

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ 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

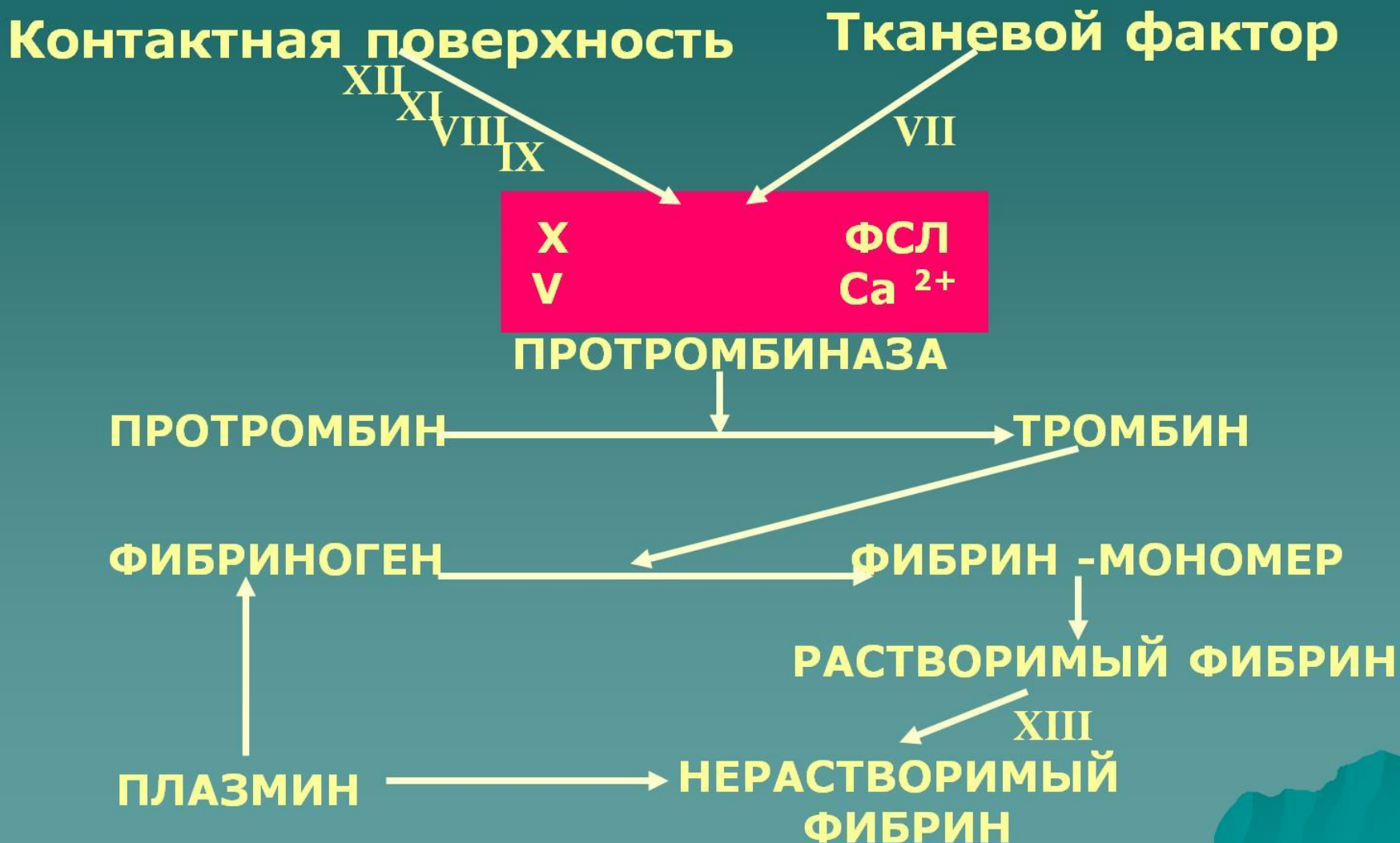
ЛЕЙКЕМИИ И
ЛИМФОМЫ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ 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

