

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

Клинические формы: простая (с кожным синдромом), смешанная (с кожно-суставным, кожно-абдоминальным, кожно-суставно-абдоминальным, кожно-суставно-почечным и др. синдромами)

Течение: острое (до 1,5-2 мес), подострое (2-6 мес), хроническое (более 6 мес).

Фаза активности: активная, стихания

Тяжесть: легкая, среднетяжелая, тяжелая



КЛИНИКА ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

Выделяют 4 синдрома:

- 1. Кожный - ведущий синдром. На коже симметрично появляется геморрагическая сыпь – петехии, пурпура. Сыпь сгущается вокруг крупных суставов. Может иметь сливной характер. Локализация: нижние конечности, ягодицы, разгибательные поверхности рук. В начале заболевания могут быть уртикарные элементы, отек Квинке**
- 2. Суставной синдром сопутствует кожному, но может предшествовать ему. Появляются боли в суставах, отеком, гиперемией. Изменения летучие, быстропроходящие.**



ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

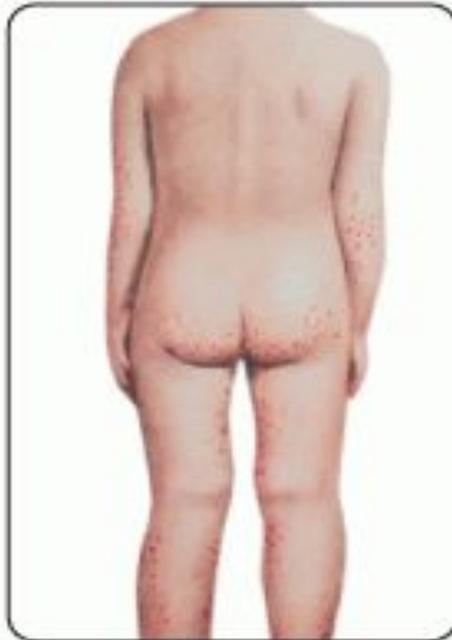


КЛИНИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

3. Абдоминальный синдром может появиться на фоне кожного или кожно-суставного синдрома, но часто предшествует им. Проявляется кровоизлияниями в стенку кишечника или брюшины. Боли приступообразные, возникают внезапно неопределенной локализации. Могут напоминать клинику «острого живота»
4. Почечный синдром может развиваться в середине или конце заболевания, когда другие симптомы исчезают. Протекает по типу гломерулонефрита – гематурия, протеинурия, цилиндрурия. Могут быть отеки.



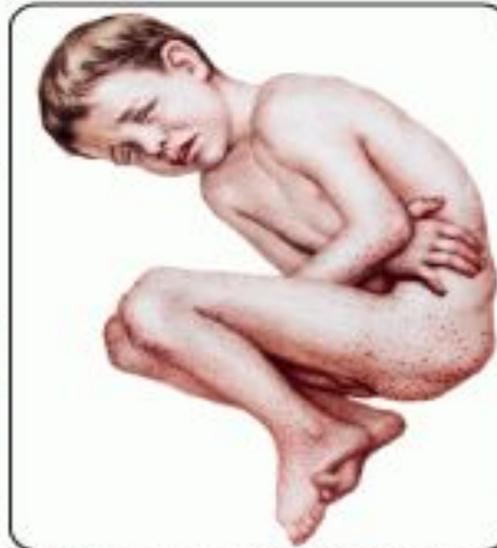
Геморрагический васкулит



Пятнисто-папулезная симметрично расположенная геморрагическая сыпь



Ангионевротический отек с характерной локализацией: веки, нос, губы



Абдоминальный синдром может осложниться: инвагинацией, перитонитом, аппендицитом

ДИАГНОСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

1. Анамнез – склонность к аллергии, перенесенные заболевания, вакцинация и др.
2. Клиника – наличие патогномоничного кожного синдрома. Является ключевым в диагностике.
3. Лабораторные данные:
 - Гемограмма – лейкоцитоз, эозинофилия, тромбоцитоз, ускоренное СОЭ
 - Протеинограмма – диспротеинемия с повышением гамма-глобулинов
 - Коагулограмма – состояние гиперкоагуляции (сокращение времени свертывания крови, увеличение ретракции)
 - Иммунограмма – повышение ЦИК, IgM и G.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

