

**Министерство Здравоохранения Украины
Крымский медицинский Университет им. С. И. Георгиевского**

Т.В. КОБЕЦ, Г.А. БАССАЛЫГО

**КУРС ЛЕКЦИЙ
ПО ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ**

**Учебное пособие
для студентов медицинских университетов,
врачей-интернов и практических врачей.**

Симферополь 2000

Кобец Т.В., Бассальго Г.А. Курс лекций по детской гематологии (Для студентов-интернов и практических врачей). – Симферополь, 2000. – С. 77.

Издание второе дополненное и переработанное

В клинических лекциях по детской гематологии рассмотрены вопросы по этиологии, патогенезу, современных подходах к лечению и профилактике геморрагических диатезов у детей, врожденных гемолитических анемий. Выделены классические синдромы, позволяющие практическому врачу заподозрить гемобластозы у ребенка. Изложены особенности гемостаза у детей, и группы гемостатических и антитромботических средств, применяемых при нарушениях в системе гемостаза.

Лекции рассчитаны на студентов старших курсов, врачей-интернов, педиатров.

Рецензенты:

зав. кафедрой норм. физиологии, профессор, д.м.н. Шпак С.И.,
д.м.н. профессор кафедры госпитальной терапии Кулагин Ю.И.

Печатается по решению Ученого Совета Крымского медицинского Университета им. С.И. Георгиевского
Протокол № 2 от 21.10.1999 г

ВВЕДЕНИЕ

Настоящий выпуск “Клинических лекций по детской гематологии” в основном предназначен для студентов лечебного факультета. Несмотря на то, что детская гематология не является профильной ведущей дисциплиной, тем не менее, в повседневной практике врачу часто приходится сталкиваться с нарушениями в гемограмме или в гемостазиограмме у больных. Геморрагические осложнения часто возникают при гематологических, гастроэнтерологических, пульмонологических, ревматологических, хирургических, акушерско-гинекологических, фтизиатрических и других заболеваниях. В настоящее время любой врач должен разбираться в физиологии и патологии системы гемостаза, методах исследования различных её компонентов, интерпретации результатов, полученных при помощи лабораторных тестов, чтобы успешно проводить заместительную, антикоагулянтную и тромболитическую терапию. Уметь дифференцировать анемию у детей, назначить вовремя соответствующую терапию, иметь настороженность в плане развития гемобластозов у детей в различные возрастные периоды, заподозрить заболевание и своевременно направить на консультацию к специалистам.

В данном курсе сознательно выпущены лекции по анатомо-физиологическим особенностям кроветворной системы у детей, так как эти разделы подробно изложены в имеющихся учебниках по детским болезням.

Основное внимание в учебном пособии уделено особенностям гемостаза, геморрагическим диатезам, гемолитическим анемиям, гемобластозам у детей. По указанным разделам детской гематологии в последнее время появилось много нового материала в периодической литературе, монографиях, однако эти данные разобщены и не всегда доступны для студентов, что послужило причиной создания курса лекций детской гематологии.

В пособии рассмотрены вопросы по клиническим проявлениям заболеваний, профилактике, лечению на патогенетической основе. Для лучшего усвоения излагаемого материала лекции иллюстрированы таблицами.

При изложении материала нами использованы новейшие достижения в области гематологии, педиатрии, которые получили всеобщее признание.

Мы надеемся, что “Клинические лекции по детской гематологии” помогут студентам старших курсов усвоить учебный материал по детской гематологии, а также станут полезными в повседневной работе врачей педиатров.

Доктор мед. наук Кобец Т.В.

Кандидат мед. наук Бассальго Г.А.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза

Гемостазиология (наука о гемостазе) выделилась в отдельную ветвь медицинских знаний.

Гемостаз – это биологическая система, которая обеспечивает сохранение жидкого состояния крови в организме в норме и остановку кровотечения при нарушении целостности сосудистого русла (т. е. свертывающая и противосвертывающая система крови).

Изучение гемостаза все шире входит в клиническую практику. Эти знания необходимы для правильной диагностики, а, следовательно, для правильного лечения различного рода кровоточивости и тромбозов.

Кровоизлияния, жизнеугрожающие кровотечения, эмболии и тромбозы – вот крайняя полоса гемостаза.

Паритет между свертывающей и противосвертывающей системами позволяет поддерживать кровь в жидком состоянии. Текучесть крови – одно из важнейших условий жизнедеятельности организма.

Равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами быстро нарушается в экстремальных ситуациях. Противосвертывающая система в процессе эволюции организма оказалась более слабой и быстрее истощимой.

Труднодоступность вен и быстрое тромбирование иглы при венопункциях у пациента – первый сигнал о возможной катастрофе.

В процессе свертывания крови принимают участие:

1. Сосудистая стенка
2. Клеточные элементы крови (наиболее изучена роль тромбоцитов)
3. Плазменные факторы крови.

Процесс гемостаза разделяют на два:

- 1) первичный гемостаз, сосудисто-тромбоцитарный, или начальный, в котором принимают участие стенки сосудов, тромбоциты и отчасти эритроциты;
- 2) вторичный гемостаз, коагуляционный, или собственно свертывание крови, когда в процесс включаются плазменные факторы коагуляции.

Сосудисто-тромбоцитарный, или начальный, гемостаз играет большую роль в первичной остановке кровотечения путем образования тромбоцитарной пробки. Причем кроме свертывающих факторов, содержащихся в самих тромбоцитах, кровяные пластинки несут на себе ряд плазменных факторов свертывания, выполняя тем самым транспортную функцию.

В настоящее время выделено ряд факторов тромбоцитарных, принимающих участие в гемостазе, оценить нарушение в первичном гемостазе можно по исследованию длительности кровотечения по Дьюке (в N до 4 мин, удлиняется при поражении первичного гемостаза).