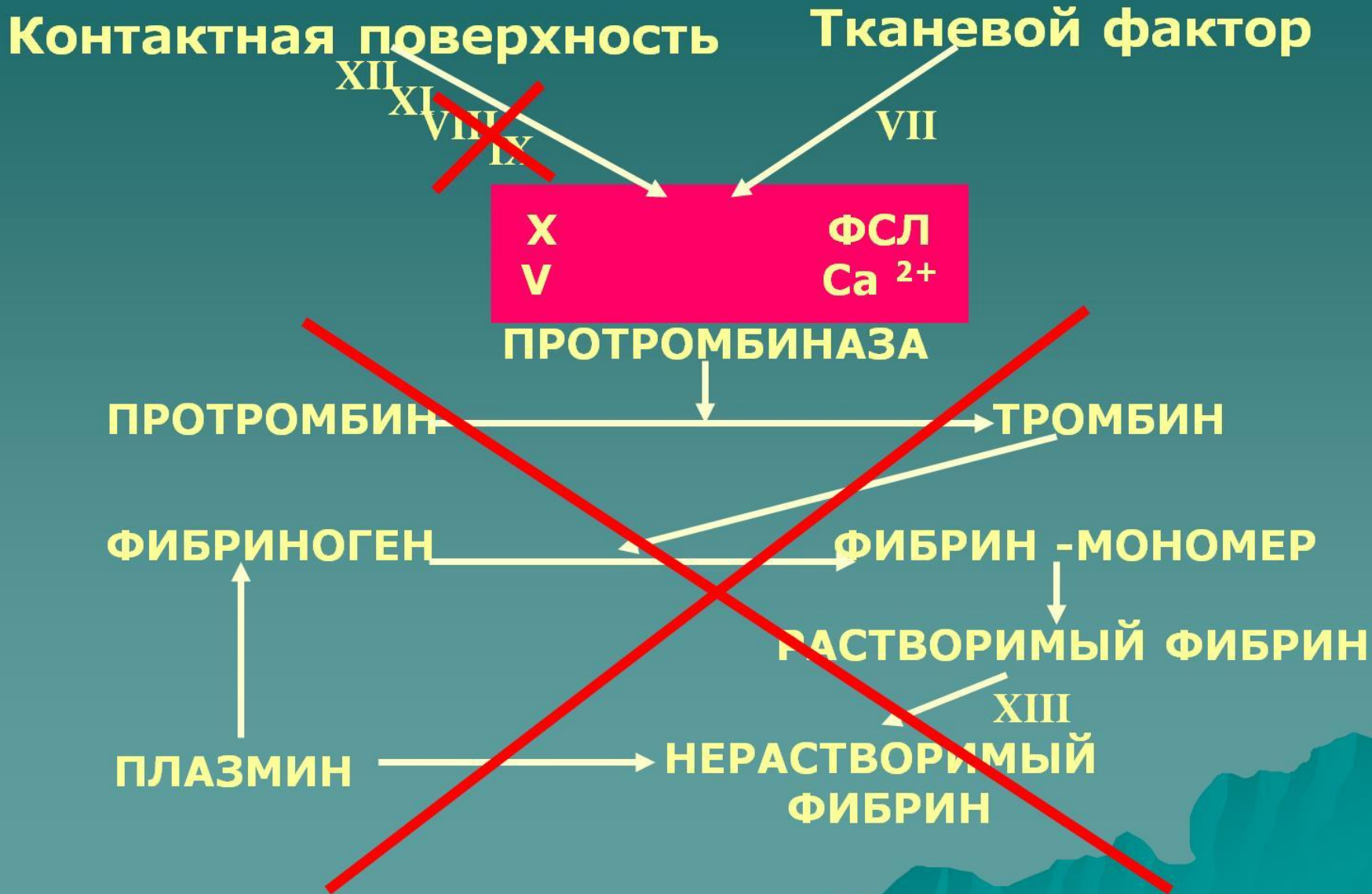
X-сцепленное заболевание,
обусловленное дефицитом факторов
свертывания VIII/IX и
характеризующееся тяжелыми
кровотечениями различной локализации