1. **Гипоаллергенная диета**
2. **Базисная медикаментозная терапия – контролируемая антитромботическая терапия:**
 - **дезагреганты: курантил, трентал, ибустин, тиклид, индометацин в течение 3-4 недель**
 - **антикоагулянты: гепарин 400 ЕД/кг в сутки, низкомолекулярный гепарин (фраксипарин). Показания – рецидивизирующая сливная сыпь, гиперкоагуляция по данным коагулограммы**
 - **активаторы фибринолиза непрямого действия: никотиновая к-та и ее производные**

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

3. Антибиотики (цефалоспорины, макролиды) по показаниям: развитие болезни на фоне ОРЗ, очаги хронической инфекции.
4. Глюкокортикостероиды по показаниям: высокая активность (преднизолон 0,5-1 мг/кг), развитие нефротического синдрома (2 мг/кг), молниеностная форма (20-30 мг/кг).
5. Назначение антигистаминных средств и препаратов кальция, викасола бесполезно и патогенетически неоправдано.





ЛЕКЦИЯ «ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ»

профессор, д.м.н. Т.Г. Маланичева

Для лейкозов присущих детскому возрасту характерно:

- преобладание острых лейкозов;
- чаще встречаются лимфобластные лейкозы;
- высокая эффективность лечения;
- наибольшее число долгожителей;
- пик заболеваемости приходится на 3-4 года;
- чаще встречается у мальчиков.

ОЛЛ самая распространенная онкологическая патология в детском возрасте

Частота лейкоза:

3-4 случая на 100 тысяч детского населения



**Лейкоз – это злокачественная опухоль,
возникающая из кроветворных клеток
костного мозга**

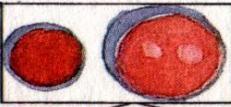
**При острых лейкозах субстратом
опухоли являются бластные клетки:**

- недифференцированные бласты -
клетки предшественники 2-го и 3-го
класса;**
- морфологически распознаваемые
бласты - клетки 4-го класса.**

Морфологически недифференцируемые клетки

I. Класс полипотентных клеток-предшественников

II. Класс частично детерминированных полипотентных клеток-предшественников



Клетка-предшественник лимфопоэза

III. Класс унипотентных клеток-предшественников



β-лимфопоэтин

Клетка-



T-лимфопоэтин

Клетка-

предшественник T-лимфоцитов

предшественник β-лимфоцитов

IV. Класс морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток



Плазмобласт



Лимфобласт



Лимфобласт



Монобласт



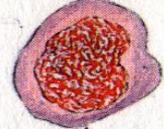
Проплазмацит



Пролимфоцит



Пролимфоцит



Промоноцит

V. Класс созревающих клеток



Плазмоцит



Лимфоцит



Лимфоцит



Моноцит

VI. Класс зрелых клеток

Макрофаги

| | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|--|---|
| гистиоцит соединительной ткани | купферовы клетки печени | альвеолярный макрофаг легких | свободный и фиксированный макрофаг селезенки | свободный и фиксированный макрофаг костного мозга |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|--|---|

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

Генез заболевания точно не установлен.

Наиболее распространена вирусно-генетическая теория канцерогенеза, ее модификация – теория онкогенов.

Клетки позвоночных содержат наследственное вещество – онковирусы. В норме онкоген (ДНК- провирус) находится в репрессированном состоянии.