Фактор 1 (P1) – ускоряет процесс превращения протромбина в тромбин; Фактор 2 (P2) – ускоряет процесс превращения фибрина в фибрин; Фактор 3 (P3) – тромбоцитарный тромбопластин, участвует в образовании тромбопластина (протромбиназы); фактор 4 (P4) – антигепариновый фактор, который повышает чувствительность фибриногена к тромбину; Фактор 5 (P5) – свертывающий фактор, или тромбоцитарный фибриноген, идентичен фибриногену; фактор 6 (P6) – тромбостенин, сократительный белок кровяных пластинок, обеспечивает ретракцию кровяного сгустка и образование тромбоцитарной пробки; фактор 7 (P7) – антифибринолитический фактор; Фактор 8 (P8) – активатор фибринолиза; фактор 9 (P9) – фибринстабилизирующий фактор; фактор 10 (P10) – серотонин (5-гидрокситриптомин), сосудосуживающий фактор, обеспечивает стимуляцию агрегации; фактор 11 (P11) – аденозиндифосфат (АДФ), является главным стимулятором агрегации.

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется следующими функциями:

- 1) ангиотрофической (тромбоциты путем “передачи” своей цитоплазмы питают эндотелиальные клетки);
- 2) адгезивной (прилипание к месту повреждения эндотелия или чужеродной поверхности);
- 3) агрегационной (склеивание тромбоцитов в виде сетки и образование тромбоцитарного тромба);
- 4) ролью в плазменном гемостазе (тромбоциты выделяют фосфолипиды – пластиночный фактор 3 (ПФ3), на котором идет сборка комплексов плазменных факторов свертывания);
- 5) репаративной (кровяные пластинки выделяют тромбоцитарный фактор роста, заставляющий мигрировать к месту повреждения и делиться фибробласты, макрофаги и гладкомышечные клетки).

Образование тромбоцитарной пробки является первичным механизмом гемостаза по остановке кровотечения и опережает по времени свертывание крови. В процессах агрегации и адгезии тромбоцитов также принимают участие плазменные кофакторы – соли магния и кальция, фактор Виллебранда, фибриноген и др.

Основные механизмы тромбоцитарно – сосудистого гемостаза заключаются в следующем. На повреждение сосудистая стенка отвечает спазмом сосудов. Далее происходит адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному слою поврежденного сосуда в течение 1-3" после травмы образуется гемостатический тромбоцитарный тромб. Первичная агрегация запускается АДФ выделяемой из поврежденных стенок сосудов и эритроцитов в процессе свертывания, также принимает участие и эритропластин выделяющийся из разрушенных эритроцитов. Первичная агрегация тромбоцитов в месте повреждения. В дальнейшем наблю-

дается освобождение тромбоцитарных гемостатических факторов, что ведет к наступлению второй волны агрегации тромбоцитов и образованию первичного гемостатического тромба. Затем происходит ретракция кровяного тромба. Увеличение времени кровотечения (проба Дьюка) подтверждает, что первичный гемостаз осуществляется в основном тромбоцитами, а не свертыванием крови.

На ряду с тромбоцитами массу первичной гемостатической пробки составляют и эритроциты.

Первичная тромбоцитарная пробка не может надежно остановить кровотечение, особенно из крупных сосудов и сосудов с достаточно высоким давлением крови. У здоровых людей первичная пробка через определенный промежуток времени стабилизируется фибрином, который образуется в результате вторичного коагуляционного гемостаза.

Коагуляционный гемостаз представляет собой сложный биологический процесс, в котором в одинаковой степени важны как свертывающие, так и противосвертывающие механизмы.

В настоящее время известно 13 плазменных факторов свертывания крови. Согласно международной номенклатуре, их обозначают римскими цифрами. Некоторые плазменные факторы являются проэнзимами и при превращении в активную форму – энзимы – их маркируют буквой А.

Фактор I. Фибриноген – белок с высокой молекулярной массой, синтезируется в печени. Под влиянием тромбина превращается в фибрин.

Фактор II. Протромбин – гликопротеин, синтезируется в печени. Важную роль в его синтезе играет витамин К. Под влиянием протромбиназы превращается в активную форму – тромбин.

Фактор III. Тканевой тромбопластин – липопротеин с высокой молекулярной массой, обладает свойствами микромембран. Образует комплекс участвующий во внешнем пути формирования протромбиназы.

Фактор IV. Ионы кальция – активируют ряд факторов и входят в состав комплексов.

Фактор V. Проакцелерин (Асглобулин, лабильный фактор) – синтезируется в печени. Входит в состав комплекса, формирующего протромбиназу, осуществляющую превращение протромбина в тромбин.

Фактор VII. Проконвертин (стабильный фактор) – синтезируется в печени в присутствии витамина К.

Фактор VIII. Антигемофильный глобулин (АГГ) – протеин, синтезируемый в печени. Состоит из нескольких компонентов, связан с молекулой фактора Виллебранда. Участвует в формировании протромбиназы по внутреннему пути. Время полужизни (ВПЖ) – 12-18 ч.

Фактор IX. Плазменный тромбопластиновый компонент, фактор Кристман-

са. Образуется в печени, К-витаминозависим, присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется, термостабилен. ВПЖ 18-30 ч.

Фактор X. Фактор Стюарта-Прауэра. Образуется в печени, гликопротеин, К – витаминзависим, присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется, термостабилен. ВПЖ 48-60 ч.

Фактор XI. Плазменный предшественник тромбопластина. Место синтеза не установлено, глобулин, инактивируется при 56°C, сохраняется в плазме и сыворотке, активируется и сорбируется каолином и целитом. ВПЖ 60 ч.

