

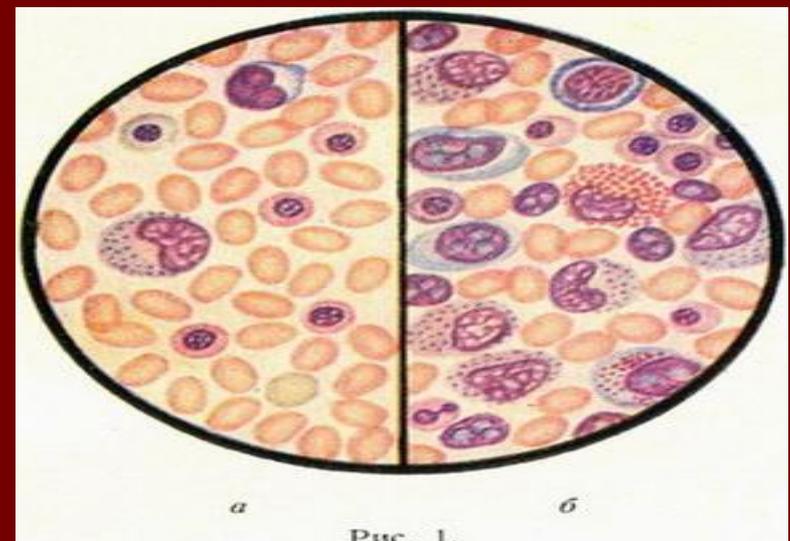
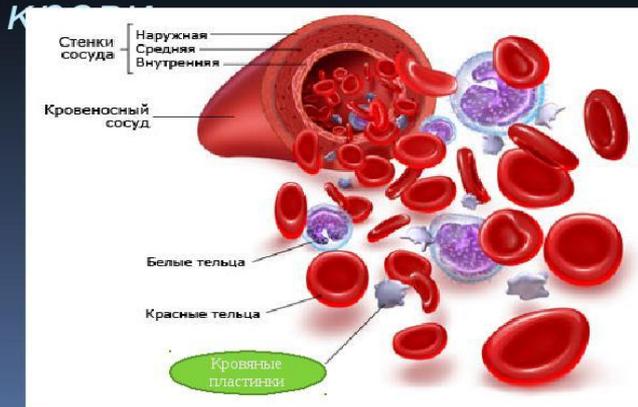
Кроветворение у детей. Методы диагностики заболеваний органов кроветворения.

■ Анемии у детей.

Геморрагические диатезы.

Лейкозы у детей.

Форменные элементы



Кроветворение

- Процесс возникновения и последующего образования форменных элементов крови.
 - В систему крови включаются органы кроветворения и кроверазрушения (красный костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы, другие лимфоидные образования, периферическая кровь, нейрогуморальные и физико-химические регуляторные факторы).
- Орган кроветворения у детей костный мозг.

Этапы кроветворения у плода

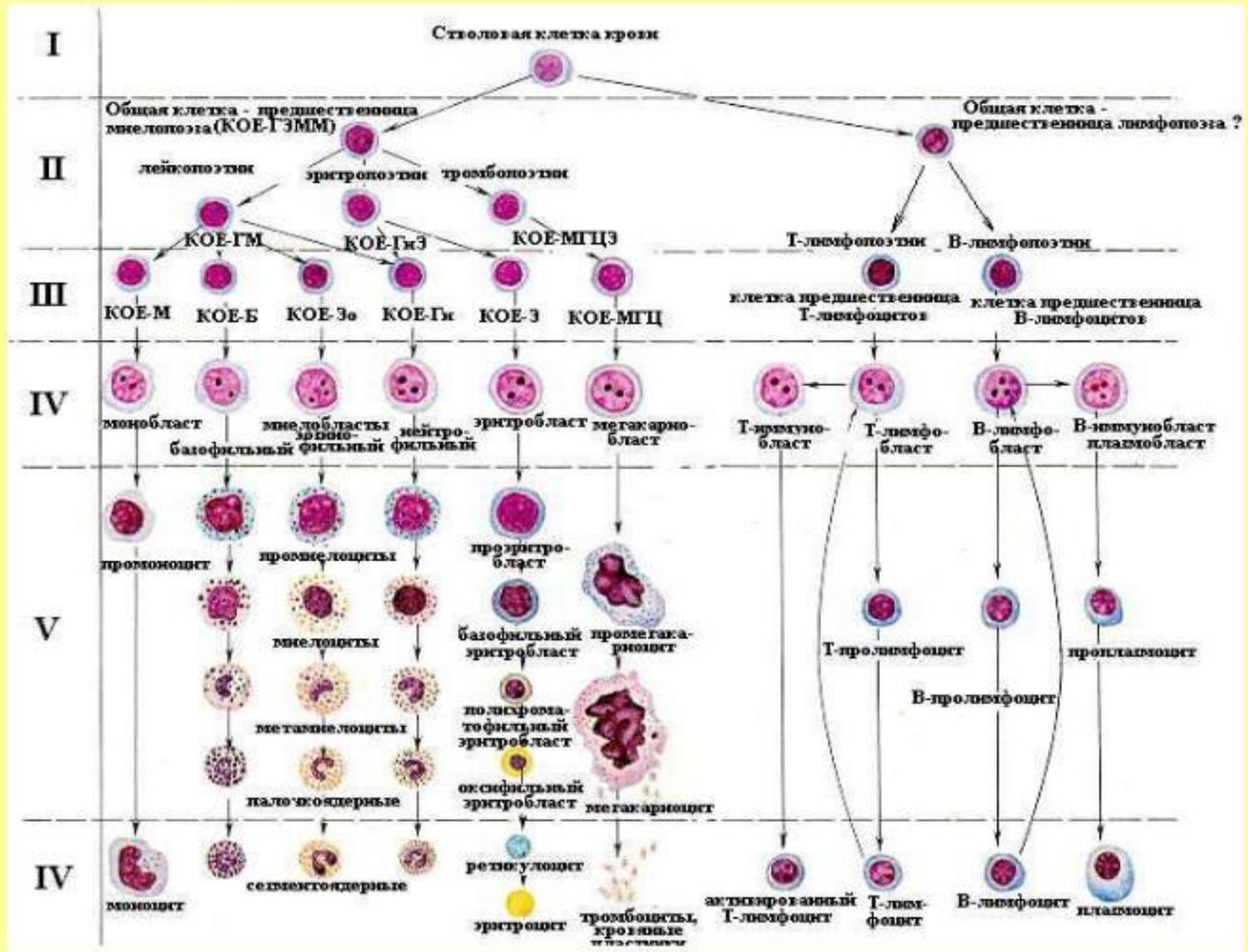
- 1 этап- мегалобластический с конца 2-ой недели в течении 3-4 недели в стенке желточного мешка функционируют очаги кроветворения- кровяные островки которые содержат мегалобласты. Мегалобласты относятся к эритроидному ряду – это первичные эритробласты. Клетки крупные, отсюда и название этапа - мегалобластический.
- 2 этап I - гепатолиенальное кроветворение, начинается во 2-ом месяце внутриутробного развития. На этом этапе центром кроветворения становится печень. В печени и селезенке образуют очаги кроветворения в которых образуются вторичные эритробласты - нормобласты (эритроидные клетки диаметром 6-8 мкм), помимо нормобластов формируются гранулоциты, Т- и В-лимфоциты.
- 3 этап- костномозговой начинается с 4-5 месяца внутриутробного развития ребенка.
- Центром кроветворения становятся красный костный мозг

Гемоглобин

- Соответственно 3 этапам кроветворения различаются 3 типа гемоглобина
- Эмбриональный
- Фетальный
- Гемоглобин взрослого
- При рождении от 45 до 90 % фетальный Hb
- Типы Hb отличаются по аминокислотному составу

Современная теория крововетворения

- В основу положена молекулярно-генетическая теория, согласно которой молекулярную основу системы кроветворения составляет геном единой стволовой кроветворной клетки
- Различают 6 классов клеток крови
- **1 класс** полипотентных клеток-предшественников.
- **2 класс** представляют клетки предшественники миелопоэза и лимфопоэза.
- **3 класс** – поэтинчувствительные клетки, среди которых доля пролиферирующих составляет 60-100%,
- Эритропоэтинчувствительные клетки формируют эритроидный росток, лейкопоэтинчувствительные – ряд гранулоцитов и моноцитов, тромбопоэтинчувствительные клетки – ряд, образующий тромбоциты.
- **4 класс**-морфологически распознаваемые клетки Подавляющее большинство их находится в стадии пролиферации.
- Это клетки-бласты: плазмобласт, лимфобласт, монобласт, миелобласт, эритробласт, мегакариобласт.
- **5 класс** : созревающие связаны с конкретными рядами кроветворения проплазмоцит, пролимфоцит Т, пролимфоцит В, промоноцит; далее базофильные, нейтрофильные и эозинофильные промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные. Следующий ряд: пронормоцит, нормоцит (базофильный, полихроматофильный и оксифильный), ретикулоцит. И последний ряд – промегакариоцит, мегакариоцит.
- **6 класс** зрелых клеток крови: плазмоциты, лимфоциты (Т и В), моноциты, сегментоядерные базофилы, нейтрофилы и эозинофилы, эритроциты, тромбоциты.
- Из моноцита образуется класс клеток макрофагов (гистиоцит соединительной ткани, купферовы клетки печени, альвеолярный макрофаг, макрофаг селезенки, макрофаг костного мозга, макрофаг лимфатического узла, перитонеальный макрофаг, плевральный макрофаг, остеокласт, клетки микроглии нервной системы).



Функции крови

Транспортная – перенос различных веществ: кислорода, углекислого газа, питательных веществ, гормонов, медиаторов, электролитов, ферментов и др.

Дыхательная (разновидность транспортной функции) – перенос кислорода от легких к тканям организма, углекислого газа – от клеток к легким.

Трофическая (разновидность транспортной функции) – перенос основных питательных веществ от органов пищеварения к тканям организма.

Экскреторная (разновидность транспортной функции) транспорт конечных продуктов обмена веществ (мочевины, мочевой кислоты и др.), избытка воды, органических и минеральных веществ к органам их выделения (почки, потовые железы, легкие, кишечник).

Функции крови

- **Терморегуляторная** – перенос тепла от более нагретых органов к менее нагретым.
- **Защитная** – осуществление неспецифического и специфического иммунитета; **свертывание крови** предохраняет от кровопотери при травмах.
- **Регуляторная (гуморальная)** – доставка гормонов, пептидов, ионов и других физиологически активных веществ от мест их синтеза к клеткам организма, что позволяет осуществлять регуляцию многих физиологических функций.
- **Гомеостатическая** – поддержание постоянства внутренней среды организма (кисотно-основного равновесия, водно-электролитного баланса и др.).

Кровь новорожденного ребенка

- *Сразу же после рождения* красная кровь новорожденных характеризуется повышенным содержанием гемоглобина и большим количеством эритроцитов за счет плацентарной трансфузии и гемоконцентрации.
- Содержание гемоглобина равно 210 г/л (колебания 180–240 г/л)
- Содержание эритроцитов $6 \times 10^{12}/л$ (колебания $7,2 \times 10^{12}/л$ – $5,38 \times 10^{12}/л$).

Кровь новорожденного ребенка

эритроциты

- Анизоцитоз, отмечается в течение 5–7 дней,
- Макроцитоз, т.е. несколько больший в первые дни жизни диаметр эритроцитов, чем в более позднем возрасте.
- Много молодых, еще не совсем зрелых, форм эритроцитов, указывающих на активно протекающие процессы эритропоэза.
- Количество ретикулоцитов – предшественников эритроцитов – колеблется от 0,8–1,3 до 4,2%..
- В крови новорожденных как вполне нормальное явление встречаются ядросодержащие формы эритроцитов, чаще нормоциты и эритробласты.

Эритроциты

- С конца 1-х, начала 2-х суток жизни происходит снижение содержания гемоглобина (наибольшее – к 10-му дню жизни), эритроцитов (к 5–7-му дню).
- Это обусловлено
- Снижением выработки эритропоэтинов, благодаря чему в значительной степени подавляется эритропоэз
- Быстрым увеличением массы и длины тела.
- Фетальный Hb в эритроцитах определяет укороченную длительность жизни и склонность к гемолизу
- Меньшее содержание ненасыщенных жирных кислот в мембране эритроцитов
- Дефицит токоферола на фоне увеличения активности перекисного окисления.
- Длительность жизни эритроцитов у новорожденных в первые дни жизни составляет 12 дней, что в 5–6 раз меньше средненормальной длительности жизни эритроцитов у детей старше года и взрослых.

Эритроциты

- С первых же часов после рождения начинается распад эритроцитов, что клинически обуславливает появление физиологической желтухи.



Эритроциты

- Минимальная резистентность (осмотическая стойкость) эритроцитов несколько ниже, т. е. гемолиз наступает при больших концентрациях NaCl - 0,48 - 0,52%, а максимальная - выше-0,24-0,3% NaCl.

Кровь новорожденного ребенка

- Лейкоциты находятся в широких пределах
- $10 \times 10^9/\text{л}$ - $30 \times 10^9/\text{л}$.
- В течение первых часов жизни число их несколько увеличивается, а затем падает и со второй недели жизни держится в пределах $10 \times 10^9/\text{л}$ - $12 \times 10^9/\text{л}$.
- Нейтрофилы составляют 60–70% всех клеток белой крови.
- Лейкоцитарная формула сдвинута влево за счет большого содержания палочкоядерных, и в меньшей степени – метамиелоцитов (юных). Могут обнаруживаться и единичные миелоциты.

Кровь новорожденного ребенка

Лейкоцитарная формула у детей

- К 5-му дню жизни содержание нейтрофилов снижается, а количество лимфоцитов увеличивается
- 5-й день-первый перекрест в лейкоцитарной формуле (40–45 % в формуле белой крови нейтрофилов и лимфоцитов).
- Постепенно исчезает сдвиг формулы влево. При этом из крови полностью исчезают миелоциты, снижается число метамиелоцитов до 1% и палочкоядерных – до 3%.
- В дальнейшем содержание лимфоцитов нарастает (до 55–70 %) на фоне снижения количества нейтрофилов (приблизительно 30%).
- У детей раннего возраста в лейкоформуле преобладают лимфоциты-что определяется процессами образования новых клонов лимфоцитов в костном мозге и интенсивными процессами дифференцировки лимфоцитов в тимусе.

Лейкоцитарная формула у детей

- После 3 лет вновь увеличивается число нейтрофилов, а количество лимфоцитов постепенно снижается
- В возрасте 4–5 лет вновь происходит второй перекрест в лейкоцитарной формуле, когда число нейтрофилов и лимфоцитов вновь сравнивается.
- С 12 лет лейкоцитарная формула уже мало чем отличается от таковой взрослого человека.

ПЕРВЫЙ И ВТОРОЙ ПЕРЕКРЕСТ КРИВЫХ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ И ЛИМФОЦИТОВ



Семиотика поражений

Лейкоцитоз у детей

- Лейкоцитоз подразделяется на две основные формы:
- физиологический лейкоцитоз – проявляется у здоровых детей
- После обильного приема пищи
Горячий/ холодный душ/ванна
- у девочек в пубертате -предменструальный период;
- Патологический лейкоцитоз – является проявлением какого-то заболевания.

Патологический лейкоцитоз у детей

- Воспалительные заболевания микробного происхождения (флегмона, перитонит и др.);
- воспалительные заболевания организма немикробного происхождения (ревматоидный артрит, красная волчанка и т. п.);
- инфекционные заболевания, поражающие иммунную систему (инфекционный лимфоцитоз и мононуклеоз);
- иные инфекционные заболевания (менингит, пневмония, холера, дизентерия и т.д.);
- онкология;
- обильные кровопотери;
- ожоги, покрывающие большие площади кожи;
- диабетическая кома;
- уремия;
- заболевания системы крови (например, лейкоз)

Лейкоцитоз

- Нейтрофильный тип -миелопролиферативные заболевания, острые и хронические инфекционные заболевания
- лимфоцитарный тип – возникает по причине выработки большого количества лимфоцитов (сопровождает различные хронические инфекции, а также острые инфекции, по типу коклюша)
- моноцитарный тип – некоторые бактериальные инфекции - наблюдается довольно редко);
- эозинофильный тип – при бронхиальной астме, сывороточной болезни, других аллергических состояниях, при длительном применении антибиотиков, гельминтозах
- базофильный тип – при микседеме, неспецифическом колите, лейкозах миелоидной ориентации

Лейкопения

- При инфекциях-
 - брюшной тиф
 - краснуха
 - корь
 - вирусный гепатит
- при гиперспленизме
- Заболевания крови-апластические анемии

Лейкоцитарная формула

- Среди форменных элементов особенно значительные изменения числа нейтрофилов и лимфоцитов

Показатели	Возраст					
	1 день	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	1-6 лет	7-12 лет
Гемоглобин Hb, г/л	180—240	115—175	110—140	110—135	110—140	110—145
Эритроциты RBC×10 ¹² /л	4,3—7,6	3,8—5,6	3,5—4,8	3,6—4,9	3,5—4,5	3,5—4,7
Цветовой показатель MCHC, %	0,85—1,15	0,85—1,15	0,85—1,15	0,85—1,15	0,85—1,15	0,85—1,15
Ретикулоциты RTC, %	3—51	3—15	3—15	3—15	3—12	3—12
Тромбоциты PLT×10 ⁹ /л	180—490	180—400	180—400	180—400	160—390	160—380
СОЭ ESR мм/час	2—4	4—8	4—10	4—12	4—12	4—12
Лейкоциты WBC ×10 ⁹ /л	8,5—24,5	6,5—13,8	5,5—12,5	6—12	5—12	4,5—10
Палочкоядерные, %	1—17	0,5—4	0,5—4	0,5—4	0,5—5	0,5—5
Сегментоядерные, %	45—80	15—45	15—45	15—45	25—60	35—65
Эозинофилы EOS, %	0,5—6	0,5—7	0,5—7	0,5—7	0,5—7	0,5—7
Базофилы BAS, %	0—1	0—1	0—1	0—1	0—1	0—1
Лимфоциты LYM, %	12—36	40—76	42—74	38—72	26—60	24—54
Моноциты MON, %	2—12	2—12	2—12	2—12	2—10	2—10

Нейтрофилы

- В сосудистом русле часть нейтрофилов циркулирует во взвешенном состоянии, часть располагается пристеночно.
- Нахождение нейтрофилов в периферической крови кратковременно и составляет от 2 до 30 ч.
- Затем они депонируются в капиллярной сети различных органов: в легких, печени, селезенке.
- Из капиллярной сети нейтрофилы мигрируют в ткани, где и проявляются их основные функции (**фагоцитоз, трофика, иммунологические и аллергические процессы и т.д.**).