В определенных условиях онкогены активируются, начинается безудержное размножение кроветворной клетки, теряющей способность к созреванию

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛЕЙКОЗА:

1. Ионизирующая радиация

К появлению радиоактивных лейкозов привели:

- выпадение радиоактивных осадков после испытания ядерного оружия;**
- применение в промышленности атомной энергии:**
- атомные катастрофы – бомбардировка Хиросимы, Чернобыльская авария**

Радиоактивные лейкозы реально существуют это:

- лейкозы у жителей Японии, возникающие много лет спустя после взрыва атомных бомб;**
- лейкозы у врачей-рентгенологов и больных, которые применяли радиоизотопы и рентгеновское облучение;**
- знаменитый физик Мария Складовская Кюри умерла от лейкоза после неконтролируемых экспериментов над радиоактивными веществами**

2. Воздействие электромагнитных полей

3. Химические факторы

- экзогенные факторы: ароматические углеводороды – (бензол), ядохимикаты, лекарственные препараты.
- эндогенные: нарушение обмена триптофана, метаболиты которого обладают лейкозогенными свойствами.

4. ВИРУСЫ – ретровирусы, вирус Эпштейн-Бара, вирус лимфомы Биркитта и др.

5. Генетические факторы:

- лейкозы у однояйцевых близнецов (в 25% случае), у других братьев и сестер риск развития лейкоза повышается в 2-4 раза;
- существуют наследственные заболевания, которые увеличивают риск развития лейкоза у детей (синдром Дауна. Риск заболеть увеличивается в 15 раз; синдром Луи Бара, синдром Вискотт-Олдрича)

ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗА

Развитие лейкоза упрощенно можно представить следующим образом:

1. Онкогены передаются антенатально вертикально и приводят к образованию мутантных клеток, рост которых до поры сдерживается, или они уничтожаются (первое событие);
2. В трансформированном клоне перинатально или постнатально под воздействием провоцирующих факторов при наличии преморбидных причин (лимфатизм) происходит 2-я мутация (второе событие)

Лейкозные клетки происходят от одной клетки – родоначальника, прекратившей дифференцировку на ранней стадии развития.

Для возникновения клиники ОЛ необходимо, что бы в состав клона вошло не менее 10^{12} клеток. Срок их накопления составляет от 1-10 лет (средний 3 года)

ЗАКОНЫ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

- подавление нормального кроветворения;
- способность лейкозных клеток расти вне органов гемопоэза – пролифераты лейкозных клеток находятся в лимфоузлах, печени, селезенке, костях, головном мозге. В разных органах они неравноценны и представляют разные этапы прогрессирования;
- скачкообразный или постепенный уход опухоли из-под контроля цитостатиков;
- нарастание процесса в виде выхода бластных элементов в периферическую кровь, перехода от лейкопении к лейкоцитозу.
- Этапы опухолевой прогрессии – это этапы злокачественности лейкоза

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

I. Морфологическая классификация:

1. Лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

2. Нелимфобластные лейкозы

ВАРИАНТЫ ОЛЛ:

- **L1-ОЛЛ** – маленький размер лимфобластов, ядро правильной формы. Самый благоприятный вариант.
- **L2-ОЛЛ** – большой размер лимфобластов, ядро неправильной формы
- **L3-ОЛЛ** - большой размер лимфобластов, ядро правильной формы

II. Иммунологическая классификация (основана на происхождении от Т или В-лимфоцита):

1. ОЛЛ В - клеточной линии

- пре-пре В (ранний пре-В);
- пре-В;
- зрелый В

2. ОЛЛ Т - клеточной линии:

- - пре Т
- - зрелый Т

3. Недифференцированный – 0-клеточный.

ОСТРЫЕ НЕЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ (ОНЛЛ)

- **Mo – недефференцированный лейкоз**
- **M1 – о. миелобластный лейкоз без созревания**
- **M2 – о. миелобластный лейкоз с созреванием**
- **M3 – о. промиелоцитарный лейкоз**
- **M4 – о. миеломонобластный лейкоз**
- **M5 – о. монобластный лейкоз**
- **M6 – о. эритробластный лейкоз**
- **M7 – о. мегакариобластный лейкоз**

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

- I. – Первая атака (первично-активная стадия)
- II. – Стадия полной ремиссии
- III. – Стадия частичной ремиссии
- IV. – Рецидив острого лейкоза
- V. – Терминальная фаза



НАЧАЛО (ДЕБЮТ) ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

- ◆ постепенное – слабость, вялость, плохой аппетит, бледность, геморрагическая сыпь, носовые кровотечения, увеличение л/у, боли в костях
- ◆ острое - фебрильная температура, выраженная интоксикация.