Фактор XII. Фактор Хагемана, контактный фактор. Место синтеза не установлено. Сиалогликопротеин, адсорбируется каолином и целитом. ВПЖ 60 ч.

Фактор XIII. Фибриностабилизирующий фактор, фибринолиза. Место синтеза неизвестно. Глобулин, термолбилен, стабилен при хранении плазмы, в сыворотке отсутствует. ВПЖ 3-4 дня. В свертывающей системе различают внутренний и внешний механизмы, активирующие запуск гемостаза.

Для **внутреннего механизма** необходим контакт белков плазмы с колагеном и другими субэндотелиальными структурами, при этом активируется контактный фактор (XII) с последующим запуском свертывания крови по внешнему механизму. Для **внешнего механизма** необходимо поступление из стенки сосуда и тканей в кровь тканевого тромбопластина (III), который в комплексе с фактором VII образует активатор X. Оба механизма необходимы для нормального гемостаза.

В коагуляционном гемостазе выделяют **четыре последовательные фазы:**

I – формирование активной протромбиназы;

II – образование тромбина;

III – образование фибрина;

IV – послефаза, представленная процессами ретракции и фибринолиза.

Взаимодействие между ферментными и неферментными факторами происходит в сложных белково – липоидных компонентах, которые образуются на различных ступенях коагуляционного каскада. В активации начальных этапов свертывания крови участвует калликреин-кининовая система.

При **внутреннем механизме** активации протромбиназы в контакте с колагеном или какой – либо другой чужеродной поверхностью активируется фактор XII, который через калликреин-кининовую систему вступает во взаимодействие с XI фактором и превращает его в активную форму. Эта начальная “контактная” фаза ускоряется фосфолипидным фактором тромбоцитов (3пф) и не требует ионов Са (фактор IV). Все последующие фазы коагуляционного каскада начиная с активации фактора IX нуждаются в ионизированном кальции. В первом комплексе факторов внутреннего механизма “XIIa+XI+3пф” активируется фактор IX; в комплексе “фактор IXa+VIII^{Ca++}+3пф” – фактор X; в комплек-

се “фактор Ха+фактор V+Ca+3пф” фактору, последний комплекс действует энзимотически на протромбин, превращая его в тромбин (протромбиновый комплекс, протромбиназа).

Во **внешнем механизме** формирования протромбиновой активности образуется комплекс факторов “III + VII + Ca⁺⁺”, направленный на активацию фактора X. Далее процесс свертывания происходит во вторую фазу – фазу превращения протромбина в тромбин. В третьей фазе тромбин отщепляет фибринопептиды А и В от молекулы фибриногена, превращая их в фибринмономеры, которые спонтанно полимеризуются в волокна фибрина. Тромбин активирует фактор XIII, который укрепляет фибрин – полимеры (фибринстабилизирующий фактор), переводит растворимый фибрин S (solubile) в нерастворимый фибрин J (insolubile).

В сгустке фибрина задерживаются ферментные элементы крови – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, последние вызывают уплотнение и ретракцию сгустка. Для оценки II фазы гемостаза: время свертывания по Ли – Уайту 5-7 мин. – удлиняется при гипокоагуляции, укорачивается при гиперкоагуляции. АПТВ – 35-45", удлиняется при гипокоагуляции, укорачивается при гиперкоагуляции. При гиперкоагуляции увеличивается толерантность к гепарину.

Фибринолиз. Свертывающая система функционально взаимосвязана с фибринолитической, кининовой и системой комплемента. Фибринолитическая система, обеспечивает лизис фибрина в кровяном русле, запускается теми же факторами, что и свертывание крови. Фактор XIIa взаимодействует с прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном плазмы (ВМК) и активирует пламиноген. Фибринолиз идет тем быстрее, чем выше локальная концентрация пламиногена в сгустках. Кроме ферментной фибринолитической системы, в организме происходит неферментный фибринолиз, осуществляемый комплексом гепарин – антитромбин III – адреналин, функционирующим в физиологических условиях.

Ингибиторы свертывания крови. Существенная сторона гемостаза – ингибирование процесса свертывания крови. Ингибиторы сохраняют жидкое состояние крови в циркуляции, препятствуют переходу локального тромбообразования в распространенное. Известны две группы естественных ингибиторов свертывания крови:

1. Первичные, предшествующие свертыванию крови, и
2. Вторичные, образующиеся в процессе свертывания крови, группа протеониза.

Антитромбин III является наиболее мощным ингибитором свертывания, действующим не только как антитромбин, но и как инактиватор факторов Ха, IXa, XIa, XIIa, VIIa, V. На антитромбин III и его фактор – гепарин приходится 4/

5 физиологической антикоагулянтной активности. В семьях с наследственным дефицитом антитромбина III имеется выраженная склонность к тромбозам (тромбофилия). В процессе гемостаза образуются дополнительные антикоагулянты в виде “отработанных” факторов свертывания крови: мощный антикоагулянт фибрин (“антитромбин I”), адсорбирующий и инактивирующий большое количество тромбина; продукты фибринолиза, также являющиеся антикоагулянтами, делают молекулы фибриногена недоступными воздействию тромбина. Поэтому, определение в плазме продуктов расщепления фибриногена и фибрина (ПДФ) имеет значение в распознавании ДВС – синдрома. В патологических условиях могут накапливаться мощные иммунные ингибиторы свертывания крови, специфические антитела против того или иного фактора, например ингибиторы факторов 8 и 9 при гемофилии.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ

Большинство показателей гемостаза детей в возрасте от 1 года до 14 лет существенно не отличаются между собой, а также от значений соответствующих показателей у взрослых. У детей до 1 года отдельные величины (время свертывания крови, содержание тромбоцитов и индекс тромбоцитарной активации, ряд параметров, отражающих гемостатические свойства кровяного сгустка) могут незначительно отличаться от таковых у детей более старшего возраста, что отражает функциональные особенности периода новорожденности. При рождении доношенного здорового ребенка имеет место низкий уровень контактного фактора XII (Хагемана) до 0,33 – 0,73 ЕД/мл. Достижение уровня старшего возраста наступает в течение первых 6-12 месяцев жизни. Уровень фактора Флетчера (прекалликреина) и Фицджеральда Фложе (высокомолекулярного кининогена – ВМК) также снижен до 0,53 – 0,21 ЕД/мл и 0,3–0,78 ЕД/мл соответственно по сравнению с их содержанием у детей первого года жизни (0,62–1,2 ЕД/мл) и взрослых (0,5–1,36 ЕД/мл). Комплекс фактор XII – прекалликреин – ВМК являются пусковым для всех плазменных протеолитических систем, поэтому при наследственном дефиците его компонентов нарушается как свертывание крови, так и внутренний механизм активации фибринолиза. Клинически это может реализоваться склонностью к тромботическим осложнениям на фоне геморрагических проявлений. Наиболее интенсивно уровень факторов контактной фазы свертывания повышается в течение 6 месяцев, достигая значения в среднем для каждого из факторов до 0,7 ЕД/мл, а в возрасте 1 года содержание перечисленных факторов не отличается от такового у детей старшего возраста.

Содержание К-витаминзависимых факторов у доношенных новорожденных в первый день жизни снижено: уровень протромбина (II) составляет 0,37 –

0,59 ЕД/мл, проконвертина (VII) – 0,47-0,85 ЕД/мл, фактора Кристмасса (IX) – 0,34-0,75 ЕД/мл, фактора Стюарта – Прауэра (X) – 0,26-0,54 ЕД/мл. Последующие дни жизни концентрация этих факторов снижается, достигая минимума ко 2-3 дню. Физиологическая коагулопатия исчезает без специальной фармакологической коррекции к 5-7 дню. Уровень фактора VII к концу первой недели жизни достигает 0,62-1,16 ЕД/мл. Наиболее интенсивно содержание фактора II, IX, X повышается в течении первых 2-6 месяцев, достигая к полугоду в среднем уровня 0,7 ЕД/мл, а в возрасте 1 года отличается от их содержания у старших детей. Степень депрессии факторов II, IX, X и риск возникновения геморрагической болезни новорожденных в раннем неонатальном периоде значительно уменьшается при раннем прикладывании ребенка к груди (в первые 2-3 часа после рождения), а также при поздней перевязке пуповины. “Физиологическая гипокоагуляция” в условиях обязательного тромбирования сосудов пуповины носит адаптационный характер, поскольку повышение коагуляционной активности крови до уровня взрослых пациентов может способствовать развитию тромбозов и ДВС – синдрома даже при незначительных патологических ситуациях.

Предупреждение тромбообразования и поддержания агрегатного состояния крови во многом зависит от уровня антитромбина III универсального ингибитора свертывания, на долю которого приходится до 80% всей антикоагуляционной активности плазмы. У доношенных новорожденных уровень антитромбина III при рождении составляет 0,5-0,75 ЕД/мл. Резко повышается к 6 мес. до 0,94-1,14 ЕД/мл, на протяжении последующего времени содержание антитромбина III остается таким же, как у взрослых. Уровень других ингибиторов свертывания – α_2 -макроглобулина (1,4 ЕД/мл) и α_1 -антитрипсина (0,93 ЕД/мл) при рождении почти такие же, как у взрослых, 1,6 ЕД/мл и 1,0 ЕД/мл соответственно. К 6 мес. содержание α_2 -макроглобулина резко возрастает до 1,9 ЕД/мл, постепенно снижается к году до уровня детей старшего возраста. Более высокое содержание α_2 -макроглобулина у детей периода новорожденности является, по видимому, компенсаторной реакцией организма, направленный на предотвращение тромботических осложнений в связи с относительным дефицитом антитромбина III. Это подтверждается более резким повышением уровня ингибиторов (α_2 -МГ и α_1 -АТ) по сравнению с изменением активности антитромбина III при подостром ДВС – синдроме у детей равного возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями.

Показатель структурной характеристики сгустка, общий гемостатический показатель, ретракция сгустка, индекс тромбоцитарной активации у новорожденных первой недели и первого месяца жизни по сравнению с этим же показателем у детей старше года. Данная особенность периода новорожденности является одной из причин, предрасполагающих к геморрагическим осложнениям

у пациентов раннего возраста. Кроме того, вследствие формирования гемостатически неполноценного сгустка показатель спонтанного фибринолиза резко возрастает, что не соответствует состоянию плазминовой системы.

Содержание плазминогена и a_2 -антиплазмина к моменту рождения самое низкое, в то же время активность тканевого плазминогена самая высокая. В этот период уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена вдвое превышает таковой у взрослых. К году содержание плазминогена возрастает до 1 ЕД/мл параллельно повышению уровня a_2 -антиплазмина до 1,2 ЕД/мл на фоне снижения содержания тканевого активатора плазминогена. По данным Л.З. Баркагана активация фибринолиза у новорожденных особенно выражена в первые минуты жизни, что связано с поступлением в кровотоки из легких при начале дыхания большого количества активатора плазминогена. Наиболее выражен этот процесс при поздней перевязке пуповины (до 5 мин). То в первые дни после рождения ребенка система гемастозиологической защиты обусловлена адаптационными процессами новорожденного ребенка. Диагностика нарушений в системе гемостаза представлена в таблицах 1 и 2.