Нейтрофилез

Гнойно-воспалительные процессы

- **Локализованные** При умеренном и выраженном нейтрофилёзе (абсцессы, аппендицит, ЛОР-инфекции, пневмония, туберкулез, ангина, острый пиелонефрит, сальпингит, и.т.д.);
- **Генерализированные.** При тяжелом нейтрофилёзе (сепсис, перитонит, тяжелые инфекции: холера, скарлатина).
- некротические процессы, обширные ожоги)
- Лейкемоидные реакции
- Лейкозы

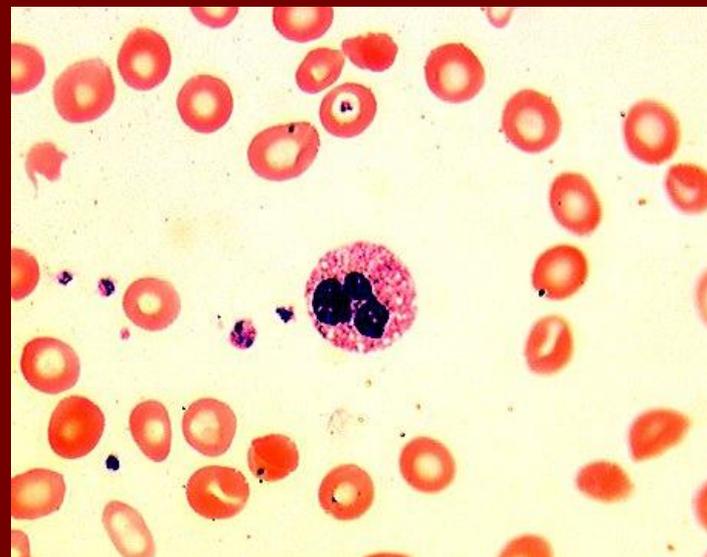
- Абсолютное значение показателя:
- **Умеренный** нейтрофилёз: до $10 \times 10^9/\text{л}$
- **Выраженный** нейтрофилёз: $10 - 20 \times 10^9/\text{л}$
- **Тяжелый** нейтрофилёз: $20 - 60 \times 10^9/\text{л}$



Рис. 2. Нейтрофилия при бактериальном менингите

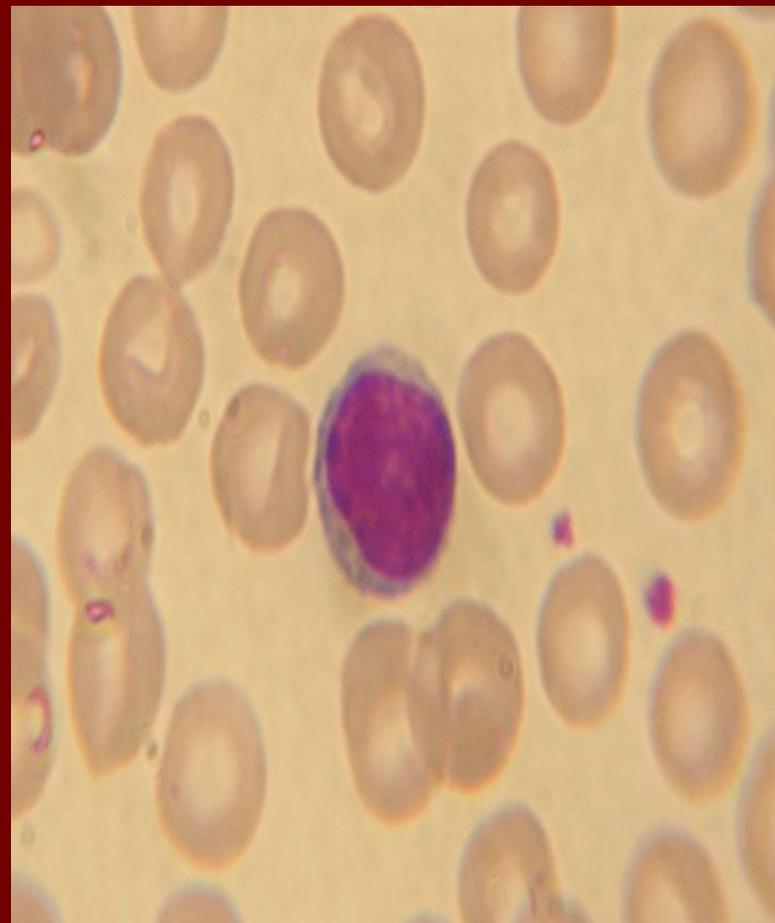
Нейтропения.

- **Тяжелые заболевания:**
 - тяжелые бактериальные заболевания (тиф, паратиф, туляремия, бруцеллез);
 - вирусные заболевания при которых в крови повышается количество лимфоцитов и моноцитов на фоне чего доля нейтрофилов падает (корь, краснуха, грипп, гепатиты);
- **По причине поражения костного мозга:**
 - побочное явление от лекарственных препаратов (иммунодепрессанты, сульфаниламидные, а также интерферон как самая частая причина низких нейтрофилов при гепатите).
 - радиационное облучение;
 - лучевая терапия;
 - химиотерапия.
- **Заболевания крови**
 - лейкозы;
 - апластическая анемия;
 - дефицит В12 и фолиевой кислоты.
 - Доброкачественная циклическая нейтропения
- **Мягкая** нейтропения: $1 - 1,5 \times 10^9/\text{л}$
- **Умеренная** нейтропения: $0,5 - 1 \times 10^9/\text{л}$
- **Тяжелая** нейтропения: $0 - 0,5 \times 10^9/\text{л}$



Лимфоциты

- Главные клетки иммунной системы, обеспечивают специфический гуморальный иммунитет (выработка антител), специфический клеточный иммунитет, а также регулируют деятельность клеток других типов.



Лимфоциты

Основные функции лимфоцитов

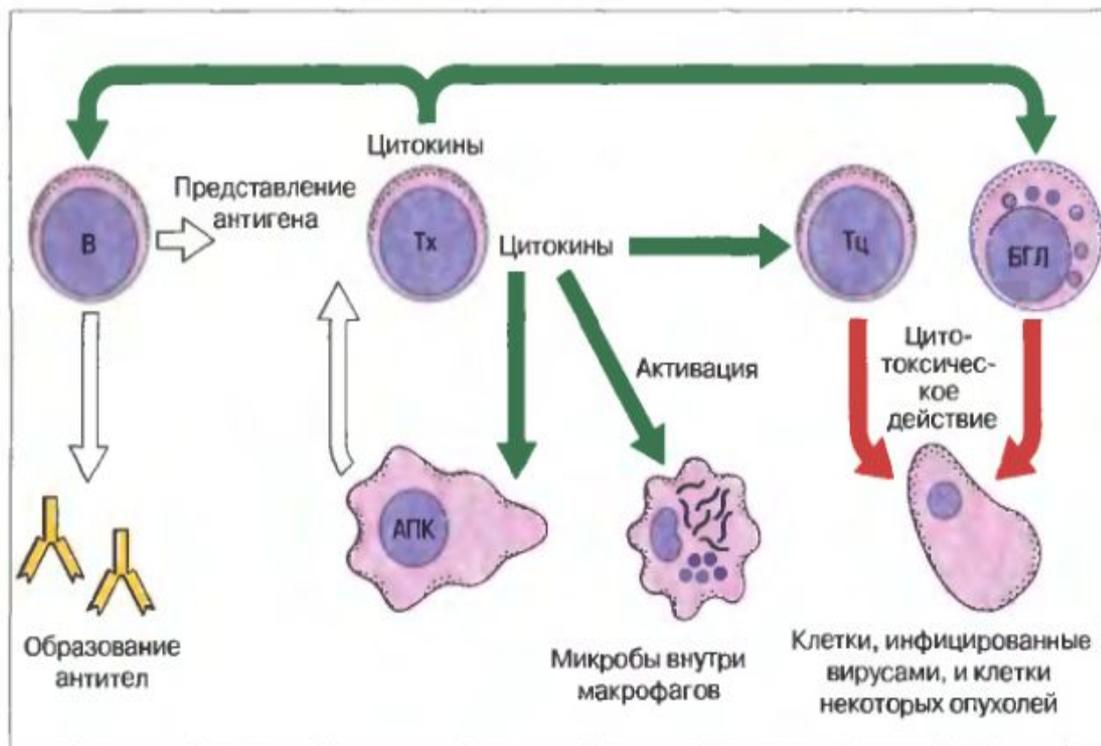
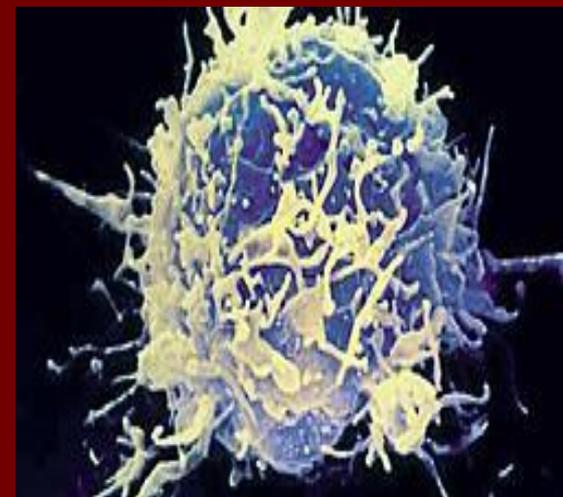
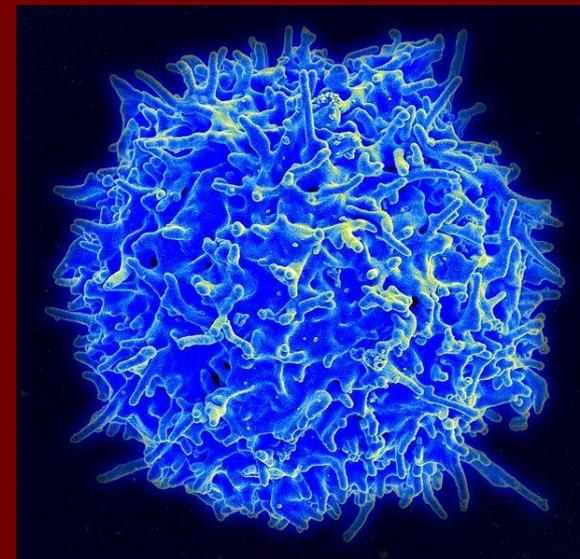


Рис. 1.6

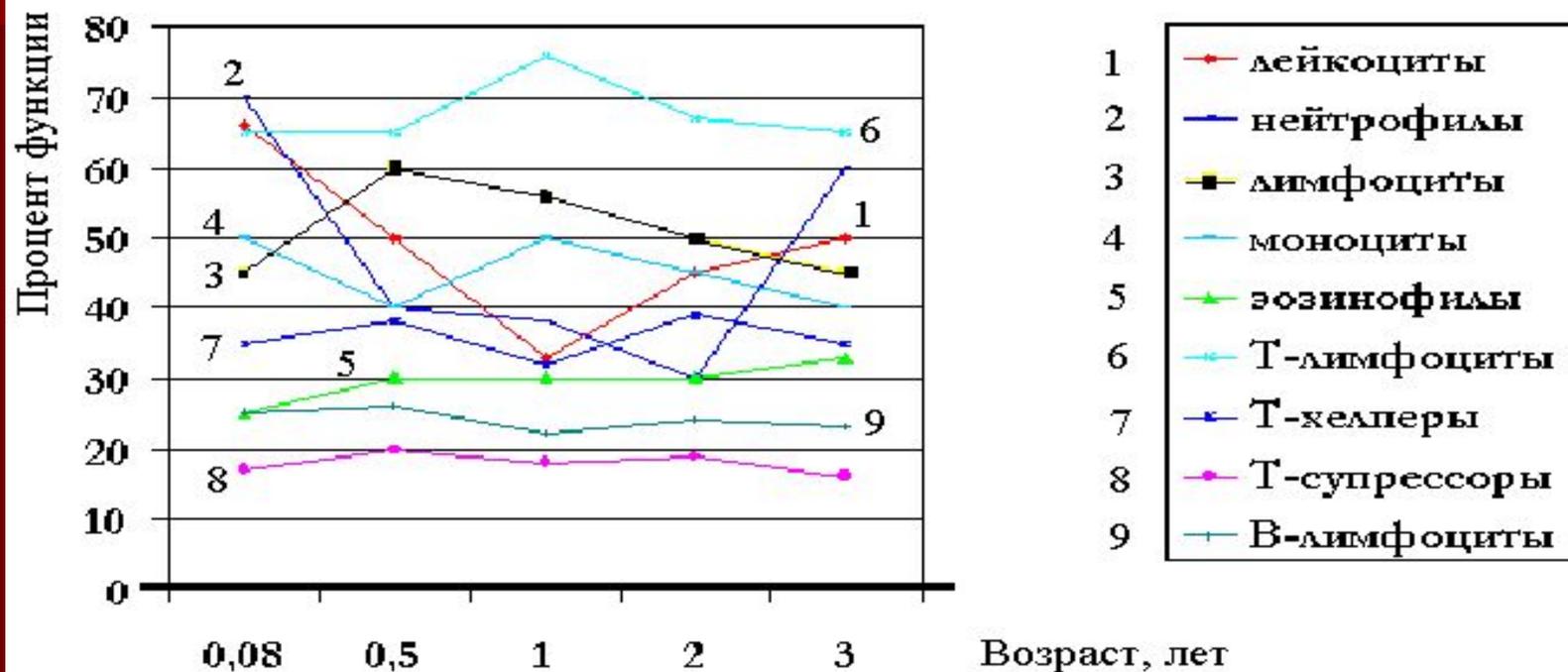
В-клетки образуют антитела, а Т-хелперные (Тх) клетки – цитокины, регулирующие иммунный ответ. В стимуляции Тх для синтеза цитокинов участвуют клетки, презентрующие антиген (АПК) и выполняющие ту же функцию В-клетки. Активированные макрофаги приобретают способность уничтожать поглощенные ими микробы. Цитотоксические Т-лимфоциты (Тц) и большие зернистые (гранулярные) лимфоциты (БГЛ) могут распознавать и уничтожать клетки-мишени самого организма.