В дебюте заболевания ОЛ дифференцируют с анемией, лимфаденитом, ревматизмом и др.

Различают маски-лейкоза:

- ◆ цитопенические: апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- ◆ с гиперпластическим поражением органов: ревматизм, лимфаденит, вирусный гепатит, лимфогранулематоз.



Для ранней диагностики ОЛЛ нужно думать о нем и проводить исследование костного мозга. У детей редко предшествует развитию ОЛЛ цитопения с аплазией костного мозга и отсутствием бластов в крови – предлейкоз, апластическая презентация. Сам ОЛЛ развивается через 3-9 мес.

СИНДРОМЫ ОЛЛ В ПЕРВИЧНО-АКТИВНУЮ ФАЗУ

- 1. ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ СИНДРОМ (90%)** – наиболее часто встречающийся синдром ОЛЛ:
 - лимфополиадения: чаще увеличиваются передне- и заднешейные лимфоузлы, подчелюстные и паховые;
 - может быть генерализованная лимфаденопатия;
 - гепатоспленомегалия (90%) - печень увеличена на 3-7 см, селезенка - на 2-8 см, гладкие при пальпации.
- 2. КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИНДРОМ (40%):**
 - - оссалгия: боли в трубчатых костях, ребрах, позвоночнике;
 - - артралгии (иногда ложный ревматизм)

3. ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (за счет тромбоцитопении):

- - кровоизлияния на коже чаще нижних и верхних конечностях, реже – на туловище;
- - носовые и десневые кровотечения

4. АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ - бледность, тахикардия, одышка, систолический шум на верхушке сердца;

5. СИНДРОМ ИНТОКСИКАЦИИ

- - повышение температуры (воздействие эндогенных пирогенов, присоединение вторичной инфекции)
- - анорексия, слабость, вялость

7. ПОРАЖЕНИЕ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ – синдром Микулича

6. РЕДКИЕ СИНДРОМЫ:

- - пневмониеподобный синдром;
- - кардиоваскулярные расстройства;
- - поражение почек

Острый лейкоз



Генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, разрастание опухолевых узлов в толще кожи

Основные клинические симптомы



Гепатоспленальный



Миелочича



Геморрагический

| Острый лейкоз | Периферическая кровь | Костный мозг |
|-------------------|----------------------|--------------|
| лимфобластный | | |
| миелобластный | | |
| гистомонобластный | | |
| промиелоцитарный | | |

ДИАГНОЗ ОЛ ВСЕГДА ДОЛЖЕН БЫТЬ ПОДТВЕРЖДЕН ЛАБОРАТОРНЫМИ МЕТОДАМИ

Периферическая кровь:

- бластные клетки
- лейкоемический «провал»
- анемия
- тромбоцитопения
- ускоренная СОЭ



количество лейкоцитов variabelьно – от лейкопении до гиперлейкоцитоза
а лейкоемический вариант – бласты не выходят в кровь, при этом - повышение лимфоцитов до 92%;

Миелограмма:

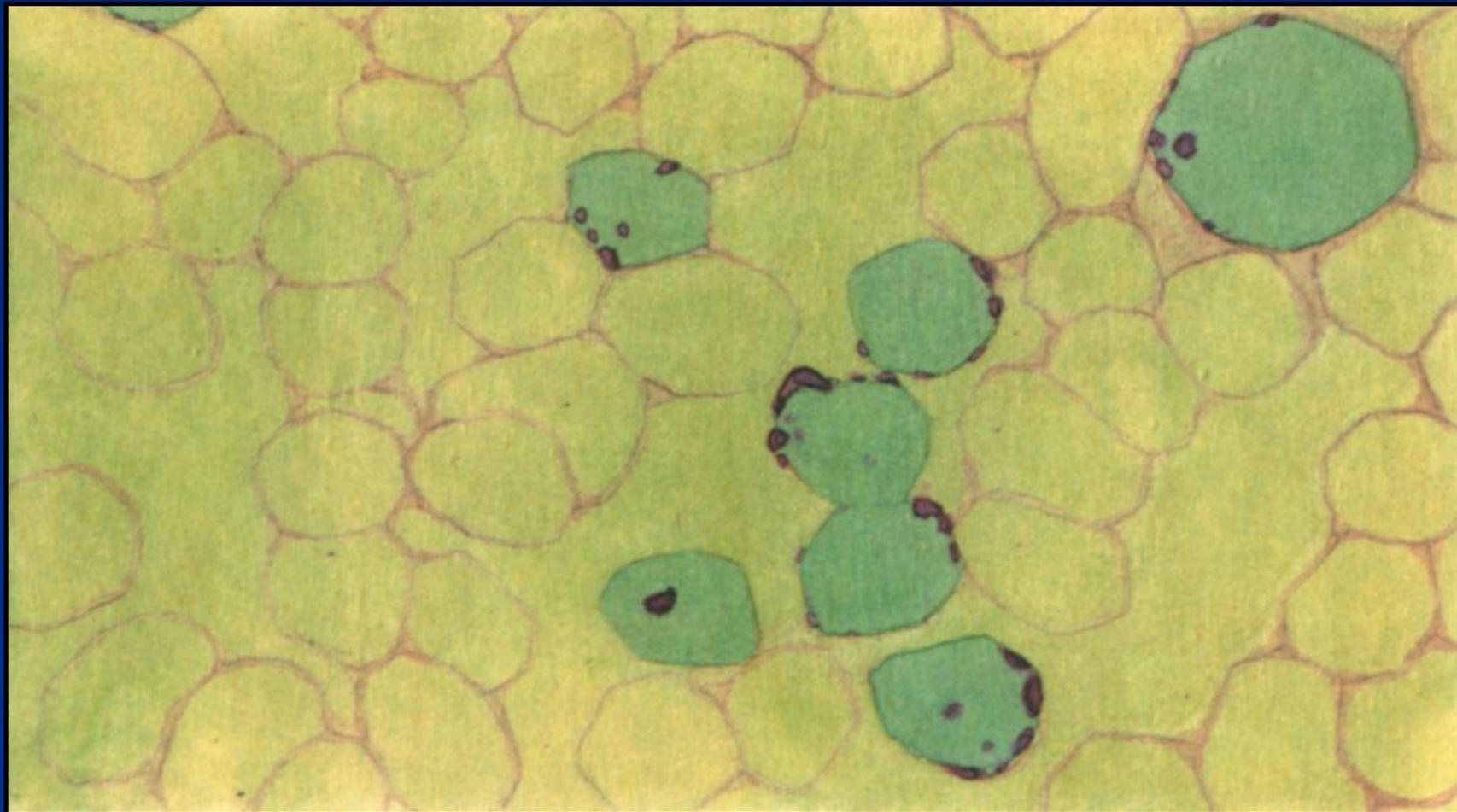
- обилие бластов: более 30% - необходимый критерий для диагноза
- угнетены эритропоэз и тромбоцитопоэз



Цитохимическое исследование бластов:

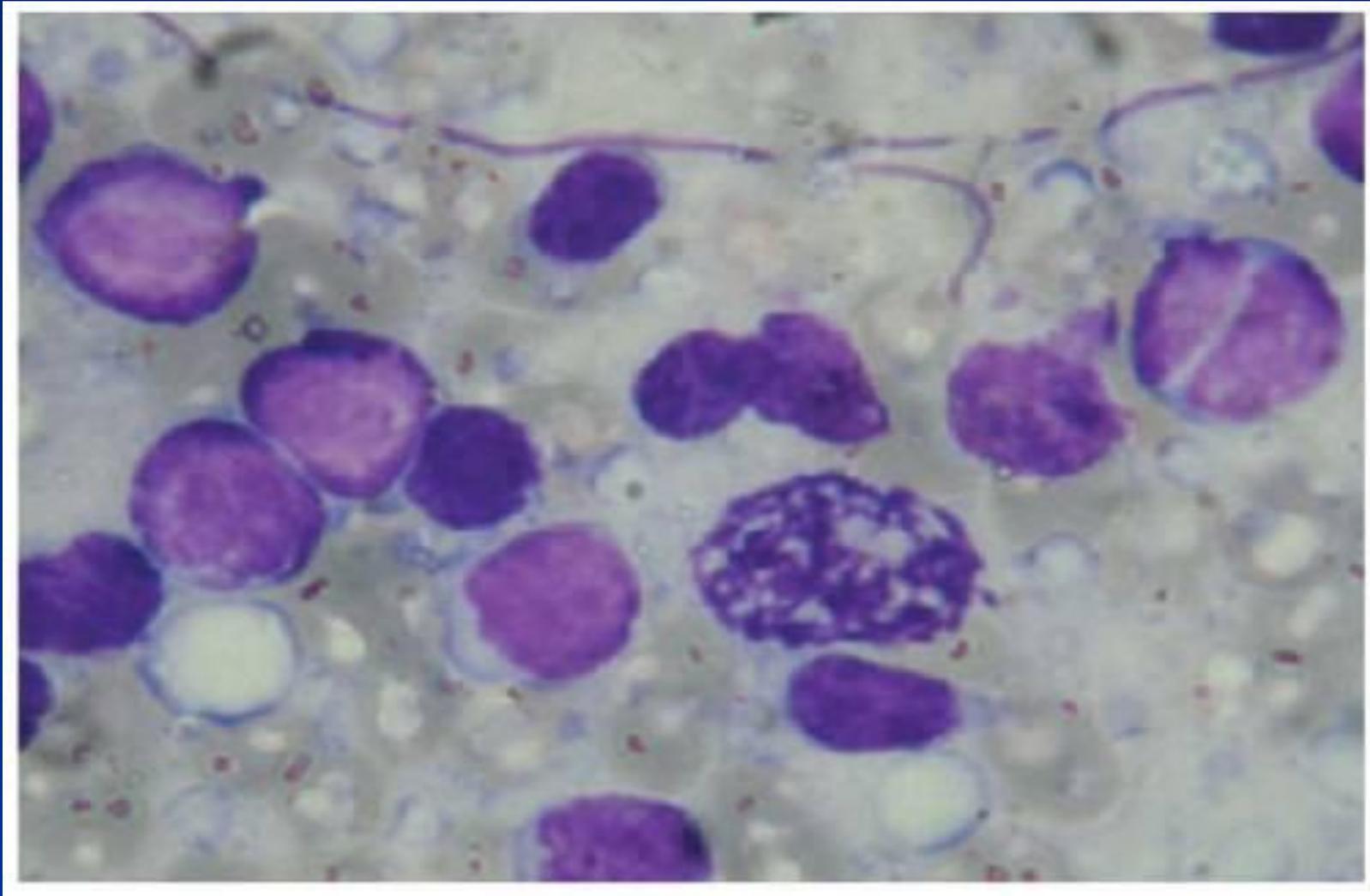
- ❖ ОЛЛ – положительная ШИК-реакция на глюкоронидазу (гликоген расположен в цитоплазме глыбками), отрицательная реакция на пероксидазу и специфическую эстеразу.
- ❖ При ОНЛЛ – положительная реакция на пероксидазу, неспецифическую эстеразу, липиды, отрицательная ШИК-реакция

ДИАГНОЗ ОЛ БЕЗ ПУНКЦИИ КОСТНОГО МОЗГА НЕПРАВОМЕРЕН



Стернальный пунктат больного ОЛЛ

СТЕРНАЛЬНЫЙ ПУНКТАТ БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕЙКОЗОМ



СТАДИЯ РЕМИССИИ ОЛ

СТАДИЯ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ

- в пунктате костного мозга бластов до 5%;
- в периферической крови – бластов нет;
- отсутствие клинических признаков лейкозной пролиферации.

СТАДИЯ ЧАСТИЧНОЙ РЕМИССИИ

- в пунктате костного мозга бластов до 20%;
- в периферической крови – бластов нет;
- нет клинических признаков лейкозной пролиферации.

