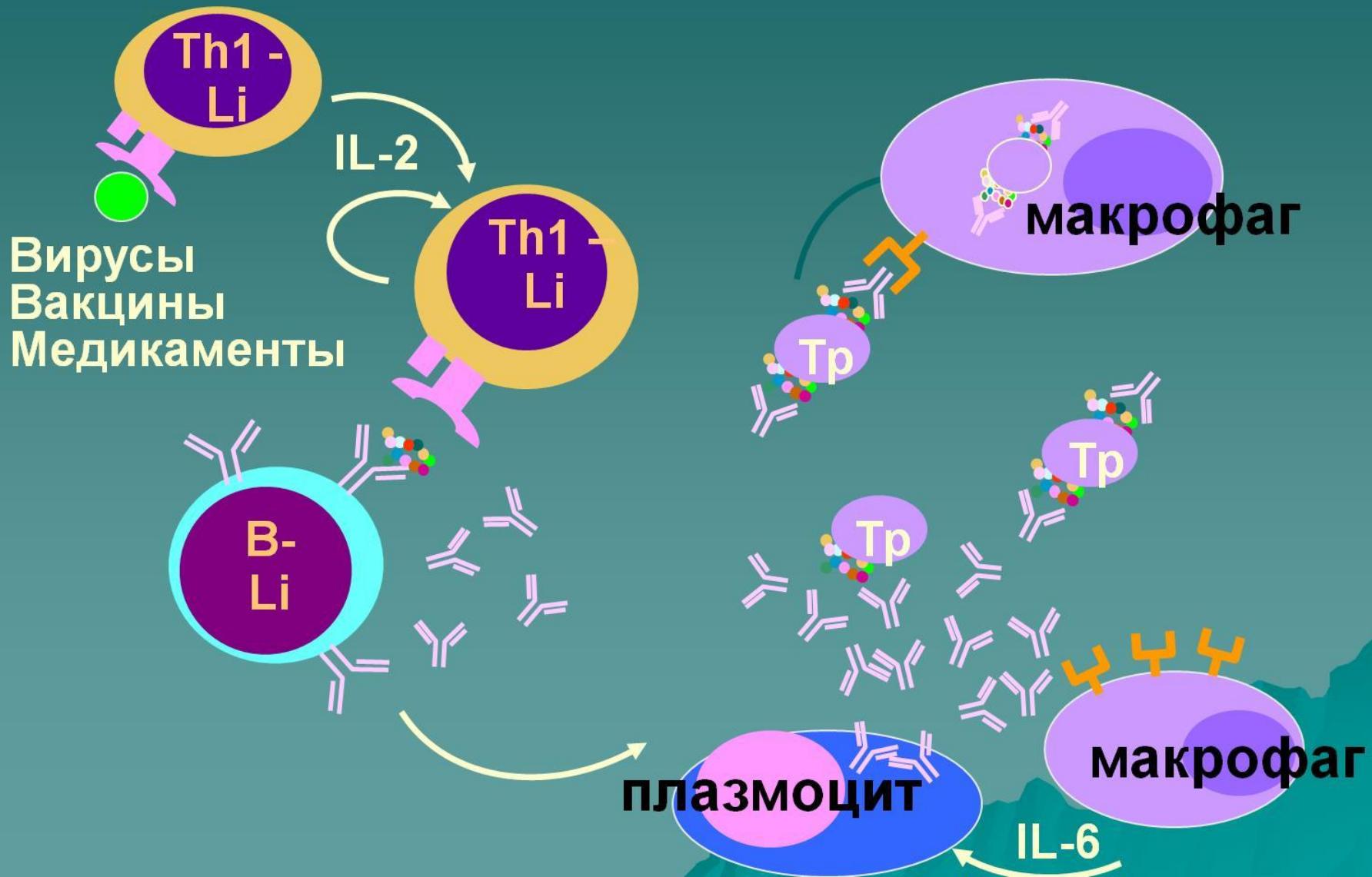


**Функциональная
неполноценность**

ИТП

**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 гепатосplenомегалии
- ◆ Отсутствие лимфаденопатии

ДИАГНОСТИКА

ГЕМОГРАММА

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

ДИАГНОСТИКА

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

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Степень тяжести	Число тромбоцитов × $10^9/\text{л}$
I (Легкая)	100 – 50
II (Средняя)	50 - 30
III (Тяжелая)	30 - 20
IV (Крайне тяжелая)	менее 20, «мокрый» компонент

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

- ◆ Глюокортикоиды
- ◆ Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ)
- ◆ АнтиД-резус иммуноглобулин
- ◆ Антитела к СД20 (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 удлиниено
- ◆ Время кровотечения - удлиниено
- ◆ Адгезия тромбоцитов с ристомицином - удлиниено
- ◆ 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