Лимфоциты

- **Т-лимфоциты** выполняют функцию регуляции иммунитета, разрушают клетки, инфицированные вирусами или иными внутриклеточно размножающимися патогенами.
- **В-лимфоциты** распознают чужеродные структуры (антигены), вырабатывают специфические антитела (белковые молекулы, направленные против чужеродных структур).
- **НК-лимфоциты** осуществляют контроль над качеством клеток организма.
- Содержание Т-лимфоцитов в крови у детей составляет 65-80 % от общего количества лимфоцитов, В-лимфоцитов - 8-20 %, НК-лимфоцитов - 5-20 %.
- В абсолютном выражении нормы выше у детей от 5 дней до 5 лет в связи с физиологическим лимфоцитозом



Лимфоциты



Лимфоцитоз

- Инфекционные заболевания- ОРВИ, грипп, инфекционный мононуклеоз, коклюш, краснуха, корь, цитомегаловирусная инфекция, ВЭБ-инфекция, вирусный гепатит, туберкулез.
- Неинфекционной природы
- Гематологические заболевания-лимфолейкоз, лимфосаркома
- Болезни лимфатической системы- неходжкинские лимфомы.
- Лимфатико-гипопластический диатез

Лимфоцитоз

- Относительный
- из-за уменьшения содержания в крови других лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов),
- Ревматические заболевания;
- Тиреотоксикоз;
- Аддисонова болезнь
- Брюшной тиф
- Авитаминоз
- Дистрофия

Лимфопения

- Чаще является относительной.
- Тяжелые нейтрофильные лейкоцитозы, например, при крупозной пневмонии, сепсисе и т. д.
- При острых инфекционных заболеваниях начинающееся повышение количества лимфоцитов наряду с появлением эозинофилов является благоприятным признаком, предвещающим выздоровление.
- **Абсолютная лимфопения,**
- при тяжелых острых инфекционных заболеваниях, особенно при остром сепсисе, протекающем с лейкопенией
- при кори,
- обширной деструкции лимфоидной ткани (саркома, рак, туберкулез лимфатических узлов)

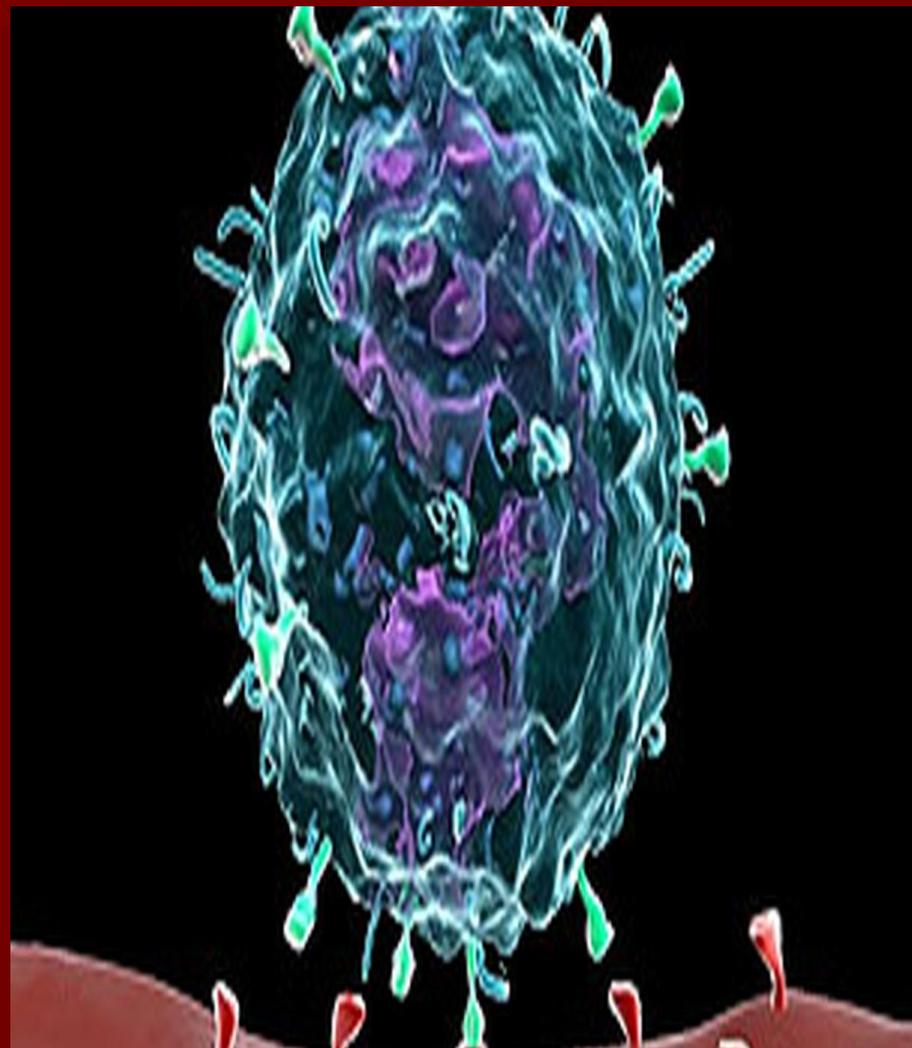
МОНОЦИТЫ

- Моноциты находятся в крови 2-3 дня, затем они выходят в окружающие ткани, где, достигнув зрелости, превращаются в тканевые макрофаги
- Презентация антигена
- Фагоцитоз
- Моноциты синтезируют отдельные компоненты системы комплемента. Продукция цитокинов (интерлейкин (ИЛ-1), фактор некроза опухолей (ФНО), интерферон, тем самым осуществляя противоопухолевый, противовирусный, противомикробный и противопаразитарный иммунитет; участвуют в регуляции гемопоэза.
- Моноциты продуцируют факторы, усиливающие свертывание крови (тромбоксаны, тромбопластины)



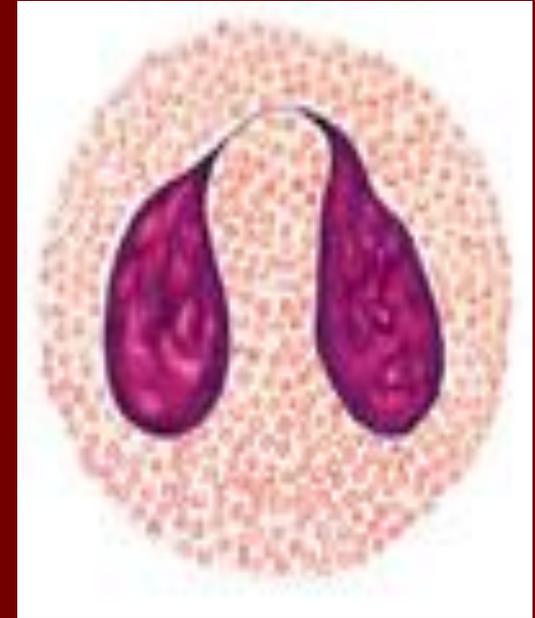
МОНОЦИТЫ

- Моноцитоз характерен для инфекционного мононуклеоза, вирусных заболеваний.
- Моноцитопения встречается при тяжелых септических и инфекционных заболеваниях, лейкозах.



Эозинофил

- Эозинофилия-наблюдается при бронхиальной астме, сывороточной болезни, других аллергических состояниях, при длительном применении антибиотиков, гельминтозах.
- Эозинопения возможна при острых инфекционных заболеваниях (брюшной тиф, корь, сепсис) и имеет неблагоприятное



Система свертывания

- Формируется во внутриутробном периоде развития, причем некоторые факторы этой системы к рождению ребенка не достигают той степени зрелости, которые свойственны взрослому человеку.

Процесс свертывания крови

- 3 основных механизма
- -сосудистый, -плазменный тромбоцитарный



Сосудистое звено гемостаза

- Морфологически в основном заканчивает свое развитие к рождению ребенка.
- Особенности
- Недостаточность аргирофильного каркаса сосудов вследствие чего наблюдается повышенная ломкость и проницаемость капилляров, а также снижение сократительной функции прекапилляров.
- Уже к концу периода новорожденности механическая резистентность сосудов достигает показателей, свойственных детям старшего возраста и взрослым

Плазменное звено гемостаза

- Содержание в крови проакцеллерина (V фактор), антигемофильного глобулина А (VIII фактор), фибринстабилизирующего фактора (XIII) к рождению ребенка не отличается от уровня, свойственного взрослым.
- В то же время активность витамин К–зависимых факторов в первые часы и дни жизни относительно низкая.
- Это касается протромбина (II фактор)
- проконвертина (VII фактор)
- антигемофильного глобулина В (IX фактор)
- фактора Стюарта–Прауэра (X фактор) и
- факторов контакта (XI и XII факторы).
- Особенно низкая активность этих факторов наблюдается на 3-й день жизни. Затем их активность начинает возрастать, что объясняется как достаточным поступлением в организм витамина К, так и созреванием белковосинтетической функции гепатоцитов.

Основные показатели гемостаза

- У детей практически не отличаются от показателей взрослых (время свертывания крови, длительность кровотечения, время рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину).

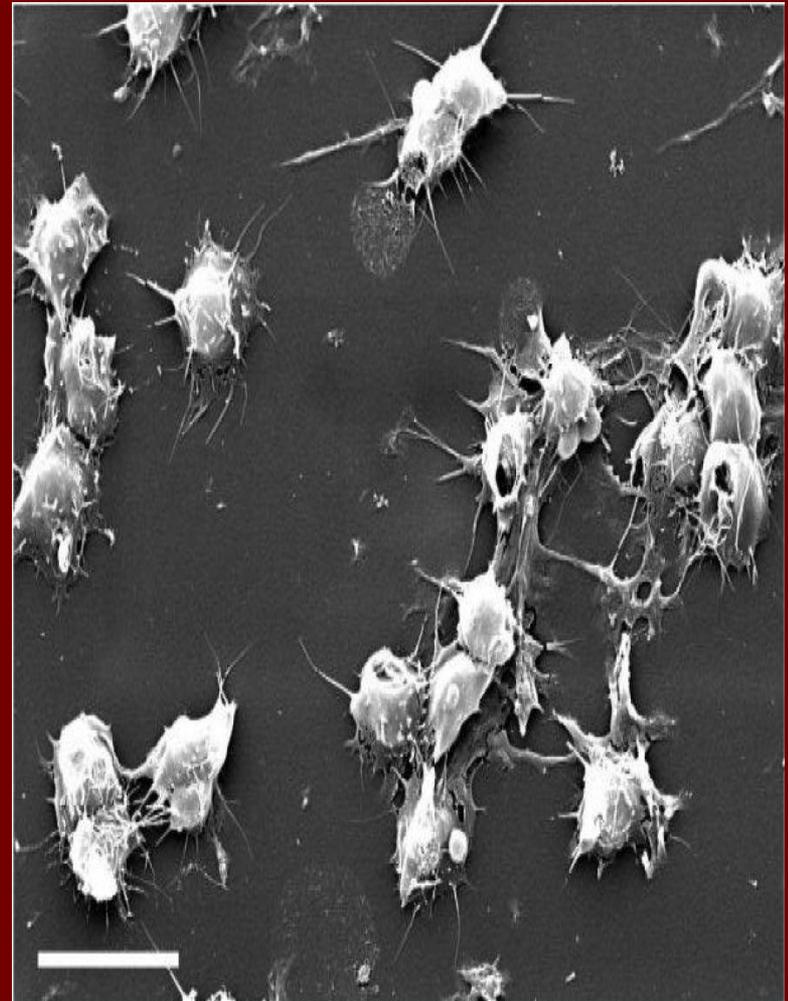
Протромбиновые индекс и время у новорожденных снижены и замедлены

ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

- ◆ Гемостатическая (адгезия и агрегация, ведущие к образованию тромба в сосудах микроциркуляции)
- ◆ Ангиотрофическая (влияют на структуру и состояние сосудов микроциркуляторного русла, питают эндотелиальные клетки капилляров)
- ◆ Регуляция сосудистого тонуса (выделение вазоконстрикторов: серотонин в гранулах тромбоцитов и др.)
- ◆ Источник тромбоцитарных факторов свертывания крови
- ◆ Источник тромбоксана A_2 , вызывающего агрегацию тромбоцитов и спазм кровеносных сосудов
- ◆ Инициирование репаративных процессов

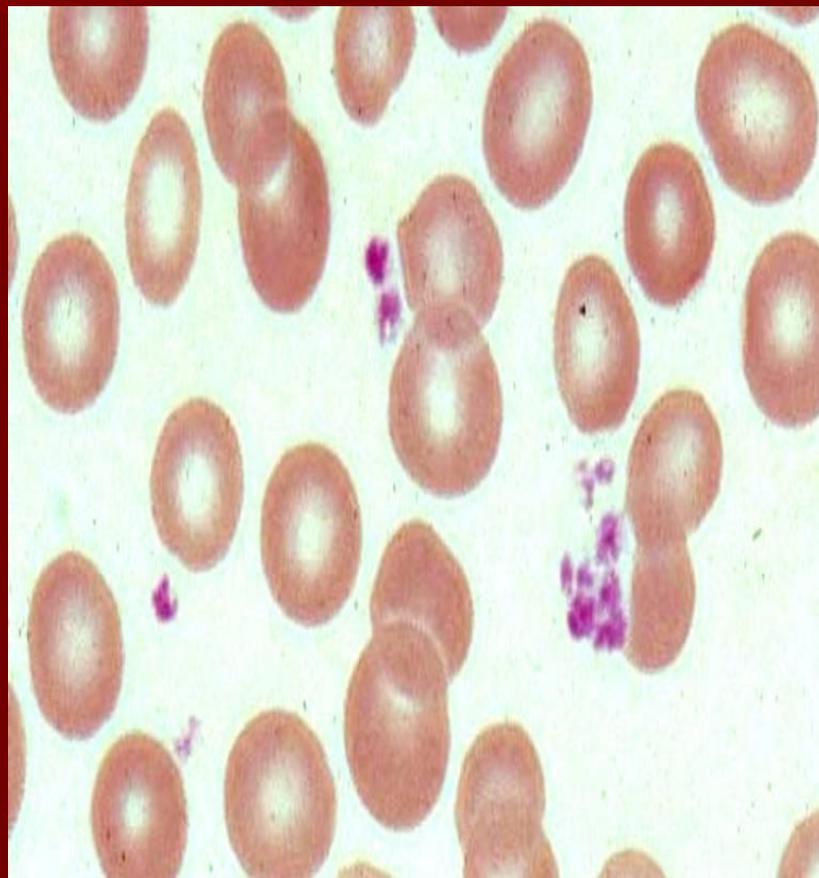
Тромбоциты

- Количество *тромбоцитов* к рождению практически не отличается от такового у взрослых, колеблется от $150 \times 10^9/\text{л}$ до $300 \times 10^9/\text{л}$.
- Продолжительность жизни тромбоцитов равна 8–11 дням.



Тромбоциты

Функциональная активность (способность к агрегации под влиянием аденозиндифосфата и коллагена) снижена у детей периода новорожденности, что объясняется особенностями метаболизма кровяных пластинок в этот период



Снижение активности некоторых показателей системы гомеостаза

- Явление физиологическое, предохраняет новорожденных от тромбозов, которые могут возникнуть в результате повреждения тканей во время родов и попадания в кровь тканевого тромбопластина.

Противосвертывающая система

- У детей изучена недостаточно.
- У новорожденного имеется высокий уровень гепарина, сохраняющийся в течение первых 10 дней жизни.
- Активность тканевого и плазменного антитромбопластинов, антитромбина III, антиактиваторов XI и X факторов, антитромбиновая активность снижены.
- Фибринолитическая активность крови сразу после рождения увеличена, она снижается до уровня взрослых в течение нескольких дней.

Тесты для оценки системы гомеостаза

- Количество тромбоцитов
- Время кровотечения
- Протромбиновое время
- Активированное частичное тромбопластиновое время
- Определение уровня фибриногена.
- Время рекальцификации плазмы
- D-димер
- Адгезия тромбоцитов
- Агрегация тромбоцитов (в т.ч. с ристомицином, АДФ, коллагеном и адреналином).
- Определение активности факторов VIII или IX и других факторов свертывания крови
- Определение ингибиторов факторов свертывания крови
- Время лизиса эуглобулинового сгустка.
- Проведение проб с дефицитными плазмами

Пункционная биопсия костного мозга и оценка миелограммы

- Выполняется для точной диагностики многих патологических процессов, нарушающих течение гемопоэза. Является исследованием первой линии при цитопенических состояниях, подозрении на лейкоз и другие опухоли системы крови.

Миелограмма

- Миелограмма отражает как качественный, так и количественный состав всех ростков кроветворения.
морфологические признаки патологически измененных клеток (размер, форма клеток и ядер, соотношение ядра и цитоплазмы, характер хроматина, наличие нуклеол, цвет и зернистость цитоплазмы и т. п.).
- Дополнительную информацию для оценки костномозгового кроветворения получают при расчете следующих индексов: лейкоэритробластическое соотношение (Л/Э), индекс созревания нейтрофилов (ИСН), индекс созревания эритрокариоцитов (ИСЭ)

Показатель	Нормальные значения
Миелокариоциты	50,0–250,0 × 10 ⁹ /л
Мегакариоциты	0,023–0,103 × 10 ⁹ /л
Соотношение лейкоциты/эритроциты	4 : 1
Индекс созревания нейтрофилов	0,6–0,8
Индекс созревания эритробластов	0,8–0,9
Бласты	0,1–1,1%
Миелобласты	0,2–1,7%
Промиелоциты	0,5–8,0%
Нейтрофильные миелоциты	4,5–16,0%
Нейтрофильные метамиелоциты	9,0–21,6%
Нейтрофильные палочкоядерные	14,0–33,0%
Нейтрофильные сегментоядерные	13,0–27,0%
Эозинофильные миелоциты	0,5–4,0%
Эозинофильные метамиелоциты	0,3–0,4%
Эозинофильные палочкоядерные	0,5–3,2%
Эозинофильные сегментоядерные	1,0–3,8%
Базофильные миелоциты	0–1,5%
Базофильные сегментоядерные	0–0,25%
Лимфоциты	1,2–11,5%
Моноциты	0,25–2,0%
Плазматические клетки	0,1–1,0%
Ретикулярные клетки	0,1–1,0%
Эритробласты (базофильные, полихроматофильные, оксифильные)	16,0–26,5%
Раковые клетки (промегалобласты, мегалобласты базофильные, полихроматофильные, оксифильные)	0%

Миелограмма

- Для более точной идентификации бластов проводят цитохимические и иммунофенотипические исследования.
- По степени активности определенного фермента диагностические выводы о принадлежности клеток к тому или иному ростку.
- Это необходимо для уточнения вариантов острых лейкозов
- Проводится 5 основных цитохимических реакций:
- окрашивание на миелопероксидазу, липиды, гликоген, реакция для определения активности неспецифической эстеразы и блок с фторидом натрия при окрашивании на неспецифическую эстеразу, на кислую фосфатазу.