КРИТЕРИИ РЕЦИДА ОЛ

- 1. В пунктате костного мозга содержание бластных клеток $> 20\%$.
- 2. Появление бластов в периферической крови
- 3. Появление клинических признаков болезни

Наличие 1 из 3-х признаков – основание для выявления рецидива. У 50% нормальный состав крови.

Необходима стерильная и люмбальная пункция (для диагностики нейролейкоза)

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВА ОЛ

- 1. Клиника может включать
- те же симптомы,
- что и при первой атаке:
 - пролиферативный
 - костно-суставной
 - геморрагический
 - Анемический
- 2. Поражение половых желез
- 2. Часто нейролейкоз - метастазирование лейкозных клеток в оболочки и вещество мозга:
 - изменение поведения (вялость, возбуждение);
 - гипертензия – головная боль, рвота, менингеальные знаки (при менингеальной форме);
 - очаговые симптомы, судороги, нарушение речи;
 - обнаружение бластных клеток в ликворе.



ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ ОЛ

Характеризуется:

- прогрессированием лейкоза на фоне приема цитостатиков;
- угнетением всех ростов кроветворения;
- нарастанием бластоза (до 80-90% в крови, 95-100% - в костном мозге);
- развитием некрозов кожи и слизистых;
- появлением лейкозных очагов во всех органах и системах;
- кровоизлияниями, кровотечениями;
- нарастающей интоксикацией с полной анорексией;
- кахексией;
- необратимыми изменениями в жизненно важных органах;
- присоединением вторичной инфекции с развитием тяжелых септических осложнений.

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

- Состоит на 2 месте после ОЛЛ, составляет 12-18%
- встречается у детей старшего возраста.
 - клинически: геморрагии, боли в костях, животе, слабость, утомляемость, снижение аппетита.
 - в дебюте часто ставятся диагнозы: апластические, анемии, геморрагические диатезы. (При ОЛЛ – лимфадениты).
 - миелограмма: миелобласты (проявляют резко положительную реакцию на пероксидазу и фосфолипиды). Могут быть промежуточные незрелые формы гранулоцитов, затушевывающие «лейкемическое зияние».
 - кровь: значительная недостаточность эритропоэза. По числу бластов лейкемическая кровь (50-90% миелобластов), сублейкемическая (3-48%), алейкемической картины не бывает.
 - тяжелое течение, прогноз хуже, чем ОЛЛ .

ГРУППА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ОЛЛ

- ◆ Возраст менее 1 года и старше 10 лет
- ◆ Начальное количество лейкоцитов > 50000 клеток в куб.мм.
- ◆ Мужской пол
- ◆ Выраженная гепатоспленомегалия и поражение средостения
- ◆ Иммунофенотип: Т-клеточный и зрелый В-клеточный лейкоз

для групп неблагоприятного прогноза показано проведение более агрессивных видов терапии лейкоза

Прогностические факторы не определяют летальность.
Любой лейкоз смертельный

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ПРОВОДИТСЯ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ОТДЕЛЕНИИ

ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ:

- Химиотерапия (основной метод лечения);
- Иммунотерапия (введение иммуноглобулина лейкозных антител, иммунных лимфоцитов);
- Лучевая терапия;
- Трансплантация костного мозга
- Посиндромная терапия (борьба с гипертермией, геморрагическим синдромом, сердечно-сосудистой недостаточностью и др.)
- Активная антибиотикотерапия
- Строгое соблюдение оптимального гигиенического и противоэпидемического режима



ХИМИОТЕРАПИЯ

БЕЗ ХИМИОТЕРАПИИ ИЗЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО ЛЕЙКОЗОМ НЕВОЗМОЖНО

Главная направленность современной терапии ОЛ – максимальное уничтожение лейкозных клеток, в результате чего наступает ремиссия, а при лечении по современным протоколами – выздоровление.

Наиболее эффективна – полихимиотерапия: комплексное применение цитостатиков, действующих избирательно на лейкозные клетки. С 1990 г. применяется современная программная полихимиотерапия на основе модифицированных протоколов.

При ОЛЛ эффективен модифицированный протокол, разработанный педиатрами-гематологами Германии – ВFM (90).