**ИНФЕКЦИОННЫЕ
АГЕНТЫ
ВИРУСЫ,
СТРЕПТОКОКК**

**ПИЩЕВЫЕ
АЛЛЕРГЕНЫ**

МЕДИКАМЕНТЫ

**ВАКЦИНЫ,
СЫВОРОТКИ,
ПРЕПАРАТЫ
КРОВИ**

КЛИНИКА

4 основных синдрома:

- Кожный
- Суставной
- Абдоминальный
- Почекный

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 повышенено
- **Биохимические изменения** - (+)СРБ, повышение острофазовых показателей, диспротеинемия (снижение альбуминов, повышение α_2 - и γ - 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

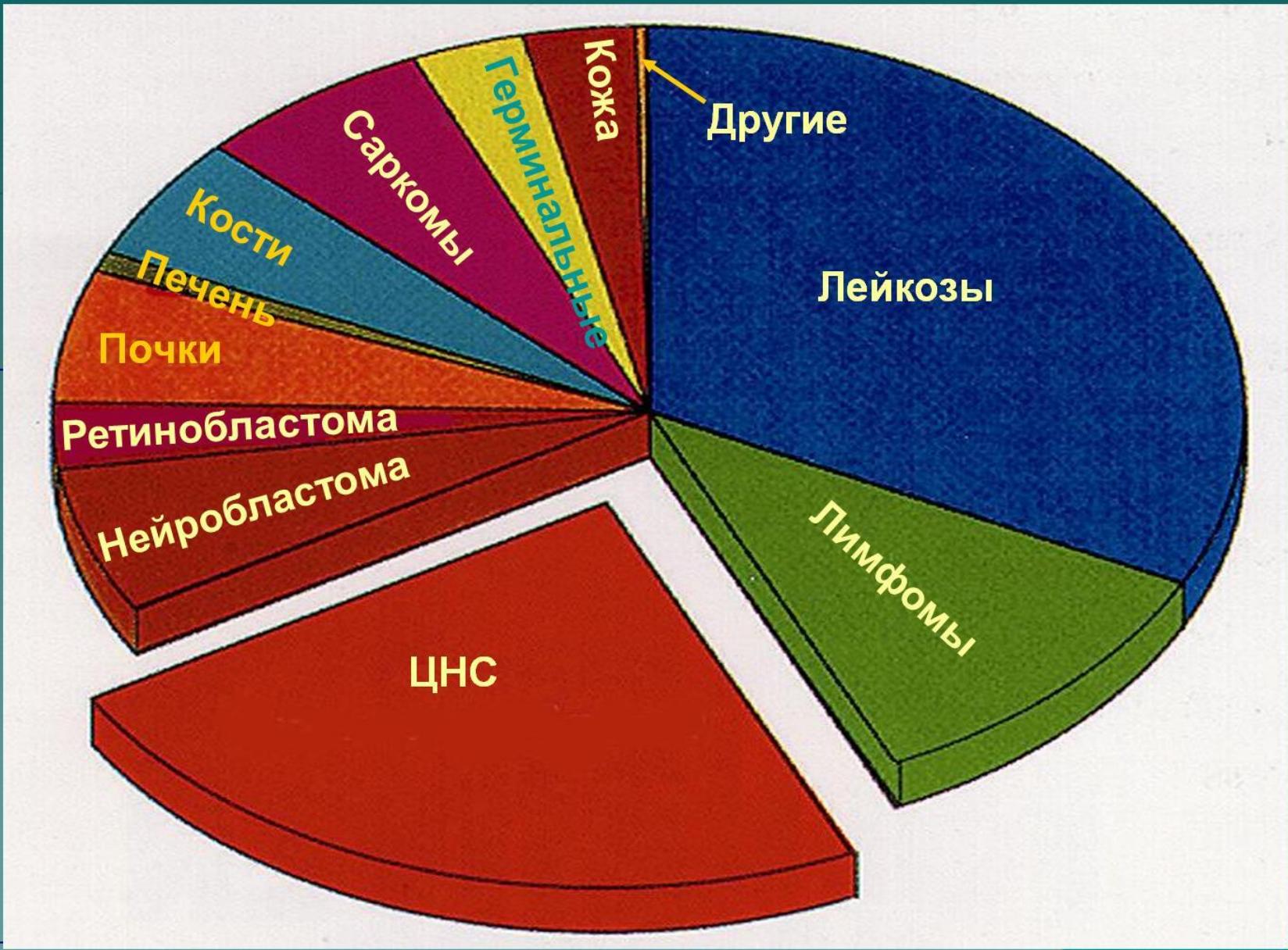
- Строгий постельный режим (4-6 недель)
- Гипоаллергенная диета
- Энтеросорбенты
- Гепарин - 200-300 ЕД/кг массы в сутки,
3-4 раза в сутки подкожно
- Антигистаминные препараты
- НПВП
- Дезагреганты