Миелограмма

- С помощью цитохимических реакций определяют линейную направленность лейкоза.
- При острых миелобластных лейкозах активность миелопероксидазы в опухолевых клетках варьирует от слабой до выраженной в зависимости от степени дифференцировки бластов. При остром промиелоцитарном лейкозе (М3 по ФАБ-классификации) миелопероксидаза выявляется практически в 100% бластных клеток.
- При острых монобластных лейкозах реакция на миелопероксидазу в опухолевых клетках слабая, при острых лимфобластных лейкозах — отрицательная.
-

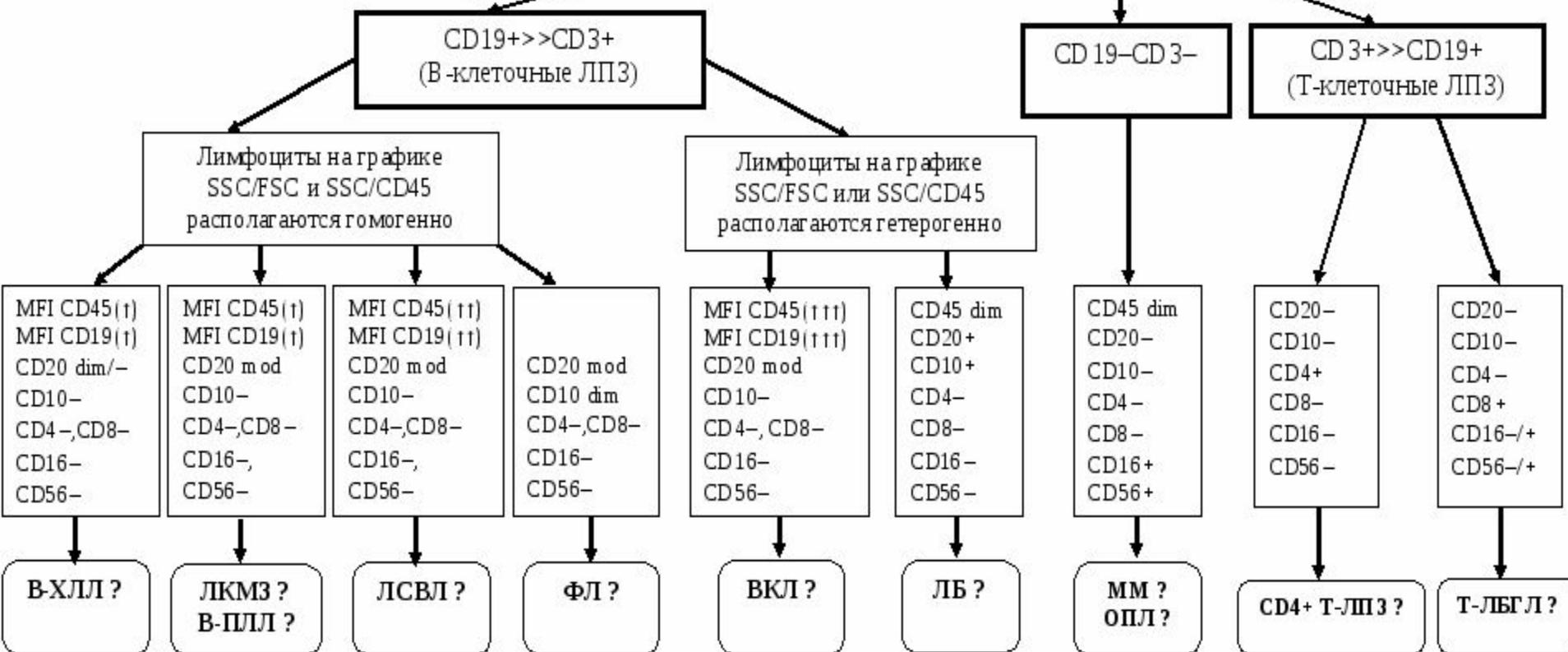
Реакция на миелопероксидазу



Имунофенотипирование-определение линейной принадлежности и иммунофенотипа лейкоза

Панель диагностических МКА (I этап)

1. CD3 FITC / CD19 PE / CD45 PerCP или PC5
2. CD10 FITC / CD20 PE / CD45 PerCP или PC5
3. CD4 FITC / CD8 PE / CD3 PerCP или PC5
4. CD16 FITC / CD56 PE / CD3 PerCP или PC5



Синдром анемии

- Под анемией понимается снижение количества гемоглобина (менее 110 г/л) или числа эритроцитов (менее $4 \times 10^{12}/л$), или того и другого.
- В зависимости от степени снижения гемоглобина различают *легкие* (Hb 90–110 г/л), *среднетяжелые* (Hb 60–80 г/л) и *тяжелые* (Hb менее 60 г/л) формы анемии.
- Наиболее часто у детей первых трех лет отмечаются железodefицитные анемии, у детей школьного возраста – постгеморрагические, развивающиеся после выраженных или скрытых кровотечений (особенно желудочно-кишечных, почечных и маточных).

Этиопатогенетическая классификация анемий

- Анемии вследствие кровопотери: Острая постгеморрагическая анемия: Острая постгеморрагическая анемия Хроническая постгеморрагическая анемия
- Анемии, обусловленные недостаточностью эритропоэза:
- Гипохромные анемии: Железодефицитная анемия Гипохромные анемии: Железодефицитная анемия Анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов
- Нормохромные анемии: Анемии хронических заболеваний Апластические анемии Нормохромные анемии: Анемии хронических заболеваний Апластические анемии Анемии при опухолевых и метастатических поражениях костного мозга
- Мегалобластные анемии: Анемии, обусловленные дефицитом витамина В12 Мегалобластные анемии: Анемии, обусловленные дефицитом витамина В12 Фолиеводефицитные анемии

Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические анемии):

- Анемии, обусловленные внеэритроцитарными факторами:
 - Иммунные гемолитические анемии:
 - изоиммунные гемолитические анемии;
 - аутоиммунные гемолитические анемии
 - Гемолитические анемии, обусловленные механическим повреждением эритроцитов
- Анемии, обусловленные эритроцитарными факторами:
 - Гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов (эритроцитопатии - наследственные и приобретенные):
 - микросфероцитарная гемолитическая анемия;
 - овалоцитарная гемолитическая анемия;
 - стоматоцитарная гемолитическая анемия;
 - гемолитические анемии, обусловленные нарушением структуры липидов мембраны эритроцитов (акантоцитоз)

Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические анемии):

- Гемолитические анемии, обусловленные дефицитом ферментов эритроцитов (ферментопатии):
 - гемолитические анемии, связанные с недостаточностью активности ферментов гликолиза;
 - гемолитические анемии, связанные с недостаточностью активности ферментов пентозофосфатного шунта;
 - гемолитические анемии, связанные с недостаточностью активности ферментов глутатионовой системы.
- Гемолитические анемии, связанные с нарушенным синтезом гемоглобина (гемоглобинопатии):
 - талассемии;
 - гемолитические анемии, обусловленные носительством аномальных гемоглобинов (HbS, HbC, HbD, HbE и др.);
 - гемолитические анемии, обусловленные носительством аномальных нестабильных гемоглобинов
- Гемолитическая анемия, обусловленная соматической мутацией клеток-предшественников миелопоэза:
 - пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Тесты для диагностики анемий различного генеза

- 1. определения гемоглобина (Hb)
- 2. Определение эритроцитарных индексов:
- ЦП – цветовой показатель – отображает относительное содержание Hb в эритроцитах;
- MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) – среднее содержание Hb;
- MDC (Mean Diameter Cell) – средний диаметр эритроцита;
- MCV (Mean Corpuscular Volume) – средний объем эритроцита;
- Вывод о типе кроветворения делается путем сопоставления результатов качественного и количественного исследования периферической крови и пунктатов костного мозга.
Для нормобластного типа кроветворения характерные: нормо- или гипохромия эритроцитов, нормоцитоз и макроцитоз. Возможный также и макроцитоз за счет увеличения диаметра клеток при нормальных показателях их объема.
- Мегалобластный тип кроветворения распознается по возрастанию среднего содержания гемоглобина в эритроцитах – гиперхромии, увеличением не только среднего диаметра, но и объема клеток (мегалоцитоз).

Мегалобластные анемии

- Анемия гиперхромного типа (цветной показатель > 1.0), лейкопения, может быть уменьшено количество тромбоцитов.
- Мазок крови- макроцитоз, овалоцитоз, анизоцитоз, базофильная зернистость в эритроцитах, эритроциты с кольцами Кебота и тельцами Жолли, гигантские нейтрофилы с гиперсегментированным ядром;
- Дополнительно
 - -анализ желудочного сока (ахлоргидрия гистамин резистентная);
 - -определение билирубина в крови (непрямая билирубинемия).
- Для подтверждения мегалобластного характера анемии необходима стерильная пункция, - мегалобластический тип эритропоэза;
- - фиброгастроскопия, биопсия слизистой желудка

Синдром анемии у детей.

ЖДА. Железо

- Содержание железа в организме очень мало и составляет 0,0065 % от массы тела, т. е. около 4-5 г у взрослого человека, 300-400 мг у доношенных и 100-200 мг – у недоношенных детей.
- Железо гемовое и негемовое.
- 70 % является гемовым т. е. входит в состав гемопротеинов, в которых железо связано с порфирином.
- Основными представителями этой группы являются гемоглобин, миоглобин.
- Перенос кислорода с кровью и участие в работе мышц.
- Более 30 разновидностей цитохромов, каталаза, пероксидаза.
- негемовое, содержится в ферментах металлфлавопротеидах (сукцинатдегидрогеназа, ксантиноксидаза и др.) и обеспечивает окислительно-восстановительные процессы в клетках. Без них была бы невозможна жизнь любой клетки.

ЖДА

- патологическое состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина из-за дефицита железа в организме в результате нарушения его поступления, усвоения или патологических потерь

Аntenатальные причины

Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, плацентарная недостаточность (токсикозы, угроза прерывания беременности и перенашивание, гипоксический синдром, острые соматические и инфекционные заболевания),

- **▫ фетоматеринские и фетоплацентарные кровотечения,**
- **▫ синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности,**
- **▫ внутриутробная мелена,**
- **▫ недоношенность, многоплодие,**
- **▫ глубокий и длительный дефицит железа в организме беременной женщины.**

Интранатальные причины

- **· фетоплацентарная трансфузия,**
- **· преждевременная перевязка пуповины,**
- **· интранатальные кровотечения из-за травматических акушерских пособий или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины.**

Постнатальные причины

- **недостаточное поступление железа с пищей (раннее искусственное вскармливание, использование неадаптированных молочных смесей, вскармливание коровьим или козьим молоком, мучной, молочный или молочно-вегетарианский рацион, а также несбалансированная диета, лишенная достаточного содержания мясных продуктов);**
- **· повышение потребности в железе у детей с ускоренными темпами роста (недоношенные, дети с большой массой тела при рождении, дети с диатезом, дети второго полугодия жизни и второго года жизни, дети препубертатного и пубертатного возраста);**
- **· повышенные потери железа из-за кровотечений различной этиологии, нарушения кишечного всасывания (наследственные и приобретенные синдромы мальабсорбции, хронические заболевания кишечника), а также обильные и длительные геморрагические маточные выделения у части девочек в период становления менструального цикла в пубертате;**
- **· нарушение обмена железа в организме из-за гормональных изменений (препубертатный и пубертатный гормональный дисбаланс), нарушения транспорта железа из-за недостаточной активности и (или) снижения содержания трансферрина в организме.**

Клинические проявления

- **ЖДА имеют возрастные особенности и характеризуются двумя основными синдромами: анемическим и сидеропеническим.**

Анемический синдром

- обусловлен недостаточным обеспечением тканей кислородом
- бледность кожи и слизистых оболочек, снижение аппетита
- слабость, повышенная физическая и умственная утомляемость, снижение работоспособности
- сердечно-сосудистые нарушения (головокружение, шум в ушах, приглушенность тонов, систолический шум при аускультации сердца).

Сидеропенический синдром

- обусловлен наличием тканевого дефицита железа и подавлением окислительно-восстановительных процессов из-за дефицита феррозависимых и ферросодержащих ферментов.
- изменения кожи, ногтей, волос - сухость, шелушение кожи; трещины на концах пальцев кистей и стоп; ломкость, иногда выпадение волос. Ногти тусклые, истонченные, слоятся, уплощены, с отчетливой поперечной исчерченностью койлонихии (ложкообразные ногти)

Сидеропенический синдром

- Извращение вкуса, обоняния и аппетита, *pica chlorotica*
- Так, детям доставляет удовольствие ощущать запах керосина, бензина, мыла, выхлопных газов. употреблять в пищу острые, соленые, кислые продукты, иногда испытывают неодолимое влечение к сухим крупам и макаронным изделиям, к несъедобным веществам – мелу, глине, земле, крахмалу (пикацизм).
- Сидеропеническая энцефалопатия, проявляется обеднением эмоциональной сферы, задержкой умственного и моторного развития, замедлением реакции в игровых ситуациях, эмоциональной лабильностью, плаксивостью, негативизмом, плохим настроением, эпизодами пониженного артериального давления, ослаблением всех видов памяти и когнитивной способности, снижением успеваемости, развитием астено-вегетативного синдрома.

Сидеропенический синдром

- **Сидеропеническая дисфагия**
- **затруднение при глотании сухой и плотной пищи, ощущение застревания пищи в глотке.**
- **Изменения со стороны полости рта**
- **сухость, снижение вкусовых ощущений, покалывание кончика языка.**
- **Нередко наблюдаются глоссит, гингивит, ангулярный стоматит («воробьиный рот») – болезненные трещины в углах рта. Характерны дистрофические изменения языка – атрофия нитевидных и грибовидных сосочков («лаковый язык»), афтозные явления вплоть до типичного полированного языка («гюнтеровский» глоссит).**
- **Зубы больного подвержены кариесу в результате нарушения обмена в эмали.**

Сидеропенический синдром

- **Мышечная гипотония**
- **Изменения со стороны мочевыделительной системы**
неспособность длительно удерживать мочу, причем ее недержание провоцируется смехом, плачем или кашлем.
- **ночное недержание мочи.**

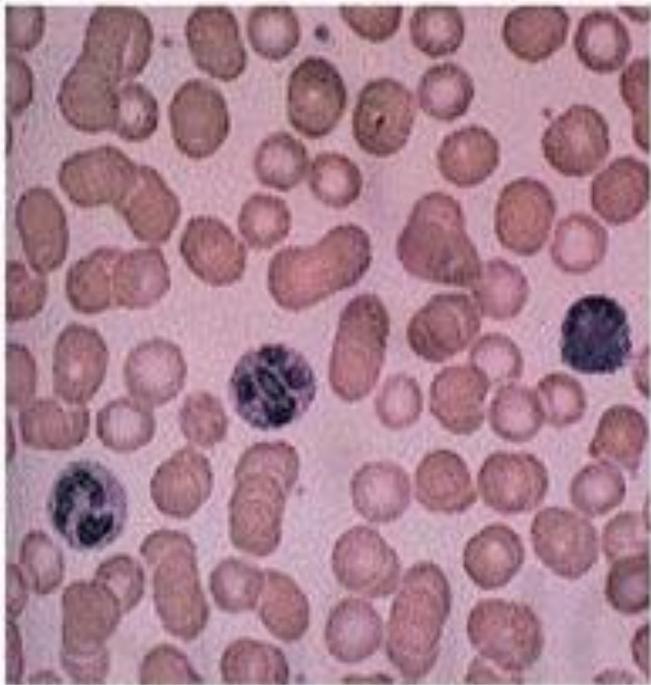
Лабораторная диагностика

- *Железодефицитная анемия является гипохромной, микроцитарной анемией.*
- **▪ снижением гемоглобина менее 110 г/л до 6 лет, менее 120 г/л старше 6 лет,**
- **снижение эритроцитов ($<3,8 \cdot 10^{12}/л$), снижение цветового показателя $<0,85$.**
- **▪ снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН <27 пг), что является признаком гипохромии,**
- **▪ снижение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС <32 г/л),**
- **▪ уменьшение среднего объема эритроцитов (МСV <80 фл),**
- **▪ увеличение степени анизоцитоза эритроцитов (RDV >13 %).**

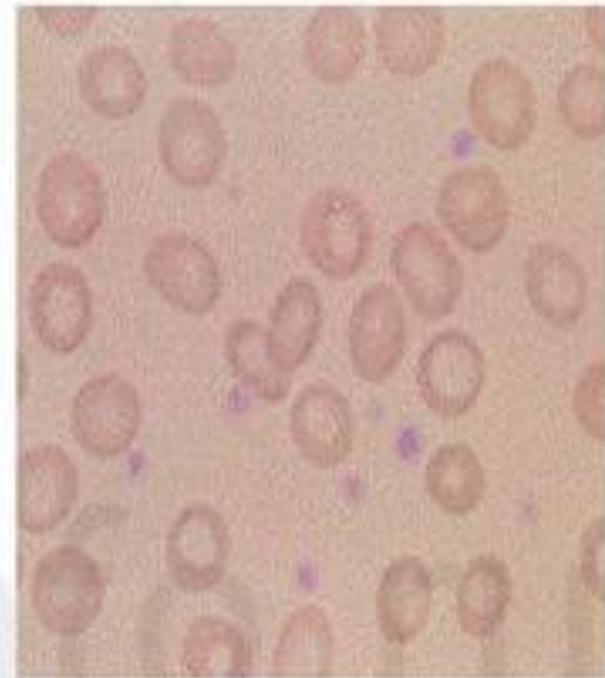
Лабораторная диагностика

- В мазке периферической крови отмечаются гипохромные эритроциты, микроциты.
- анизоцитоз и пойкилоцитоз, то есть встречаются эритроциты неодинаковой величины и различных форм.
- ретикулоциты крови, как правило, в пределах нормы, за исключением случаев выраженной кровопотери или на фоне лечения препаратами железа.