ЭТАПЫ ТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛУ VFM

- ◆ Индукция ремиссии (достижение ремиссии);
- ◆ Консолидация ремиссии (закрепляющая терапия);
- ◆ Ранняя интенсификация;
- ◆ Краниальное облучение;
- ◆ Поддерживающая терапия

Лечение следует начинать:

- при обнаружении в миелограмме бластных клеток не менее 30%.
- при наличии др. дополнительных симптомов лейкоза.

При сомнениях в диагнозе терапию не проводить, повторить пункцию костного мозга через 3-4 мес.

Общая продолжительность лечения – 2,5 года

I ЭТАП - ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Протокол 1

I фаза:

- **преднизолон** 60 мг/м² внутрь: 1 - 28 день, затем снижение дозы каждые 3 дня;
- **винкристин** 1,5 мг/кг и **рубомидин** 30 мг/м² в/в: 8, 15, 22 и 29 дни.
- **L-аспарагиназа** 10000 Ед/м² в/в: 8, 15, 18, 21, 24, 27, 30 и 33 дни.
- **метотрексат эндолюмбально** для профилактики нейрорлейкоза;

II фаза:

Условие начала – полная ремиссия в костном мозге.

- **циклофосфан** 1000 мг/м²: 36 и 64 дни;
- **6-меркаптопурин** 60 мг/м²: 36-63 дни;
- **цитозар** 75 мг/м² в/в: 38-41 дни, 45-48, 52-55, 59–62;
- **метотрексат эндолюмбально**.

II ЭТАП - КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ

Протокол М

Начинается через 2 недели после завершения индукции при условии полной ремиссии лейкоза

- **6-меркаптопурин** 25 мг/м²: 8 недель;
- **метотрексат** 1г/м²: 8, 22, 36 и 50 дни от начала протокола М;
- **лейковорин** 15 мг/м²: 42, 48 и 54 дни
- **метотрексат** эндолюмбально.

III ЭТАП – РАННЯЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ

Протокол II

Начинается через 2 недели после протокола М

- **циклофосфан** 1000 мг/м²: 36 день;
- **6-тиогуанин** 60 мг/м²: 36 - 49 дни;
- **цитозар** 75 мг/м²: 38 - 42 дни, 45 - 48;
- **метотрексат** эндолюмбально.

КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

Проводится при хорошем самочувствии.
Облучение головы начинается с 38 дня протокола II.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Проводится в течение 2 лет

- 6-меркаптопурин 50 мг/м²внутри ежедневно;
- метотрексат 20 мг/м² внутри 1 раз в неделю

ВЕРОЯТНОСТЬ ИЗЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОЛЛ
НИЗКОГО РИСКА – 85-90%, СТАНДАРТНОГО
РИСКА – 65-80%, ВЫСОКОГО РИСКА – 60-65%.

**Лечение в специализированной
гематологической клинике Германии
Стоимость лечения 120 000 евро (только
трансплантация костного мозга) 300 000 евро
(достижение ремиссии с последующей
пересадкой костного мозга)**



ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ОЛ

- ◆ Стол №5 по Певзнеру
- ◆ Назначается комплекс витаминов, гепатопротекторы
- ◆ Исключают инсоляцию, светолечение, воздействие токов высокой частоты
- ◆ При удовлетворительном самочувствии возможны занятия в школе с 1 дополнительным отдыхом в неделю, освобождение от уроков труда, физкультуры, экзаменов
- ◆ Осмотр педиатра 1 раз в месяц
- ◆ Осмотр гематолога 2-3 раза в месяц
- ◆ ЛОР-врач и стоматолог 2 раза в год;
- ◆ Окулист 1 раз в 3 месяца
- ◆ Невропатолог по показаниям

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ◆ **Общий анализ крови 2-3 раза в месяц**
- ◆ **Общий анализ мочи 1 раз в 3-6 месяцев**
- ◆ **Стернальная и люмбальная пункция 1 раз в 3-4 месяца**
- ◆ **Биохимия крови (билирубин, трансаминазы, остаточный азот) 2 раза в год**