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



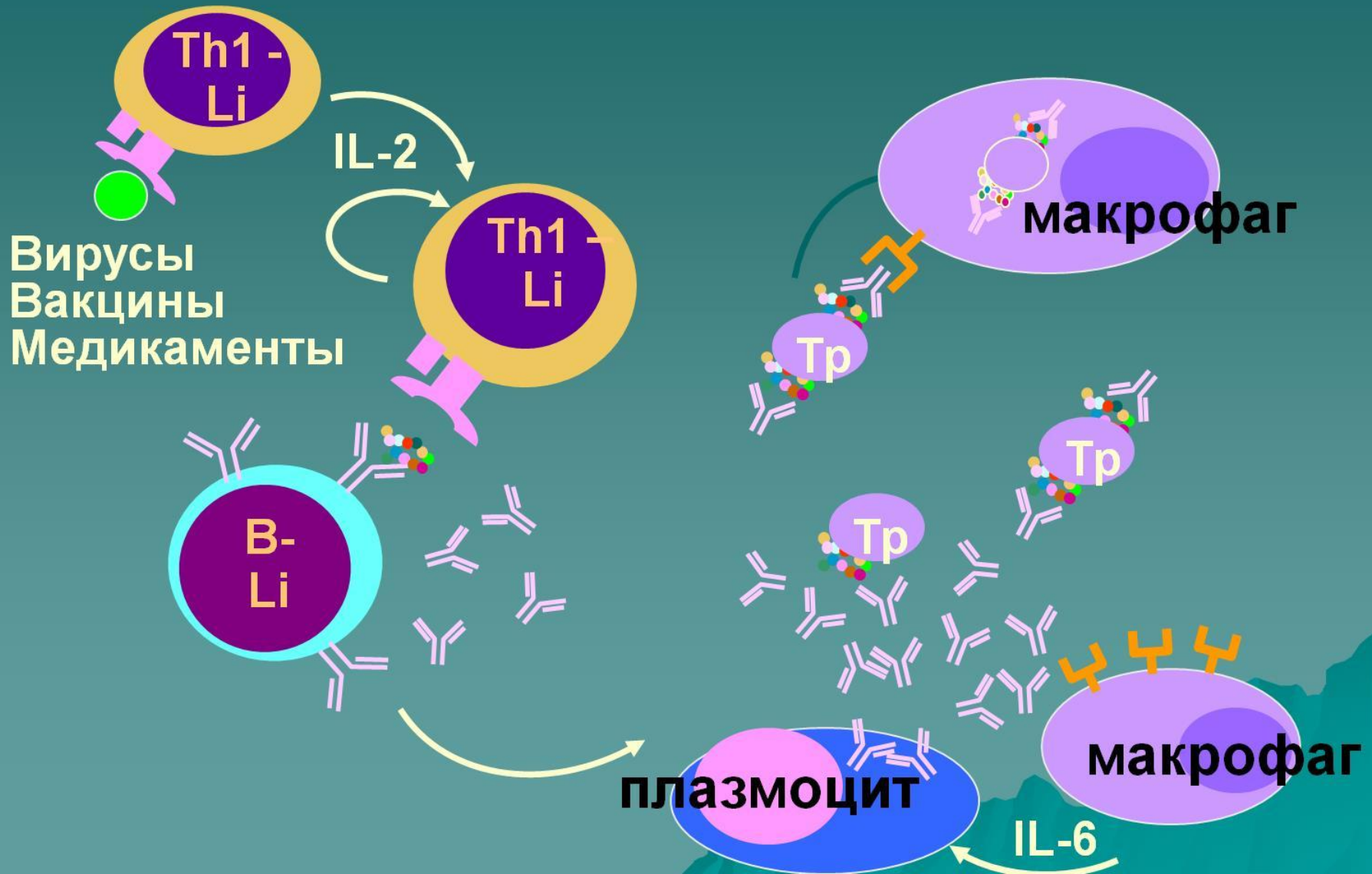
**Снижение
количества
(ниже 150 тыс.)**

**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 слизистой 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

Степень тяжести	Число тромбоцитов x 10⁹/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

- ◆ 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 illustrates the etiology of a condition, starting with a central concept 'ЭТИОЛОГИЯ' (Etiology) in a blue oval. Two arrows point down to 'ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ' (Infectious Agents) in a pink box and 'ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ' (Food Allergens) in a gold box. From the 'Infectious Agents' box, two arrows point down to 'МЕДИКАМЕНТЫ' (Medicaments) in a teal box and 'ВАКЦИНЫ, СЫВОРОТКИ, ПРЕПАРАТЫ КРОВИ' (Vaccines, Serums, Blood Products) in a light blue box.