Железодефицитная анемия



норма



железодефицитная
анемия

степени тяжести анемии

- Оценка проводится по содержанию гемоглобина и эритроцитов
- *легкая степень тяжести* – гемоглобин в пределах 90-110 г/л, эритроциты – до $3,5 \times 10^{12}/л$
- *средняя степень тяжести* - гемоглобин в пределах 70-90 г/л, эритроциты – до $2,5 \times 10^{12}/л$
- *тяжелая степень тяжести* – гемоглобин менее 70 г/л, эритроциты – менее $2,5 \times 10^{12}/л$.

«Железо-комплекс» крови.

- Решающим в диагностике является биохимическое исследование
- ▪ снижение содержания сывороточного железа (СЖ) менее 14 мкмоль/л;
- ▪ снижение процента насыщения трансферрина железом (КНТ) менее 20 %;
- ▪ повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) более 63 мкмоль/л;
- ▪ снижение сывороточного ферритина (СФ) менее 30 нг/мл.

Дифференциальная диагностика

- При диагностике ЖДА необходимо помнить, что не всякая гипохромная, микроцитарная анемия является железодефицитной.
- К этой группе анемий также относятся сидеробластная анемия
- талассемии
- наследственные и приобретенные анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (свинцовая интоксикация)
- анемия при инфекционно-воспалительных заболеваниях и системных заболеваниях соединительной ткани.

Лечение. Диета.

- У детей, находящихся на естественном вскармливании, прежде всего следует отрегулировать питание матери. В течение всего периода кормления грудью женщина должна принимать препараты железа или поливитамины, обогащенные железом из расчета 40-60 мг элементарного железа в сутки.
- При искусственном вскармливании дети должны получать адаптированные молочные смеси, содержащие железо
- Первым прикормом обязательно должны быть блюда, богатые солями железа – капуста, кабачки, картофель, морковь.
- Начиная с 6 месяцев в рацион питания можно вводить мясные блюда.
- Рацион питания должен включать фруктово-ягодные соки и пюре, которые являются не только источниками железа, но и источниками кислот (аскорбиновая, янтарная, глутаминовая, пировиноградная), улучшающих абсорбцию гемового железа. Предпочтение отдается сокам и пюре промышленного производства, обогащенным железом.

Диета

- При построении диеты у детей старшего возраста необходимо учитывать, что лучше всего всасывается в пищеварительном тракте гемовое железо, содержащееся в мясных блюдах.
- Среди мясных продуктов значительное количество железа содержит печень говяжья), а также – говядина рыба, курица, индейка.
- Из растительных продуктов особенно богаты железом бобовые и соя), укроп, салат, петрушка, сливы.
- Рекомендации по диетотерапии ЖДА яблоками давно признаны несостоятельными, так как количество железа в них относительно невелико), кроме того, абсорбция железа из них затруднена из-за присутствия пектина.

Продукты, богатые железом



Основные принципы лечения железодефицитной анемии

- **· Возместить дефицит железа без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно.**
- **· Терапия железодефицитных состояний должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема.**
- **· Терапия железодефицитной анемии не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина.**
- **· Гемотрансфузии при железодефицитной анемии должны проводиться только по жизненным показаниям.**

Медикаментозная терапии

- **Две группы препаратов: солевые (ионные) и несолевые (неионные) железосодержащие препараты.**
- **К солевым препаратам железа относятся препараты *сульфата железа (II)*: актиферрин, тардиферон, ферроплекс; *хлорид железа (II)*: гемофер; *глюконат железа (II)*: тотема; *фумарат железа (II)*: ферронат.**
- **Группа несолевых препаратов железа представлена гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа (мальтофер, мальтофер фол, феррум лек) и гидроксид-сахарозным комплексом трехвалентного железа (венофер для внутривенного введения).**

Солевые железосодержащие препараты

- Всасывание железа из солевых соединений происходит преимущественно в двухвалентной форме- посредством механизма пассивной диффузии.
- Образуется пул депонированного железа

Солевые железосодержащие препараты

- При использовании солевых препаратов железа у 10-40% детей возможно развитие *побочных эффектов*, со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, боли в животе, диарея или запор), металлического привкуса, потемнения зубной эмали
- Солевые препараты железа взаимодействуют с компонентами пищи, лекарствами, что затрудняет абсорбцию.

Несолевые соединения железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа

- **Абсорбция железа в виде гидроксид-полимальтозного комплекса обеспечивается поступлением Fe (III) из кишечника в кровь путем активного всасывания.**
- **Острая токсичность гидроксид-полимальтозного комплекса очень низкая, она примерно в 10 раз меньше, чем у сульфата железа.**
- **В настоящее время доказано, что несолевые препараты железа переносятся детьми значительно лучше, чем солевые препараты, хотя существенной разницы в эффективности между двумя группами препаратов не установлено.**
- **Отсутствие взаимодействия с компонентами пищи позволяет использовать их во время еды.**
- **К тому же они обладают достаточной биодоступностью, высокой безопасностью, хорошими органолептическими свойствами, приверженность к приему (комплаентность) достигает 100%.**

Длительность

- Основного курса лечения препаратами железа составляет 6-10 недель в зависимости от степени тяжести выявленной железодефицитной анемии.
- После стойкой нормализации уровня гемоглобина с целью создания депо железа в организме назначают профилактический курс препарата железа в дозе, равной 1/2 терапевтической дозы.
- Продолжительность профилактического курса препаратами железа зависит от степени тяжести анемии: при анемии легкой степени – 6-8 недель, при анемии средней степени – 8-10 недель, при анемии тяжелой степени – 10-12 недель.
- Таким образом, длительность терапии ЖДА зависит от степени тяжести анемии и составляет в среднем 3-6 месяцев.

Критерии эффективности ферротерапии:

- **появление ретикулоцитарного криза (2-10-кратное увеличение числа ретикулоцитов по сравнению с исходным значением) на 7-10 день терапии,**
- **достоверное повышение уровня гемоглобина на 3-4 неделе,**
- **полная нормализация клинико-лабораторных показателей к концу курса лечения.**

Группы риска по ЖДА

- **На 1-м году жизни**
- **-дети с неблагоприятным антенатальным анамнезом (беременность, осложненная гестозом, железодефицитная анемия во время беременности, экстрагенитальная патология матери – хронические заболевания печени, почек, эндокринной системы);**
- **- недоношенные дети;**
- **-дети от многоплодной беременности,**
- **-дети на раннем смешанном или искусственном вскармливании неадаптированными смесями,**
- **-нерациональное вскармливание (вегетарианский, мучной или молочный рацион, лишенный мясных продуктов);**
- **- крупные дети с высоким темпом весо-ростовых прибавок.**

Группы риска по ЖДА

- **В старшем возрасте**
- **-дети после кровопотерь, хирургических вмешательств;**
- **-девочки в пубертатном периоде**
- **- дети и подростки вегетарианцы;**
- **-с бурными темпами роста**
- **-с хроническими заболеваниями ЖКТ, сопровождающиеся мальабсорбцией**

Специфическая профилактика

- Доношенным детям из группы риска по анемии препараты железа назначают с 2-х месячного возраста в течение первого полугодия жизни.
- Недоношенным детям препараты железа назначаются с 2-х месячного возраста в течение 2-х лет жизни.
- Американская академия педиатрии (2001 г.) рекомендует назначать препараты железа в профилактической дозе 1-2 мг/кг/день детям в возрасте 4-6 месяцев, находящимся на грудном вскармливании, и после 6 месяцев – младенцам, не получающим обогащенное микроэлементами питание до 12-18 месяцев жизни.

Профилактика ЖДА

- **Аntenатальная профилактика ЖДА** у детей раннего возраста
- Прием препаратов железа на протяжении всего периода беременности в дозе 40-60 мг элементарного железа в сутки.
- **Постнатальная профилактика ЖДА**
- Естественной профилактикой анемии у детей первых месяцев жизни является грудное вскармливание.
- В течение всего периода кормления грудью женщина должна принимать препараты железа или поливитамины, обогащенные железом из расчета 40-60 мг элементарного железа в сутки.
- При искусственном вскармливании
- смеси, обогащенные железом - «Малютка 1», «Дамил», «Симилак с железом», «Галлия 1», «Галлия 2», «Нутрилон 2», «Энфамил 2», «Малютка 2»
- Организация прикорма, включающая своевременное введение в рацион специализированных продуктов, обогащенных железом.
- Сухие инстантные каши промышленного выпуска, фруктовые соки и пюре, овощные пюре. Важно также своевременное (не позднее 7 месяцев) включение в рацион мясных и мясорастительных пюре.

синдром гемолиза

- Часто наблюдается при эритроцитопатиях, в основе которых лежит снижение активности ферментов в эритроцитах, при гемоглинопатиях, при которых имеется врожденное нарушение структуры глобиновой части гемоглобина.

Гемолитические анемии

- **Анемии** , возникающие в результате ускоренного разрушения эритроцитов определяемые внутриклеточными дефектами или под воздействием внешних факторов.

Гемолитические анемии

- Занимают особое место
- Они могут быть врожденными или приобретенными.
- Клинически гемолиз часто сопровождается повышением температуры тела, бледностью и различной степени желтухой, увеличением печени и селезенки.
- При гемолитической анемии Минковского–Шоффара наблюдается микросфероцитоз. При приобретенных гемолитических анемиях размеры эритроцитов обычно не изменены.

Гемолитические анемии

наследственные (врожденные)

эритроцитопатии
(мембранопатии)

ферментопатии
(энзимопатии)

гемоглобинопатии
(гемоглобинозы)

приобретенные

гемолитическая болезнь
новорожденных

при переливании
несовместимой крови

при действии лекарств
(сульфаниламиды и др.)

при вирусных инфекциях, действии
химических и физических веществ,
гемолитических ядов

при действии механических
факторов, физической нагрузки

Наследственные

- Мембранопатии- анемии, вызванные наследуемыми нарушениями структуры мембраны эритроцитов - микросфероцитоз (болезнь Минковского - Шоффара); эллиптоцитоз; стоматоцитоз. Акантоцитоз.
- Ферментопатии-анемии вызванные снижением активности ферментов, обеспечивающих жизнеспособность эритроцитов *Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Дефицит пируваткиназы.*
- Гемоглобинопатии-анемии, *связанные с нарушением структуры гемоглобина* - Серповидно-клеточная анемия (гемоглобиноз S), гемоглобиноз C.

▪

Приобретенные гемолитические анемии

- связаны с воздействием изо- и аутоиммунных антиэритроцитарных антител, с механическими или химическими повреждениями эритроцитов, с разрушением эритроцитов паразитами.
- Иммунные гемолитические анемии
 - Аутоиммунные гемолитические анемии.
 - Изоиммунные гемолитические анемии.
- Гемолитические анемии, связанные с воздействием гемолитических ядов
 - Механическая (микроангиопатическая) гемолитическая анемия
 - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафава - Микели)
 -

Общие диагностические критерии гемолитических анемий.

- 1. Желтуха с гипербилирубинемией за счет непрямого билирубина
- 2. Гиперхолия кала (темная расцветка), уробилинурия, гемоглобин – и гемосидеринурия (при внутрисосудистом гемолизе).
- 3. Спленомегалия, гепатомегалия (за счет гемосидероза при внутриклеточном гемолизе).
- 4. Анемия нормохромная, нормо- и макроцитарная (при аутоиммунных гемолитических анемиях, ферментопатиях и др.).
- 5. Гиперретикулоцитоз (больше 5%).



Наследственные гемолитические анемии

- Характеризуются преимущественно внутриклеточным гемолизом.
- Наиболее распространенным заболеванием в этой группе является наследственный микросфероцитоз — болезнь Минковского—шоффара.
-

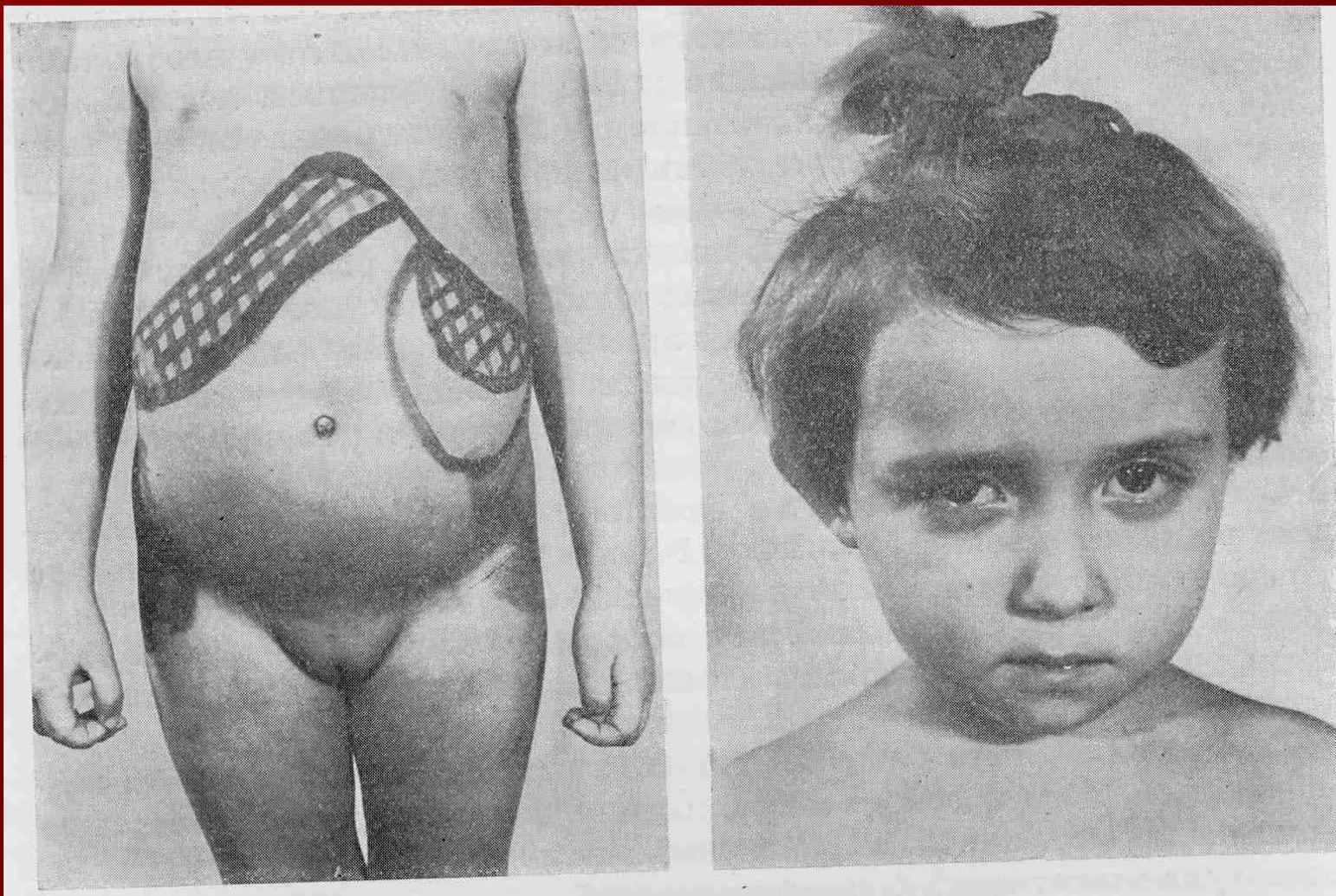
Наследственный микросфероцитоз — болезнь Минковского—шоффара.