Средства влияющие на свертывающую и антисвертывающие системы

I. Гемостатические средства.

1. Прямые коагулянты (тромбин, фибриноген)
2. Непрямые коагулянты (викасол)
3. Антифибринолитического действия (контрикал, абден)
4. Уменьшающие проницаемость сосудов (адроксон, дицинон)
5. Средства усиливающие агрегацию тромбоцитов (серотонин)

Из трав: лист крапивы, трава тысячелистника, кора калины, “водяного перца”.

II. Средства тормозящие свертывание крови (антитромбические средства)

1. Прямые антикоагулянты (гепарин)
2. Непрямые антикоагулянты (кумарин и его производные)
3. Фибринолитического действия (фибринолизин)
4. Средства препятствующие агрегации тромбоцитов (гепарин, аспирин, дипиридамол)
5. Средства препятствующие агрегации эритроцитов (трентал)

Таблица 1

Определение характера кровотоочивости по клиническим проявлениям

Клинические проявления	Характер кровотоочивости	
	Коагуляционный	Клеточный
Гематомы (синяки)	Большие	Небольшие, поверхностные
Гемартрозы	Часто встречаются у 6-месячных больных	Нехарактерны
Носовые кровотечения	Наблюдаются редко	Часто основной вид кровотечения
Желудочно-кишечные кровотечения	Как преобладающий симптом встречается редко, пока нет изъязвления	Преобладающий симптом
Гематурия	Характерна	Нехарактерна
Маточные кровотечения	Нехарактерна (большинство больных мужчины)	Характерна
Кровотечение после экстракции зуба	Начинается через несколько часов после экстракции и не останавливается после наложения давящей повязки	Начинается сразу после экстракции и обычно останавливается после наложения давящей повязки
Послеоперационные кровотечения	Поздние кровотечения с образованием раневой гематомы	Кровотечения в основном во время операции
Характерные проявления при умеренных формах	Большие гематомы после травмы и остальные кровотечения после ранений	Носовые и маточные кровотечения

Таблица 2

Обязательный объем лабораторных исследований при первичном обследовании больного с геморрагическим заболеванием

Тесты для характеристики плазменно-коагуляционного звена гемостаза	Тесты для характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза
Время свертывания венозной крови	Резистентность сосудистой стенки
Время рекальцификации плазмы	
Активированное парциальное тромбопластиновое время	
Одноступенчатое протромбиновое время (протромбиновый индекс)	
Тромбиновое время	Длительность кровотечения
Концентрация фибриногена	
Тест растворимости фибринового сгустка в мочеvине (активность фактора XIII)	

ГЕМОФИЛИЯ

ГЕМОФИЛИЯ относится к коагулопатиям с непосредственным нарушением гемостаза, для которых характерна изолированная непостоянность одного какого-либо фактора свертывания крови. Различают гемофилию А (классическая гемофилия), обусловленная дефицитом фактора VIII антигемофильного глобулина (АГГ), и гемофилию В (болезнь Кристмаса), связанную с дефицитом фактора IX. По частоте гемофилия А составляет 70-80 %, а гемофилия В 6-13 %. На дефицит этих двух факторов свертывания приходится 96-98 % всех наследственных коагулопатий. От 0,3 до 1,5 % составляет дефицит факторов VII проконвертин, XI – плазменный предшественник тромбопластина, X – Стюарта – Прауэра.

О том, что гемофилия наследственное заболевание, было известно еще в V веке н. э. Уже тогда знали о женщинах – передатчицах гемофилии сыновьям. Женщины кондукторы могут передавать гемофилию не только своим детям, но и через дочерей – кондукторов внукам, правнукам и более позднему потомству, по этой причине наследственность гемофилии в клинике не всегда распознается. Частота гемофилии в различных странах колеблется от 6,6 до 18 на 100 000 жителей мужского пола. Гены регулирующие синтез факторов VIII и IX, локализируются в X – хромосоме гена, обуславливающего биосинтез антигемофильного фактора. Этот ген рецессивен. Кондукторы заболевания женщины, имеющие вторую нормальную X – хромосому, как правило, не страдают кровоточивостью, так как активность патологической хромосомы замаскирована доминантными генами, находящимися в здоровой хромосоме. У мужчин же это заболевание проявляется, т. к. в пораженной хромосоме нет генов, обуславливающих биосинтез факторов VIII и IX, так же как и в U хромосоме. Однако активность фактора VIII у женщин кондукторов снижена наполовину по сравнению с нормой, и у них может наблюдаться кровоточивость во время родов, при операциях, травмах. У женщин гомозигот возникает неприкрытая гемофилия в тяжелой форме.

Причиной гемофилии могут быть количественные и качественные изменения факторов свертывания крови. Различают наследственную и спонтанную форму заболевания, последняя является следствием вновь возникшей мутации. В настоящее время известно, что мутации при сперматогенезе в 30 раз выше, чем при овогенезе. Поэтому мутация генов в X – хромосоме может с большей вероятностью первоначально произойти в организме отца, нежели матери.

ГЕМОФИЛИЯ С (болезнь Розенталя) связана с дефицитом XI фактора. Ген гемофилии С фиксируется на U хромосоме, заболевание аутосомное, болеют девочки и мальчики, встречается в гетеро- и гомозиготной формах. Гомозиготная форма протекает тяжело.

В зависимости от клинического течения выделяют три формы заболевания:

1. Латентная форма – кровоточивость возникает только при обширных травмах и больших хирургических вмешательствах и то не во всех случаях. При отсутствии данных ситуаций человек может и не подозревать о болезни.