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

ОБУСЛОВЛЕНЫ 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

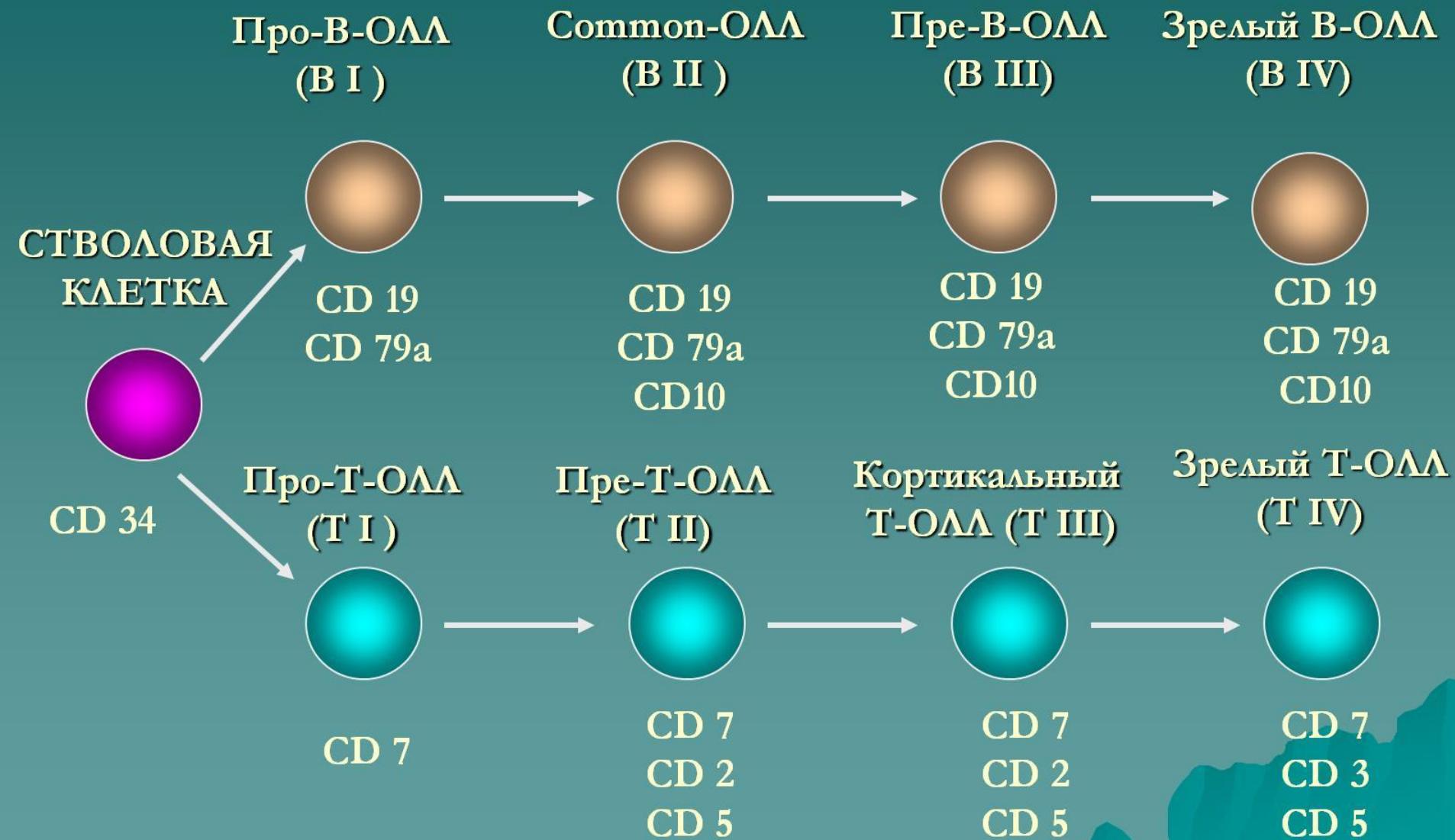
- ◆ ЦИТОХИМИЯ
- ◆ ИММУНОТИПИРОВАНИЕ
- ◆ ЦИТОГЕНЕТИКА
- ◆ МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

FAB - КЛАССИФИКАЦИЯ

ЛИМФОБЛАСТНЫЕ (L1, L2, L3) НЕЛИМФОБЛАСТНЫЕ

- ◆ М0 – недифференцируемый
- ◆ М1, М2 - миелобластный
- ◆ М3 – промиелоцитарный
- ◆ М4, М5 – миеломонобластный
- ◆ М6 – эритробластный
- ◆ М7 - 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 γ -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 генообоснованной терапии и совершенствование методов иммунотерапии