- Наследственное заболевание, в основе которого лежит дефект белков мембраны эритроцитов-спектрина, а также анкирина, что приводит к изменению формы эритроцитов-микросфероцитозу, укорачиванию продолжительности жизни эритроцитов и их разрушению.

Диагностические критерии

- **Клиническая триада**
- •гемолитическая желтуха • спленомегалия. • анемия (обычно нормохромная)
- При обследовании у ребенка обнаруживается синдром стигматизации -башенный череп, широкую спинку носа, высокое стояние десен высокое небо, укорачивание мизинцев, полидактилия, западение переносицы, зубные аномалии, микрофтальмия, гетерохромия радужной оболочки и другие стигмы дизэмбриогенеза.
- В крови MCH и MCV, цветовой показатель могут быть нормальными, повышенными или сниженными. MCHC повышен приблизительно в 50 % больных.

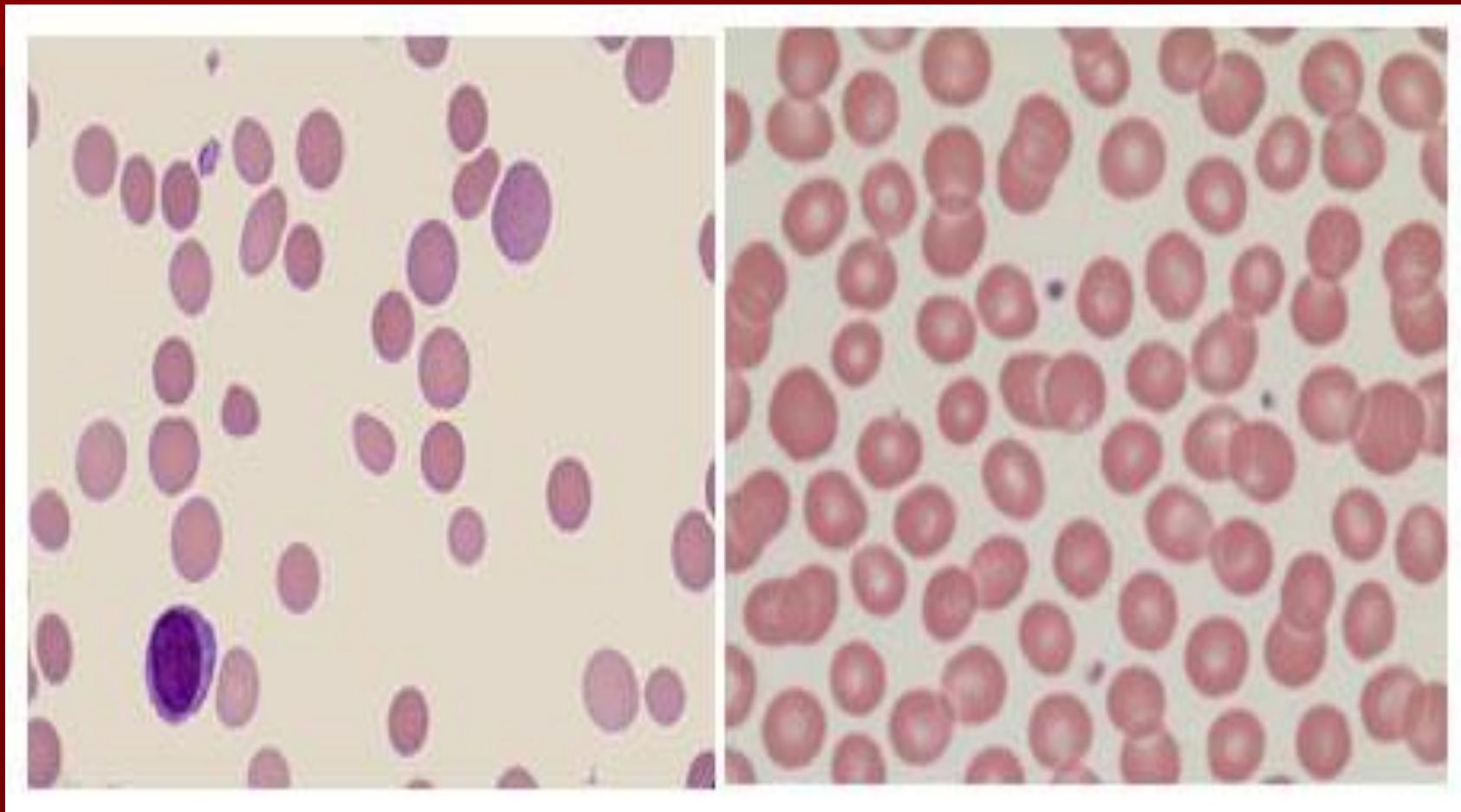
Наследственный микросфероцитоз — болезнь Минковского—шоффара



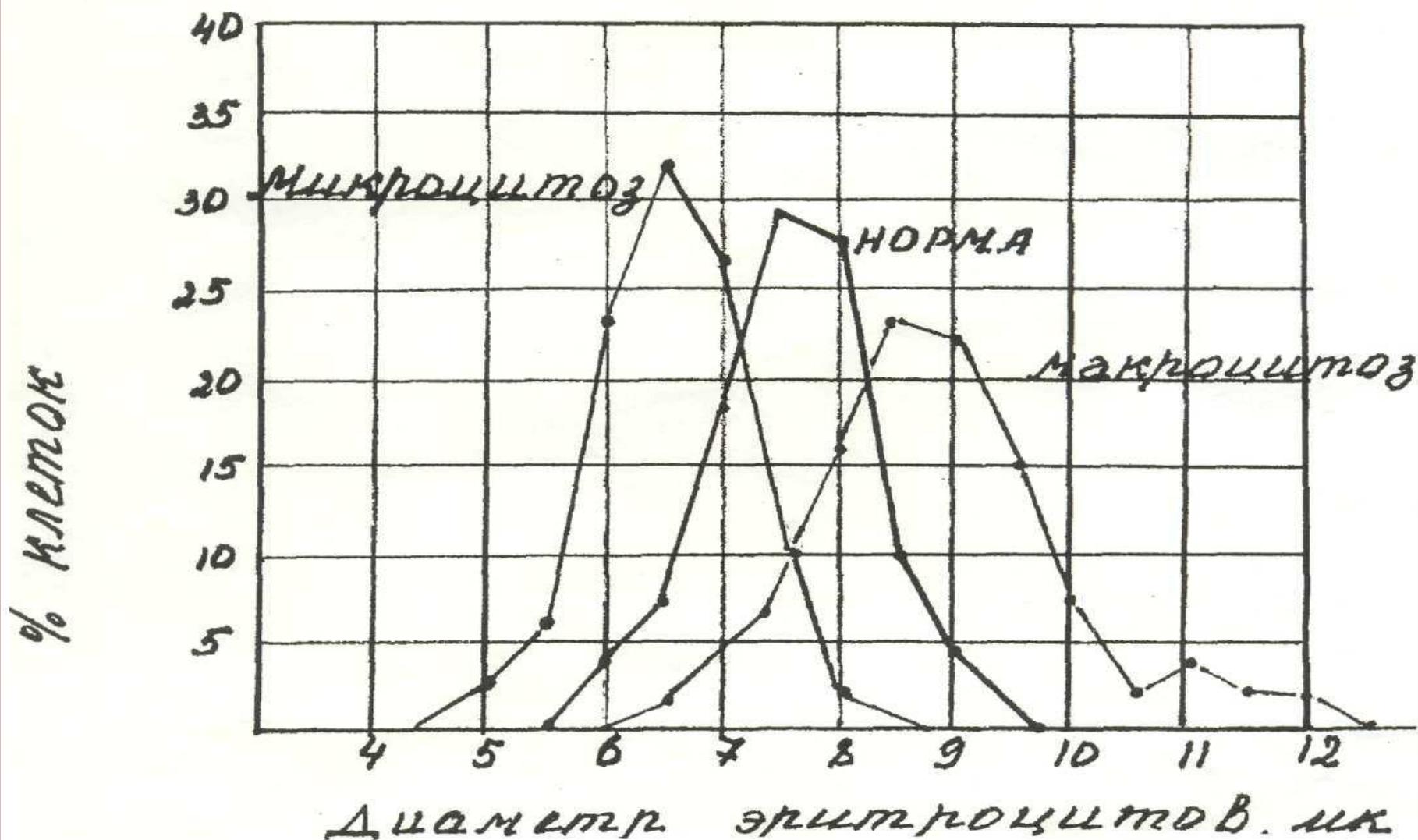
Гематологические нарушения

- Выраженный ретикулоцитоз, микросфероцитоз и снижение осмотической резистентности эритроцитов.
- Эритроциты меньше, чем в норме, без центрального просветления, гиперхромные, как результат клеточной дегидратации.
- В мазках крови обнаруживают полихромазию, пойкилоцитоз.
- Снижение осмотической резистентности эритроцитов
- В миелограмме наблюдается гиперплазия красного костного мозга.
- Повышение содержания железа в крови.
- Укорочение продолжительности жизни эритроцитов (по данным теста с радиоактивным хромом)

Гематологические нарушения



КРИВЫЕ ПРАЙС - ДЖОНСА



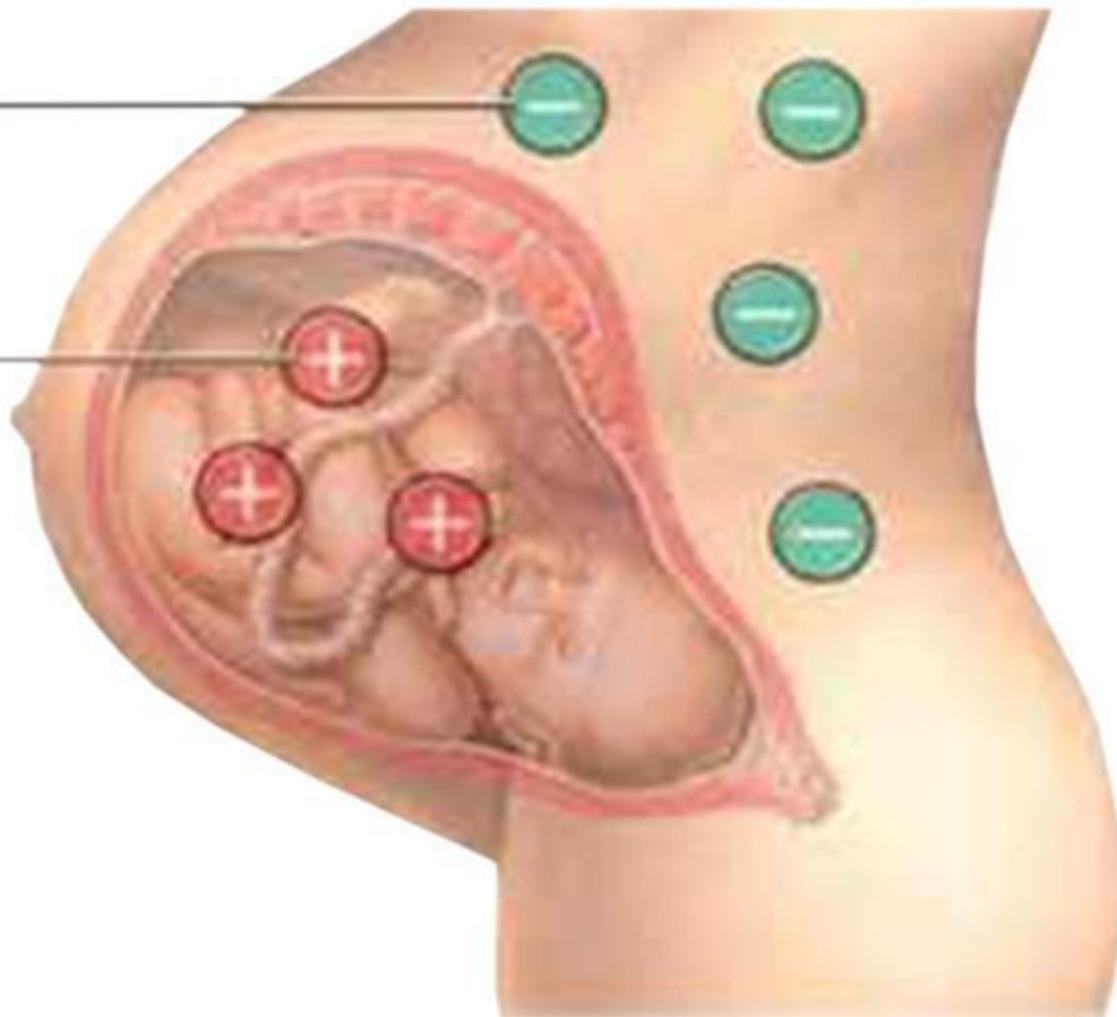
гемолитическая болезнь новорожденных

- Особое место занимает, обусловленная антигенной несовместимостью эритроцитов плода и матери.
- Эта несовместимость может быть по резус-фактору (Rh) или по системе АВ0.
- Первая форма протекает более тяжело.
- В этих случаях эритроциты плода проникают в кровоток матери и вызывают выработку гемолизинов. Материнские гемолизины, по мере увеличения гестационного возраста, трансплацентарно переходят к плоду и вызывают гемолиз эритроцитов, что клинически при рождении проявляется анемией, тяжелой желтухой (вплоть до ядерной), увеличением печени и селезенки. При особенно тяжелых формах может быть гибель плода (водянка плода).

гемолитическая болезнь НОВОРОЖДЕННЫХ

Резус-фактор
отрицательный

Резус-фактор
положительный



«геморрагический синдром»

- Повышенная кровоточивость в виде кровотечений из слизистых оболочек носа, появления кровоизлияний в кожу и суставы, желудочно-кишечных кровотечений и т.д.
- В клинической практике у детей выделяют типы кровоточивости.

Гематомный тип

- Определяются обширные кровоизлияния в подкожную клетчатку, под апоневрозы, в серозные оболочки, в мышцы и суставы с развитием деформирующих артрозов, контрактур, патологических переломов.
- Наблюдаются профузные посттравматические и послеоперационные кровотечения, реже — спонтанные. Выражен поздний характер кровотечений, т.е. спустя несколько часов после травмы.
- Гематомный тип характерен для гемофилии А и В (дефицит VIII и IX факторов).

Гематомный тип



Fig. 14.16 Haemophilia A: massive haemorrhage in the area of the right buttock, following an intramuscular injection.

Петехиально–пятнистый, или микроциркуляторный тип

- характеризуется петехиями, экхимозами на коже и слизистых оболочках, спонтанными или возникающими при малейших травмах кровотечениями – носовыми, десневыми, маточными, почечными.
- Гематомы образуются редко, опорно-двигательный аппарат не страдает.
- Часты и опасны кровоизлияния в мозг; как правило, им предшествуют петехиальные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки.
- Микроциркуляторный тип наблюдается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, при гипо– и дисфибриногенемиях, дефиците X, V и II факторов.

Петехиально-пятнистый тип



Васкулитно–пурпурный тип

- Обусловлен экссудативно-воспалительными явлениями в микрососудах на фоне иммуноаллергических и инфекционно-токсических нарушений.
- Наиболее распространенным заболеванием этой группы является геморрагический васкулит (или синдром Шенлейна–Геноха).
- Геморрагический синдром представлен симметрично расположенными, преимущественно на конечностях в области крупных суставов элементами, четко отграниченными от здоровой кожи, выступающими над ее поверхностью, представленными папулами, волдырями, пузырьками, которые могут сопровождаться некрозом и образованием корочек.
- Возможно волнообразное течение, «цветение» элементов от багряного до желтого цвета с последующим мелким шелушением кожи.
- При васкулитно–пурпурном типе возможны абдоминальные кризы с обильными кровотечениями, рвотой, макро– и (чаще) микрогематурией.



COPYRIGHT PCDS.ORG.UK

Геморрагические диатезы

- - это группа заболеваний, протекающих с геморрагическим синдромом
- Классификация геморрагических диатезов:
1. Коагулопатии - нарушения в системе свертываемости крови (гемофилия);
 2. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии - нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза (болезнь Верльгофа);
 3. Вазопатии - нарушения в сосудистом звене (геморрагический васкулит);
 4. С одновременным нарушением в разных звеньях системы гемостаза (коагулопатии и тромбоцитопатии – болезнь Виллебранда)

ГЕМОФИЛИЯ – это коагулопатия, с гематомным типом кровоточивости, для которой характерна изолированная недостаточность одного из факторов свертывания крови

- **Классификация гемофилии:**
- **Гемофилия А (дефицит VIII фактора) – 70-78%**
- **Гемофилия В (дефицит IX фактора, болезнь Кристмаса) – 9-18%**
- **Гемофилия С (дефицит XI фактора) – редко**

ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОФИЛИИ

- Заболевание вызывается мутацией гена, расположенного на X-хромосоме и обуславливающего биосинтез факторов свертывания.
- Наследственный характер – 70-90%
- Тип наследования - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Носители - женщины, имеющие 2-ю нормальную X-хромосому сами не болеют, но имеют повышенную кровоточивость. Мужчины, получившие от матери-носителя пораженную X-хромосому будут больными.