2. Легкие формы – как правило, геморрогические проявления отсутствуют. Кровотечения могут возникнуть при травмах или хирургических вмешательствах.

3. Выразные формы болезни имеют некоторое сходство с гемофилией А. Наблюдаются умеренные спонтанные кровотечения из слизистой оболочки ротовой и носовой полости. Иногда при легком воздействии возникают неадекватные синяки и гематомы, возможны острые гемартрозы, у некоторых девочек в пубертатном периоде отмечаются обильные меноррагии, которые с возрастом уменьшаются.

ПАТОГЕНЕЗ. Развитие кровоточивости происходит в связи с нарушением свертываемости крови вследствие недостатков факторов VIII, IX или XI (плазменный предшественник тромбопластина).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Для гемофилии характерны периодически повторяющиеся эпизоды кровоточивости и повышенной чувствительности к травмам. Гемофилия характеризуется, прежде всего, гематомным типом кровоточивости – большими межмышечными, внутримышечными гематомами, повторяющимися острыми кровоизлияниями в суставы, на фоне которых возникают хронические артриты. Наблюдаются возрастные особенности характера кровоточивости. Так, у новорожденных бывают обширные кефалогематомы, поздние кровотечения из пупочного канатика, подкожные и внутрикожные кровоизлияния. У большинства детей не наблюдается геморрагий, пока они не начинают ползать и ходить. Вакцинация на первом году жизни также не обходится без кровоточивости, при прорезывании зубов, из лунки удаленного зуба у больных детей отмечаются кровотечения. После 3-х лет присоединяются кровоизлияния в разные суставы.

Характерна сезонность обострения: с марта по май и в ноябре декабре.

По тяжести кровотечения, которая строго коррелируется со степенью дефицита фактора VIII или IX в плазме больного, гемофилию подразделяют на следующие группы:

а) с уровнем фактора VIII или IX 0 1% – крайне тяжелая форма; б) 1-2% – тяжелая форма;

в) 2-5% форма средней тяжести;

г) выше 5% легкая форма, но с возможностью возникновения тяжелых и даже смертельных кровотечений при травмах и хирургических вмешательствах, проводимой без достаточной заместительной терапии криопреципитатом VIII или IX фактора. Норма VIII в плазме крови 56-110%.

Кровотечения при гемофилии бывают длительные.

Подкожные гематомы образуются различной величины безболезненные “опухольи”, которые рассасываются долго (до 2-х месяцев) с цветением от синефиолетовой до желтой окраски. Кожные кровотечения могут длиться до 16 дней и более.

Кровотечение из слизистых оболочек встречается 3/4 больных гемофилией. Наиболее частые кровотечения из носа и десен.

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта бывают в связи с травмой живота, при наличии почечных камней могут быть и спонтанные почечные кровотечения.

Внутримышечные гематомы возникают после ушибов и наблюдаются главным образом при тяжелой форме гемофилии. Они могут ежегодно рецидивировать в одной и той же области, сопровождаться лихорадкой, недомоганием, желтушностью, уробилинурией, анемией.

Ушиб глаза может вызвать ретроорбитальное кровотечение, экзофтальм, сдавление нерва и слепоту.

Наиболее часто наблюдается поражение суставов, которое классически проходит определенную этапность: **гемартроз – гемартрит – анкилоз**. Кровоизлияние в сустав проявляется быстрым увеличением объема сустава (чаще коленного). Пальпация сустава безболезненна, но при большом кровоизлиянии напряжение суставной сумки вызывает сильные боли, наступает затруднение движений, нога принимает более согнутое положение. При рассасывании излившейся крови может повыситься температура, увеличиться СОЭ. При рецидивах на рентгенограмме отмечается остеопороз суставных поверхностей вследствие декальцинации. Обратное развитие гемартроза происходит на 2-3 неделе. Нередко это первый и единственный признак проявления гемофилии. Излившаяся в полость сустава кровь может полностью рассосаться без каких – либо остаточных явлений, но повторные кровоизлияния в этот же сустав ведут к нарушению его функции.

Гемартрит – присоединение воспаления синовиальных оболочек к кровоизлиянию в сустав – приводит к хроническому процессу в суставе который остается припухшим и не уменьшается в объеме. Определяется зыбление при пальпации. При ограничении подвижности сустава развиваются атрофия и слабость мышц. На рентгенограмме видна деформация суставных концов, помимо остеопороза, наблюдаются метафизарные поперечные полосы склероза, напоминающие рахитические изменения. Эпифиз большеберцовой кости утолщается, к этим изменениям подсоединяется подвывих, и процесс переходит в III стадию – анкилоз (неподвижность сустава). Гемофильный анкилоз может наступить, если не лечить сустав. Последний анкилозируется в порочном положении, в результате больной ребенок становится инвалидом.

ДИАГНОСТИКА. Большое значение имеет семейный анамнез. Гемофилию можно заподозрить при наличии гематомного типа кровоточивости, длительных кровотечениях при травмах и операциях на основании поражения суставов. Вопрос окончательно решается при оценке гемостазиограммы, которая обнаруживает гипокоагуляцию вследствие резкого нарушения протромбинообразования. Тесты, характеризующие первую фазу свертывания крови (образование внутреннего, кровяного тромбластина или протромбиназы). Увеличивается время свертывания крови по Ли-Уайту, более 10 минут. АПТВ больше 45".

АПТВ – активированное парциальное тромбластиновое время. Широко в клинике используется определение АПТВ (норма – 35-45), при гипокоагуляции удлинняется, при гиперкоагуляции укорачивается.