**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 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

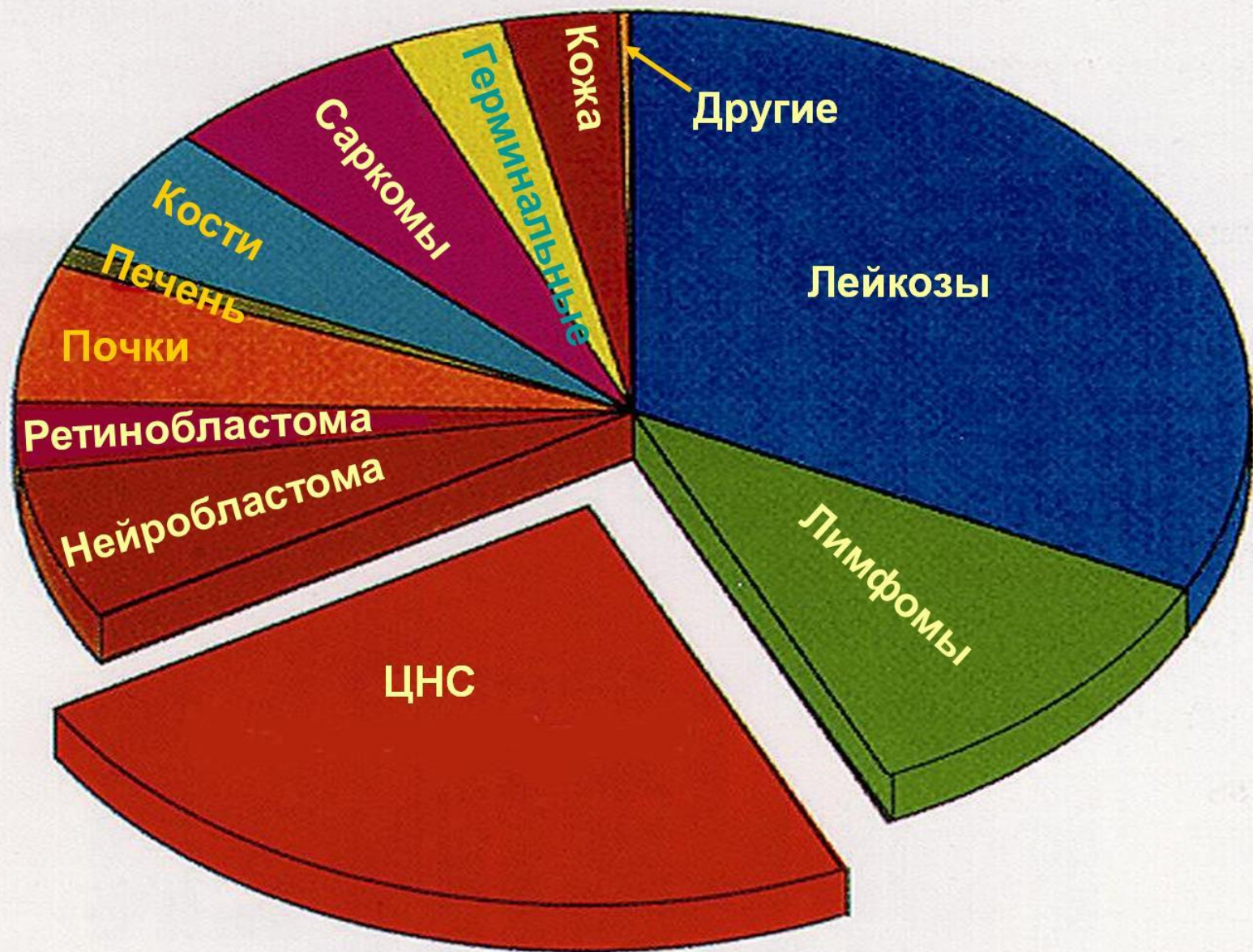
- Строгий постельный режим (4-6 недель)
- Гипоаллергенная диета
- Энтеросорбенты
- Гепарин - 200-300 ЕД/кг массы в сутки, 3-4 раза в сутки подкожно
- Антигистаминные препараты
- НПВП
- Дезагреганты