Королева Виктория

**Королева Виктория –
самая известная
носителница гена
гемофилии
Один из ее сыновей
страдал гемофилией
Болели гемофилией
ее внуки и правнуки, в
том числе российский
царевич Алексей**



Патогенез

- Дефицит VIII или IX фактора приводит к нарушению I фазы свертываемости крови, в результате чего протромбин не переходит в тромбин (II фаза), а фибриноген в фибрин (III фаза) и сгусток не образуется.
- Происходит резкое замедление свертываемости крови (по внутреннему пути) и развивается повышенная кровоточивость.

Гематомный типом кровоточивости

- Образование меж - , внутримышечных и других гематом;
- Кровоизлияния в крупные суставы - гемартрозы;
- Длительные поздние кровотечения после травм, операций, экстракции зубов;
- Реже кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия (после травмы или приема лекарств, разжижающих кровь)

Гематомный типом кровооточивости



Клиника

- **Заболевание начинается с 1-х дней жизни:**
- **В периоде новорожденности у ребенка отмечаются:**
 - **кефалогематома;**
 - **длительные кровотечения из пупочной ранки.**

Клиника

- **У грудных детей:**
- - кровотечения из ротовой полости в связи с травматизацией ее различными предметами.
- - болезнь может начаться после первой внутримышечной прививки с развитием мышечной гематомы.
- - когда ребенок начинает сидеть, типичны кровоизлияния в области ягодиц.
- - прорезывание зубов сопровождается не очень обильными десневыми кровотечениями.
- Позже на первый план выходят кровоизлияния в крупные суставы. Гемартроз – гемартрит - анкилоз

Диагностика

- 1. Семейный анамнез (составление родословной) У 1/3 он отрицательный.
- 2. Клиника – гематомный тип кровоточивости с поражением опорно-двигательного аппарата и упорные поздние кровотечения после травм и хирургических вмешательств.
- 3. Лабораторные данные:
 - А. Оценка коагулограммы – гипокоагуляция:
 - увеличение времени свертывания венозной крови по Ли-Уайту (> 8 мин)
 - Б. Снижение в крови уровня VIII или IX факторов: крайне тяжелая форма – 0-1%, тяжелая – 1-2%, среднетяжелая – 2-5%, легкая – 5-25%

Диагностика

- - Изолированное удлинение времени АЧТВ, но нормальные показатели протромбинового времени
- - ответственными за это могут быть только факторы VIII, IX, XI и XII.

Лечение

- **Основа лечения – заместительная терапия антигемофильными препаратами.**
- **При гемофилии А:**
 - - криоприципитат (содержит VIII фактор);
 - - концентраты VIII фактора высокой степени очистки: гемофил М, иммунат, коэйт ДВИ, эмоклот ДИ, гемоктин STD.
- **При гемофилии В:**
 - - концентрат нативной плазмы (содержит IX фактор)
 - - концентраты IX фактора высокой степени очистки: иммунил, октанайн и др.
- **Имеется двойная противовирусная обработка (химическая и термическая) концентратов факторов свертывания, полученных из донорской плазмы**

Лечение

- **Профилактическое лечение (систематическое) антигемофильными препаратами. Вводят постоянно 3 раза в неделю при гемофилии А и 2 раза в неделю при гемофилии В от нескольких месяцев, лет или пожизненно**
- **Периодическое, симптоматическое лечение - введение антигемофильных препаратов после травмы и при малейших признаках начинающегося кровотечения.**

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

- **(болезнь Верльгофа) - это геморрагический диатез, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией, которая вызвана повышенным разрушением тромбоцитов**

Этиология

- **бактериальные и вирусные инфекции, перенесенные за 1- 4 недели до начала заболевания или криза;**
- **лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, фуросемид и др.);**
- **профилактические прививки;**
- **инсоляция, охлаждение и другие внешние воздействия;**

Патогенез

- Аутоиммунный процесс, при котором вырабатываются антитела против собственных неизмененных тромбоцитов. Антитромбоцитарные антитела (Ig G и M) вырабатываются в селезенке.
- Тромбоцитопозез повышен.
- Геморрагии на коже обусловлены тромбоцитопенией, выпадением ангиотрофической функции тромбоцитов и повышением порозности сосудистой стенки. Кровоточивость усугубляется и невозможностью образования полноценного сгустка за счет нарушения ретракции.

Клиника

- **Клинические формы: сухая (только кожный геморрагический синдром), влажная (+кровотечения)**
- **Течение: острое (до 6 мес), хроническое (> 6 мес): с редкими кризами (не более 2 в год); частыми кризами (более 2 в год); непрерывно-рецидивирующее течение**
- **По периоду: криз (обострение), клиническая ремиссия, клинико-гематологическая ремиссия**
- **По осложнениям: маточные кровотечения, постгеморрагическая анемия, постгеморрагическая энцефалопатия.**

Клиника

- Петехиально-пятнистый тип кровоточивости. Часто за 1-4 недели отмечается инфекция.
- Характеристика геморрагического синдрома:
- Сыпь на коже полиморфная (наряду с петехиями есть экхимозы разных размеров), полихромная (разной окраски), несимметричная (преимущественно на конечностях, ягодицах и туловище), появляется спонтанно;
- Кровоизлияния на слизистой ротовой полости в виде мелкоточечной сыпи;
- При влажной форме кровотечения, чаще носовые, реже – десневые, из ЖКТ, маточные

Петехиально-пятнистый тип кровоточивости



Диагностика

- Гематологическая триада:
- тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9/\text{л}$, часто $< 30 \times 10^9/\text{л}$);
- увеличение времени
- кровотечения по Дюке
- (> 4 мин)
- снижение ретракции
- кровяного сгустка ($< 75\%$)

Диагностика

- **анемия при выраженной кровопотери**
- **- повышение мегакариоцитов в костном мозге;**
- **- иммунограмма – наличие гуморальных антитромбоцитарных антител**
- **- эндотелиальные пробы (щипка, жгута) - + при кризе**

Лечение

- **Постельный режим до восстановления физиологического уровня тромбоцитов;**
- **Диета гипоаллергенная**
- **Препараты, улучшающие агрегацию и адгезию тромбоцитов (адроксон, дицинон, пантотенат кальция, препараты магния)**
- **Внутривенный иммуноглобулин – терапия 1-й линии (купирует иммунопатологический процесс): иммуноглобулин нормальный человека для в/в введения, октагам, сандоглобин, веноглобулин и др.**

Лечение

- Препараты α -интерферона: реаферон, интрон А, роферон А. Назначается 3 раза в неделю п/к или в/м 1-1,5 мес.
- Глюкокортикостероиды по показаниям (влажная форма, тромбоцитопения $>$ 3-х недель, рецидивирующая пурпура).
- Преднизолон в дозе 1-2 мг/кг/сут в течение 3-х недель с постепенной отменой.
- При неэффективности: пульс-терапия (метилпреднизолон до 30 мг/кг в/в в течении 3-х дней), затем преднизолон в дозе 1-2 мг/кг.

Лечение

- Препараты моноклональных антител – ритуксимаб (мабтера). При отсутствии эффекта от ВВИГ и ГКС. Ингибирует образование АТАТ.
- Спленэктомия (тяжелая форма при отсутствии эффекта на терапию, хроническая ИТП при постоянном уровне $Tr < 30 \times 10^9/л$).
- Цитостатики и иммунодепрессанты при отсутствии эффекта от лечения и от спленэктомии (винкристин, циклофосфамид)

- **ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (болезнь Шенлейн-Геноха) - это геморрагический диатез, в основе которого лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи, суставов и внутренних органов**
Тип кровоточивости – васкулитно-пурпурный

Этиопатогенез

- Полиэтиологическое заболевание.
- В его развитии играют роль факторы:
- - инфекционные (стрептококковая инфекция, микоплазма, хламидия, вирусы и др.), очаги хронической инфекции;
- -пищевая и лекарственная аллергия;
- - введение вакцин, сывороток, гемопрепаратов;
- - инсоляция, переохлаждение;
- -физическая и психическая травма;
- -укусы насекомых

Этиопатогенез

- В основе лежит иммунокомплексный механизм (III тип иммунопатологических реакций)
- В ответ на антиген вырабатываются IgG и IgM, образуются ЦИК, тропные к микрососудам кожи, суставов, брыжейки, слизистой оболочки кишечника, почек.
- ЦИК активируют синтез комплемента и повреждают сосудистую стенку, вызывая системный иммунный микротромбоваскулит с развитием кровоточивости из-за некротических изменений и дезорганизации сосудистой стенки. Тип кровоточивости – васкулитно-пурпурный.

Классификация

- **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

- **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. Может напоминать клинику «острого живота»**
- **Почечный синдром может развиваться в середине или конце заболевания, когда другие симптомы исчезают. Протекает по типу гломерулонефрита – гематурия, протеинурия, цилиндрурия. Могут быть отеки.**

Лечение

- **Гипоаллергенная диета**
- **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 – рецидивирующая сливная сыпь, гиперкоагуляция по данным коагулограммы**
- **активаторы фибринолиза непрямого действия: никотиновая к-та и ее производные**

Лечение

- 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.

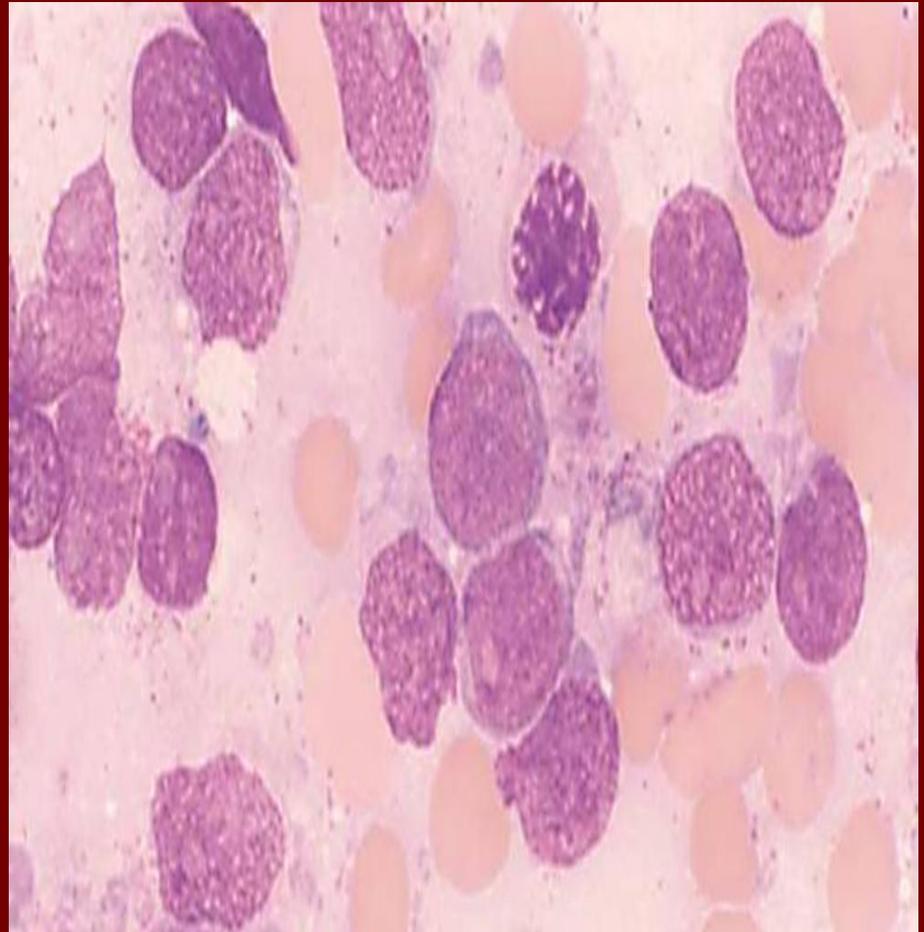
Лейкоз

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.**

Лейкоз

- Согласно мировой статистике, 3,3-4,7 детей из 100 тысяч заболевают лейкемией в возрасте до 15 лет.
- Около 40-46 % случаев приходится на детей 2-6 лет
- У детей самый частый вариант-ОЛЛ-80%
- ОМЛ-15-18%



ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

- комплекс причин, приводящих к развитию лейкоза.
- Хромосомные изменения обнаруживают приблизительно у 60-70 % больных под влиянием
- Неблагоприятные факторы внешней среды: ионизирующее излучения, электромагнитные поля, химические вещества, бензолы, медикаменты в состав которых входят алкилирующие соединения.
- Широко обсуждается вирусная теория.
- Человеческий Т-клеточный вирус I-HTLV, другие ретровирусы (I-HTLV 2 – вирус волосатоклеточного лейкоза)

Нестабильность клеточного генетического аппарата

- Изменение количества и нарушения целостности хромосом.
- Эти нарушения специфичны для каждого лейкоза- при нелимфобластном лейкозах аномалии кариотипа наблюдаются чаще в 8,21 паре, при остром лимфобластном лейкозе чаще в 4,11 или 1,19 парах хромосом.

Патогенез

Лейкозогенные агенты (вирус, ионизирующая радиация, химическое вещество) при условии наследственной нестабильности генетического аппарата, вызывают мутацию гемопоэтической клетки 1,2 или 3 класса, родоначальницы опухолевого клона.

Все клетки, которые составляют лейкемическую опухоль, являются потомками одной стволовой клетки или клетки-предшественницы любого направления кроветворения.

Клетки приобретают способность к неуправляемому росту, безудержной пролиферации, невозможности дифференцировки, удлинению митотического цикла и продолжительности жизни клеток.

- В лейкозном бластном клоне обнаруживают наличие 2-х клеточных популяций «растущих» и «дремлющих» клеток (78-90%).
- Одна мутировавшая клетка дает после деления огромное количество клеток (за 3 мес 10^{12} клеток) массой 1 кг и начинаются клинические проявления.
- Конкурентные взаимоотношения нормальных и опухолевых клеток. Злокачественный клон избирательно угнетает нормальное кроветворение.
- По мере развития ОЛ клетки обретают способность расти вне органов кроветворения - в коже, почках, мозговых оболочках.

FAB-классификация

Острые лимфобластные лейкозы делятся на 3 типа в зависимости от цитологической характеристики бластов

- L1 - острый микролимфобластный лейкоз, преобладают малые лимфоидные клетки, иногда без ядрышка и без иммунологических маркеров. Эта форма выявляется у 65% детей и у 5-10% взрослых больных.



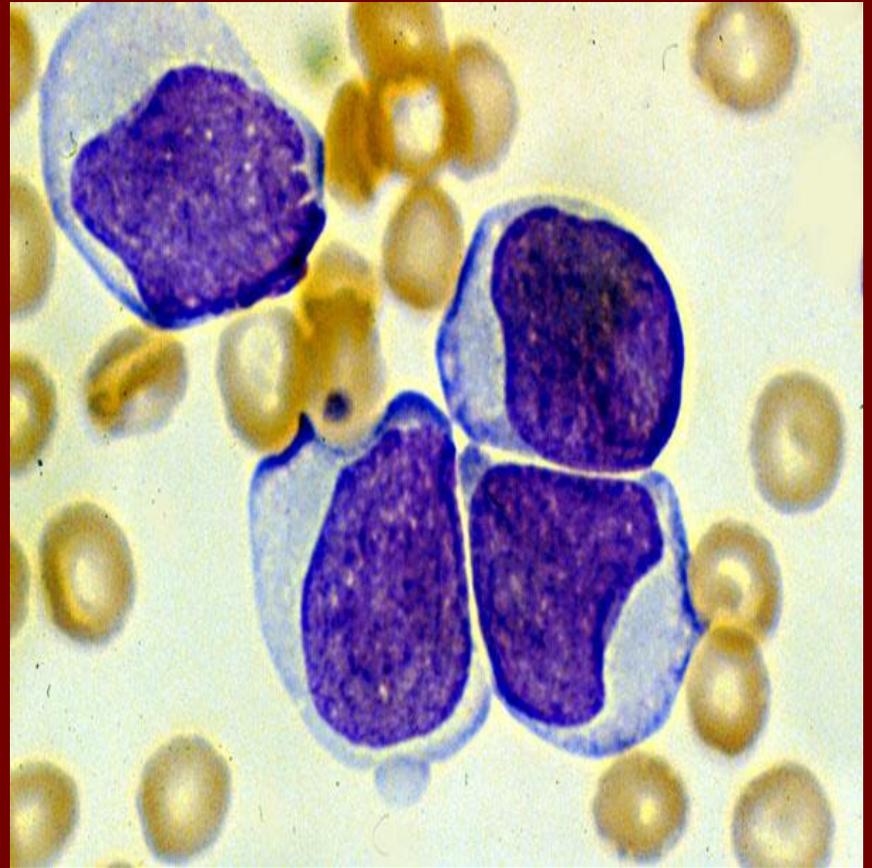
FAB-классификация

L2 - острый
лимфоблас
тный
лейкоз с
типичными
лимфоблас
тами.