Распознавание вида гемофилии может быть проведено с помощью “тестов смешивания”: к плазме крови исследуемого больного последовательно в разных пробирках добавляют образцы плазмы больных с известной формой гемофилии, с почти нулевым содержанием факторов VIII и IX. Если смешиваются плазмы с дефицитом одного и того же фактора свертывания, то коррекции с нарушенной свертываемости не наблюдается. При смешивании плазмы с нарушением различных факторов происходит взаимная компенсация дефектов и нормализация свертывания крови. Форма гемофилии устанавливается по той плазме которая не исправляет у исследуемого больного время свертывания крови.

В период новорожденности гемофилию приходится дифференцировать с геморрагической болезнью новорожденных, для которой характерно снижение в крови ребенка уровня К – витаминзависимых факторов II, VII, IX, X, до 30 – 70% нормы. В отличие от гемофилии, это приобретенный дефицит факторов протромбинового комплекса на коротком промежутке времени (до восстановления синтеза витамина К в кишечнике новорожденного на 5-7 день жизни). При этом отсутствует семейный геморрагический анамнез, а также выявляются нарушения в показателях протромбинового и аутокоагуляционного тестов. Кровоточивость устраняется трансфузией донорской плазмы (до 50 мл) с одновременным введением 3–5 мг викасола.

ЛЕЧЕНИЕ гемофилии состоит из замещения дефицитного фактора, а также в устранении последствий кровоизлияний, главным образом в суставы. Наиболее эффективен в лечении гемофилии криопреципитат VIII-го фактора.

При легкой форме гемофилии назначают дезоксидезоминовазопрессин (DDAVP) 0,3 мкг/кг/сут.

Тяжелые формы гемофилии требуют назначения концентратов факторов VIII/IX: инъекция ударной дозы вещества, непрерывное введение.

В качестве дополнительных средств используют фибриновый клей и антифибринолитики.

Основными принципами лечения являются следующие.

Во-первых, концентраты АГГ применяются во время эпизода кровотечения, перед хирургическим вмешательством.

Во-вторых, в качестве профилактического средства (профилактика кровотечений) АГГ используют по 2-м схемам: перемежающееся применение (синовиты, послеоперационный период); непрерывное профилактическое применение 2-3 раза в неделю у детей.

Криопреципитат – это белковый концентрат, в котором много фактора УШ выделяемого из донорской плазмы при охлаждении (криоосаждение). Низкое содержание альбумина в препарате позволяет вводить в кровоток больших в значительных количествах, повышать концентрацию фактора УШ до 100%, не опасаясь перегрузки системы кровообращения и отека легких.

Как правило, во флаконе (одна доза) содержится 25 мл криопреципитата, в которых не менее 200 ЕД препарата. Идеальным было бы определить на кануне инфузии криопреципитата количество дефицитного фактора (УШ), а, кроме того, постинфузионный его уровень. Однако назначают криопреципитат в зависимости от тяжести геморрагических проявлений: умеренный гемартроз, небольшие кровотечения, удаление 1-2 зубов требует 10-15 ЕД препарата на 1 кг массы тела в сутки. При тяжелых гемартрозах, больших гематомах, удалении нескольких зубов необходимо 20-40 ЕД, при профузных кровотечениях после больших травм, **травматических операциях** (на легких, печени, тонзиллэктомия), почечных, желудочно – кишечных кровотечениях, гематомах в области шеи и дна полости рта, угрожающих асфиксией, назначают криопреципитат в больших дозах, до 60-100 ЕД/кг массы тела. Лечение криопреципитатом проводится в течение 3-6 дней, за этот срок, как правило удадутся осуществить гемостаз. При значительной анемизации больного за эти же дни назначают инфузии отмытых эритроцитов. Применяют криопреципитат с учетом совместимости по АВО – группам и резус – принадлежности крови (1 ед/кг концентрата АГГ увеличивает содержание фактора в плазме больного на 2 ед/дл (2%).

Перед введением криопреципитат согревают до комнатной температуры, а затем до температуры тела, вводят шприцем медленно в/в. Важно соблюдать частоту введения препарата которая зависит от биологического периода полураспада антигемофильного фактора. Так, для фактора УШ этот период составляет 8-12 ч. и вводить его надо каждые 8-12 часов.

Хранится криопреципитат при температуре – 30°С. Фактор IX выделяется не в чистом виде, а вместе с факторами 2, 7, 10, в комплексе РРСВ (по первым буквам названный фактор): Р – протромбин (II), Р – проконвертин (VII), С – фактор Стюарта (X), В – фактор Кристмаса (IX). В 1 мл комплекса содержится 10-60 ЕД фактора IX, который более устойчив, чем фактор УШ, хранится до года при температуре около 4°С.

С гемостатической целью показаны также ингибиторы фибринолиза: 5% р-р ε-аминокапроновой кислоты в/в 150-250 мл в сутки или 1-2 г сухого порошка внутрь.

Противопоказанием для назначения ингибиторов фибринолиза является почечное кровотечение.

В ответ на проводимую терапию может возникнуть химеризм АГГ, т. е. своеобразный “синдром потребления АГГ”, поэтому при заместительной терапии обязателен контроль за уровнем УШ и IХ факторов.

Еще более грозным осложнением является появление у больного гемофилии циркулирующего антикоагулянта – ингибитора. Увеличение частоты и количества инфузируемых препаратов крови каждому больному привело не только к резистентности таких больных к вводимым препаратам, но и усилению кровоточивости после их введения. Частота ингибиторной гемофилии колеблется от 7% до 12 % (Л. Н. Якунина, 1999). Длительность циркуляции ингибитора от нескольких дней до нескольких месяцев и лет. Ингибитор носит иммунную природу и относится к классу иммуноглобулинов G.

На современном этапе определение ингибитора является обязательным у каждого больного перед началом лечения и в его процессе, а также при отсутствии эффекта от проводимой терапии.