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

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

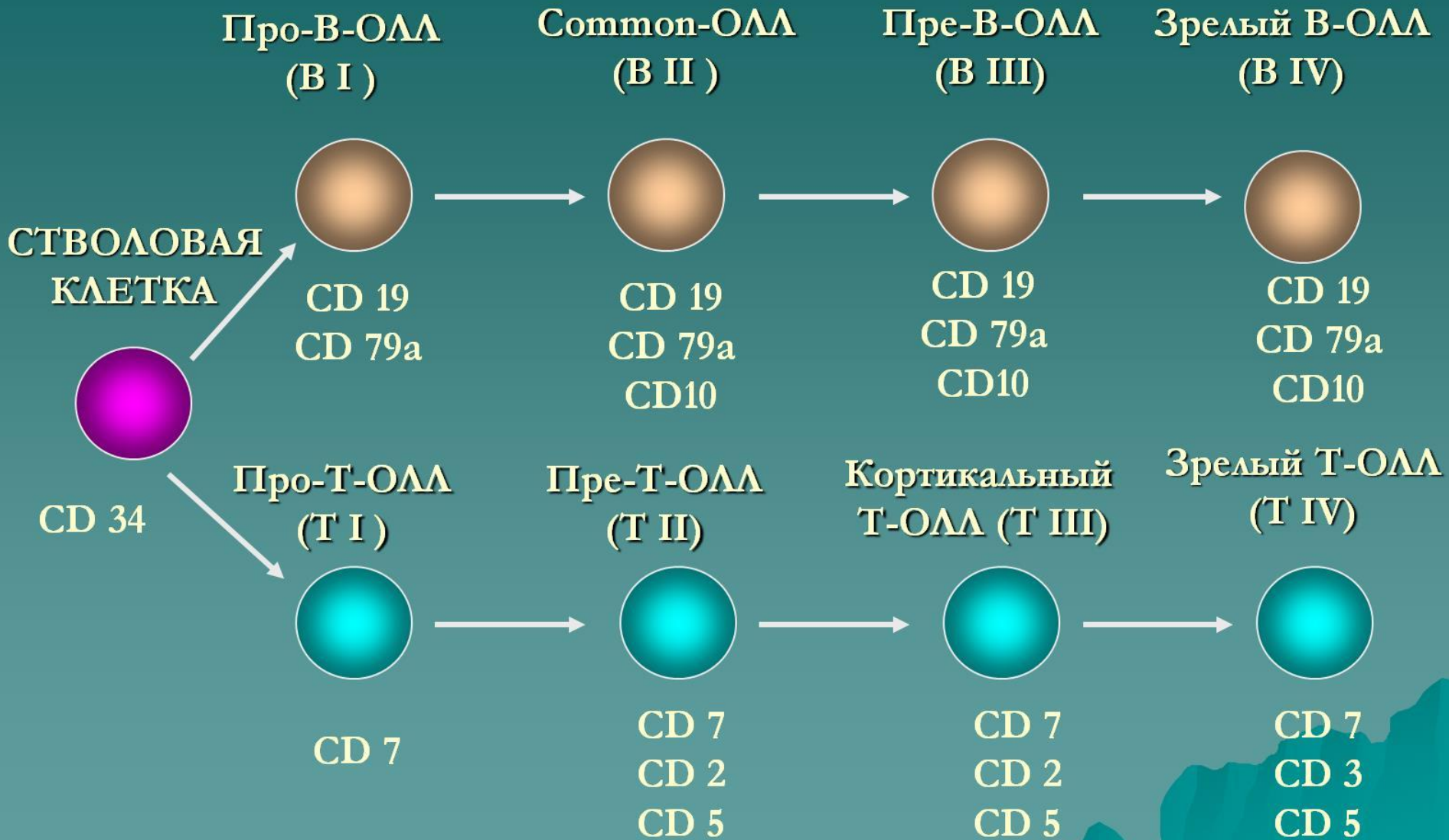
FAV - КЛАССИФИКАЦИЯ

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 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 геннообоснованной терапии и совершенствование методов иммунотерапии