ГВВ-классификация

- L3 - (большие клетки) - популяция гомогенна; ядро круглой или овальной формы с грубым распределением хроматина, содержит одну крупную нуклеолу или более; умеренное количество интенсивно базофильной цитоплазмы с множеством вакуолей



Фенотипическая классификация ОЛЛ

Основанная на представлениях о стадиях дифференцировки нормальных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов

- Все Т-ОЛЛ имеют экспрессию в цитоплазме или на мембране Т-лимфоцитов CD3+, HLA DR-, CD34-
- Т1 Про-Т-ОЛЛ вариант имеет один мембранный пан-Т-маркер CD7+;
Т2 Пре-Т-ОЛЛ вариант обладает дополнительной экспрессией одного или двух пан-Т-маркеров CD2+ и CD5+ при отсутствии на мембране CD1+ и CD3+;
Т3 Кортикальный Т-ОЛЛ вариант имеет CD1a+;
Т4 зрелый Т-ОЛЛ вариант имеет CD3+ мембранный, CD1a-.
- Для В-лимфоцитов на всех стадиях дифференцировки характерна экспрессия терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TdT) CD19, CD22 и CD79a
- В1 -Про-В-ОЛЛ вариант - не имеет экспрессии других маркеров TdT +
- В2 Common-В-ОЛЛ вариант - CD10+;
В3 Пре-В-ОЛЛ вариант - цитоплазматический IgM+;
В4 Зрелый В-ОЛЛ вариант - цитоплазматический или поверхностный K+ или L+.

Генетические аномалии

- Анализ метафазных хромосом Анализ метафазных хромосом, методы FISH Анализ метафазных хромосом, методы FISH и ПЦР.

- Позволяет

- выбрать оптимальную схему лечения и определить прогноз.

Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ являются гипердиплоидия Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ являются гипердиплоидия по более чем пяти хромосомам (чаще всего X Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ являются гипердиплоидия по более чем пяти хромосомам (чаще всего X, 4 Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ являются гипердиплоидия по более чем пяти хромосомам (чаще всего X, 4, 6 Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ являются гипердиплоидия по более чем пяти хромосомам (чаще всего X, 4, 6, 10 Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ являются гипердиплоидия по более чем пяти хромосомам (чаще всего X, 4, 6, 10, 14 Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ являются гипердиплоидия по более чем пяти хромосомам (чаще всего X, 4, 6, 10, 14, 17 Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ являются гипердиплоидия по более чем пяти хромосомам (чаще всего X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 Характерным количественными хромосомными мутациями при В-ОЛЛ

Генетические аномалии

- $t(12;21)(p13;q22)$,
- Эта мутация часто бывает критической,. Прогноз благоприятный
- $t(1;19)(q23;p13)/der(19)t(1;19)$ —В результате этой транслокации формируется химерный онкоген *E2A-PBX1* (*TCF3-PBX1*), В более чем 90 % случаев иммунофенотип соответствует пре-B-клеткам.
- Ранее прогноз был неблагоприятным, но улучшился с появлением современных протоколов лечения. пациентов с данной транслокацией к группе повышенного риска и рекомендуют более интенсивное лечение.

Клиника

- Клиническая симптоматика развернутой стадии ОЛ складывается из 5 основных синдромов:
- 1. Гиперпластический- умеренное и безболезненное увеличение лимфоузлов, печени, селезенки (30-50%), увеличение миндалин, лимфоузлов средостения с симптомами сдавления.
- Кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек.
- 2. Геморрагический- глубокая тромбоцитопения (ниже $50 \times 10^9 / \text{л}$)
- Геморрагические проявления весьма вариабельны: от мелкоточечных и мелкопятнистых единичных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений - носовых, маточных, желудочно-кишечных и др.



Клиника

- 3. Анемический- тяжелая анемия Hb ниже 60 г\л, Эр менее $1-1,3 \times 10^{12}$.
- 4. Интоксикационный- слабостью, потеря веса, продолжительная лихорадка.
- 5. Инфекционных осложнений.
- Инфекции бактериального(пневмонии, сепсис, гнойные процессы), вирусного и грибкового генеза.
- В последнее время уменьшилась роль стафилококковой инфекции и возросло значение грамотрицательной флоры. Вирусные инфекции стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса.

Синдром нейролейкоза

- Развивается постепенно
- -Повышение внутричерепного давления
- -Локальная симптоматика
менингоэнцефалический синдром,
псевдотуморозный, расстройства
функций черепно-мозговых нервов,
поражение периферических нервов.

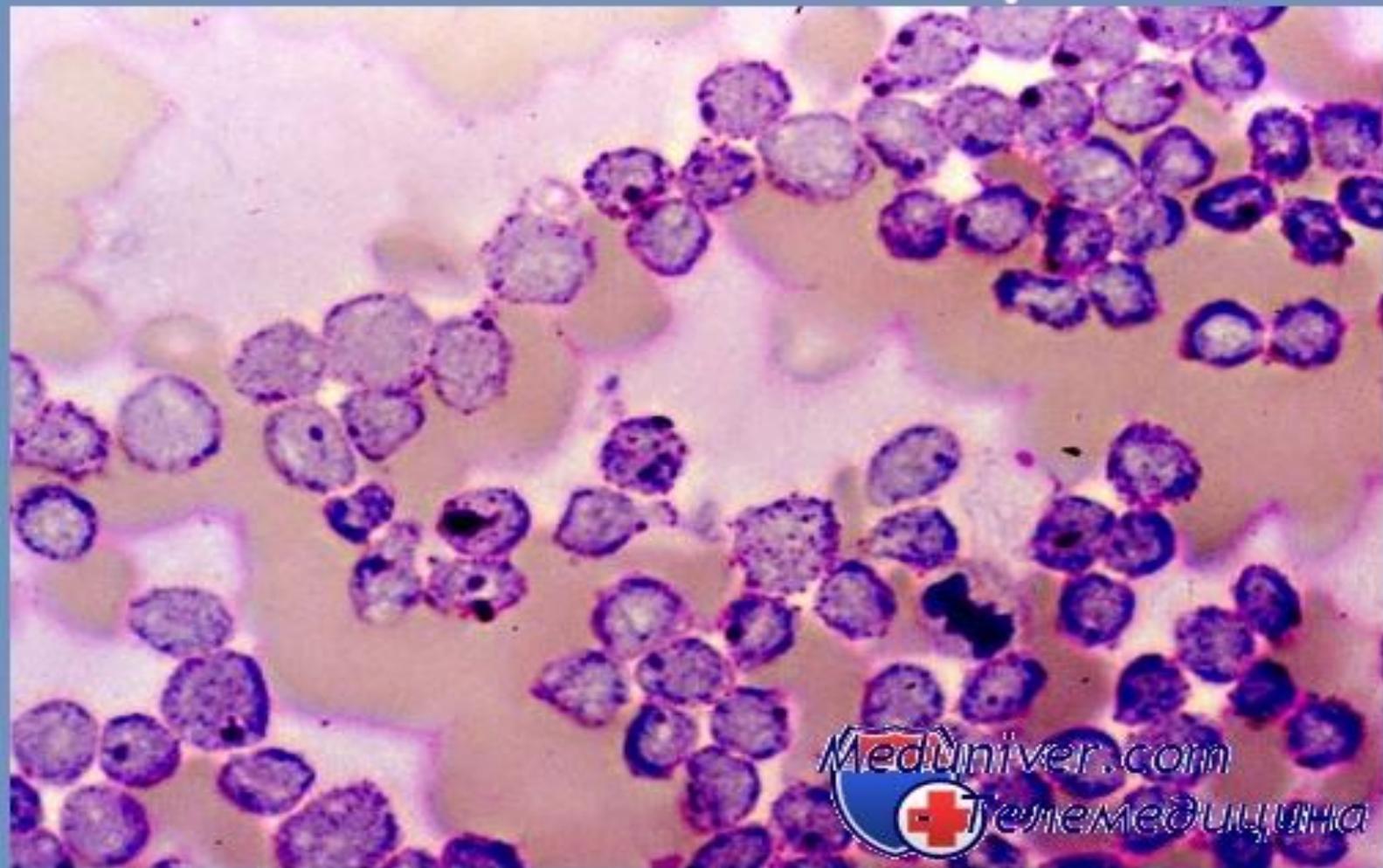
Картина крови

- Лейкоциты в широких пределах: от $0,1 \times 10^9 / \text{л}$ До $100 \times 10^9 / \text{л}$
- Количество лейкоцитов-нормальное, лейкопеническое (38%), сублейкимическое (44%), Лишь у 18% больных количество лейкоцитов превышает $50 \times 10^9 / \text{л}$ -гиперлейкоцитоз.
- Анемия и тромбоцитопения
- Бластные клетки в гемограмме (от нескольких процентов до 80-90%).
- Лейкемическое зияние (hiatus leukemicus).
- Нет промежуточных форм между бластными и промежуточными клетками - провал в кроветворении

Исследование костного мозга

- Миелограмма:
 - - обилие бластов: более 30% -
 - необходимый критерий для диагноза
 - - угнетены эритропоэз и
 - тромбоцитопоэз
- Цитохимическое исследование бластов:
 - ОЛЛ – положительная ШИК-реакция на глюкоксидазу (гликоген расположен в цитоплазме глыбками), отрицательная реакция на миелопероксидазу и специфическую эстеразу.
- Иммунофенотипирование-проточная цитофлюориметрия-Т,В варианты ОЛЛ

Положительная ШИК-реакция



при лимфобластном лейкозе

Лечение

- Современный этап развития химиотерапии отличается применением программ, составленных в зависимости от патоморфологических форм, особенностей течения заболевания, иммунофенотипа, маркеров агрессивного течения, хромосомных aberrаций.
- Эти программы позволили добиться ремиссии у 80-95% детей и 60-80% взрослых. Основное в лечении – цитостатическая терапия, направленная на максимальное уничтожение опухолевых клеток.

Клеточная кинетика

Программы цитостатической терапии согласуется с данными клеточной кинетики при ОЛ.

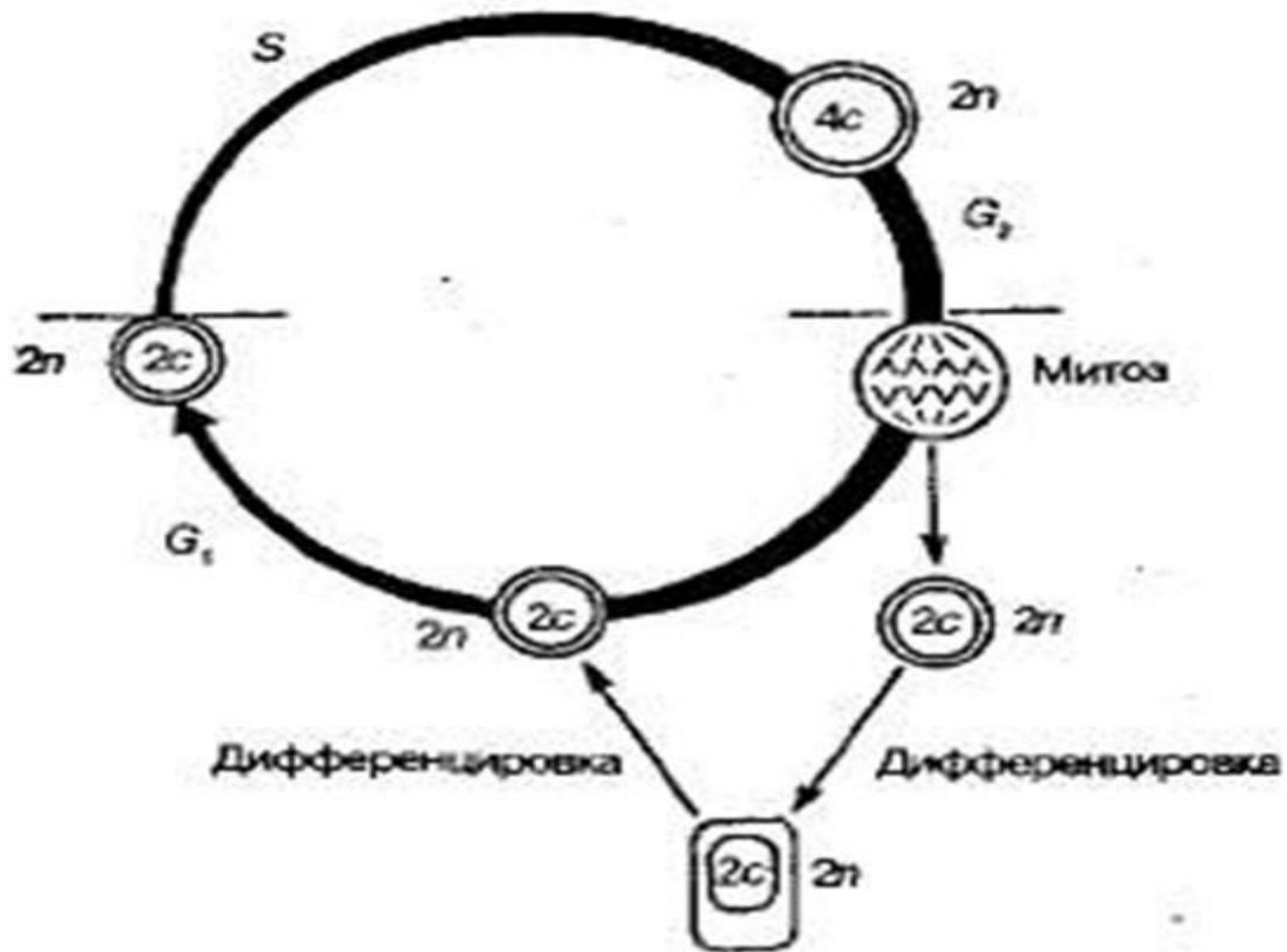
Известно, что пролиферирующие клетки проходят фазы митотического цикла

фаза митоза М

постмитотическая фаза G1 - отражает период стабилизации, отдыха

фаза синтеза S - характеризуется синтезом, удвоением ДНК

премитотическая фаза G2, когда клетка готова к делению.



Химиопрепараты

- 2 группы
- Первая группа – это химические агенты, специфически действующие на клеточный цикл.
- Вторая - вещества действие которых проявляется независимо от цикла (циклонеспецифические).
- **Основные группы противолейкозных препаратов.**
- - глюкокортикостероиды - нециклоспецифические, блок G₁,S
- - антиметаболиты-блокируют S фазу - 6-меркаптопурин, 6- тиогуанин, метотрексат - циклоспецифические, вступают в конкурентные отношения с метаболитами, с предшественниками нуклеиновых кислот. Цитозин - арабинозид (цитозар) - антикистаболит, блокирует синтез ДНК - циклоспецифичен.
- -растительные алкалоиды, антимитотические средства - винкристин, винбластин - нециклоспецифичны, в больших дозах блок G₂
 - алкилирующие средства - циклофосфан - циклоспецифичен, блок G фазы.
- -противоопухолевые антибиотики (даунорубицин, рубиномицин, адриамицин) - ингибируют рост лейкозных клеток, подавляя синтез ДНК, РНК
- -ферменты (L-аспирагиназа, этапозид), L-аспирагиназа циклоспецифична, блок в G₁, S фазе. Этапозид действует в G₂ фазе.

Лечение

- -Сочетание цитостатических препаратов оказывает большее цитостатическое действие, причем комбинировать необходимо препараты различной фазово- и циклоспецифичности с нециклоспецифическими препаратами, чтобы охватить большее количество лейкозных клеток.
- Соблюдение цикличности и прерывистости в применении препаратов · длительность, упорность, достаточная активность терапии

Лечение

- Этапы комбинированной цитостатической терапии
- 1. индукция ремиссии- курсовая цитостатическая терапия по эффективным программам
- 2. консолидация ремиссии -повторное проведение индукционной терапии или проведение более агрессивных схем
- 3. профилактика нейролейкемии- комбинированный метод, включающий облучение головы и эндолюбальное введение метотрексата, возможно сочетание метотрексата и цитозара
- 4. лечение в ремиссию дальнейшая максимальная редукция бластных клеток
- 5. постиндукционная терапии-непрерывная низкодозная поддерживающая терапия и\или периодические курсы реиндукции.

Вспомогательная терапия

Трансфузионная заместительная терапия –переливания эритроцитарной массы, концентрата тромбоцитов Е-аминокапроновая кислота, дицинон, адроксон, плазма.

Дезинтоксикационная терапия- управляемая гемодилюция- гемодез, растворы альбумина, реополиглюкин, солевые растворы, форсированный диурез организма. Экстракорпоральные методы: гемосорбция, плазмаферез, плазмосорбция, бластаферез. ,

Иммунотерапия-иммуноглобулины, препараты интерферона- лейкоцитарный интерферон и рекомбинантный реаферон, моноклональные антитела (МА) в соответствии с фенотипом при различных формах ОЛ.

Пересадка костного мозга

Лечение инфекционных осложнений- антибиотики широкого спектра действия, целесообразнее комбинировать антибиотики различных классов: пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины (с учетом чувствительности микрофлоры). ацикловир (зовиракс) лечение амфотерицином