Для профилактики появления у больного гемофилии циркулирующего антикоагулянта – ингибитора, в качестве заместительной терапии следует пользоваться только очищенным АГГ или рекомбинантным.

Лечение ингибиторной формы гемофилии представляет большие трудности. В настоящее время успешно применяются две программы: шведский протокол и боннский. В первом протоколе применяют преднизолон в сочетании с циклофосфамидом и IgG и высокие дозы рекомбинантных факторов VIII/IX. Во втором – создают толерантность высокими дозами концентратов до 200 ед/кг с последующим снижением дозы. Иммунотолерантные больные имеют в циркуляции IgG4 антитела, которые образуют комплекс с факторами VIII/IX.

При неэффективности такой терапии показан плазмоферез и даже заменное переливание крови.

Лечение гемартрозов проводится введением криопреципитата фактора VIII 20 ЕД/кг – при легкой травме, без клинических проявлений; при остром гемартрозе ухлость и болезненность сустава) – 30-50 ЕД/кг. В течение 3-5 дней для уменьшения кровотечения можно поднять конечность, приложить лед, подвесить с помощью подвязок и иммобилизовать (с помощью бинтов и шин). Затем фонофорезом с гидрокартизоном, курсами по 10 сеансов, 3-4 курса в год. Гидрокартизон наносят на область сустава в виде жировой эмульсии (125 мг суспензии гидрокартизона + 35 г ланолина + 15 г вазелина) в зоне воздействия

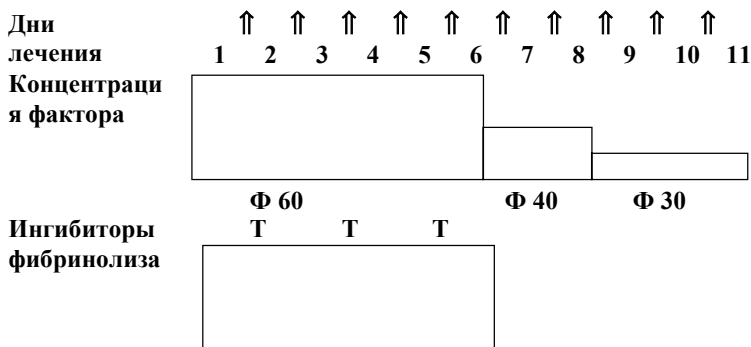


Рис. 1 Протокол лечения больного гемофилией при кишечном кровотечении.

↑↑ однократное введение концентрата фактора Ф60, Ф40, Ф30 - из расчета соответственно 60, 40, 30 ед/кг на введение.

Т трансамча внутривенно капельно на физиологическом растворе из расчета суточной дозы: детям до 1 года 0,15-0,4 г, в возрасте 2-3 лет - 0,3-0,7 г, 4-6 лет 0,5-1,3 г, 7-14 лет 0,8-2,0 г.

ультразвука. С успехом применяют фонофорез с гидрокартизоном при негемофильных остеоартрозах. Для предотвращения атрофии и контрактур необходимо рано начать лечебную физкультуру. Артроцентеза по возможности избегают. В СНГ разрешены следующие препараты фактора VIII :

1. профилат, гемофил, моноклеит (США)
2. фанкторейт (Франция)
3. криобумен (Австрия)
4. криофактор (Испания)

ГЕММОРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

ГЕММОРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ – геморрагический иммунный микротромбоваскулит или (болезнь Шенлейна –Геноха)- самое распространенное геморрагическое заболевание в детском возрасте. В его основе лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов (капилляры, артериолы, вены).

Есть данные, что геморрагический васкулит описал Хеберден еще в 1801г.

Васкулитом болеют одинаково часто мальчики и девочки преимущественно весной и осенью.

ЭТИОЛОГИЯ. Геморрагический васкулит – полиэтиологическое заболевание, развитию которого способствуют аллегизирующие факторы: стрептококковая и респираторная вирусная инфекция, с чем, по-видимому, связана наибольшая заболеваемость в холодную пору года, а также прививки, пищевая и лекарственная аллергия. Все эти факторы выступают в роли антигенов, принимающих участие в формировании антигенной части комплекса антиген – антитело.

Из пищевых продуктов большая роль как аллергенам отводится цитрусовым, землянике, клубнике, шоколаду; инициаторами аллергических проявлений могут быть яйца, мясо, рыба, грибы, икра, фасоль и др. продукты. В. А. Насонова подчеркивает, что после пищевой аллергии или интоксикации болезнь дебютирует абдоминальной пурпурой. Кроме того абдоминальный синдром может развиваться у детей после употребления в пищу апельсинов, на фоне глистной интоксикации и лямблиоза кишечника, а также ОРЗ и кариеса зубов.

При кожном кожно – суставном синдромах могут иметь место аллегизирующие факторы в виде респираторных и стрептококковых инфекций (ОРЗ, ангина, хр. тонзиллит, гайморит, отит, кариес зубов).

Почечный синдром во всех случаях дебютирует после острых заболеваний (ОРЗ, ангина), переохлаждение или (и) на фоне хронических очагов в инфекции (тонзиллит, синусит, кариес зубов, холецистит), нередко с исходом в хронический гломерулонефрит. У 25% детей болезнь может возникнуть без видимых причин.

ПАТОГЕНЕЗ. Развитие геморрагического васкулита сложное, нарушен иммунитет. Еще в 1961 г. ученые предположили, что комплекс антиген – антитело повреждает эндотелиальные клетки сосудов, а это ведет к отеку, геморрагиям и тромбозу. В дальнейшем эта гипотеза подтвердилась.

В настоящее время нет убедительных данных о том, что геморрагический васкулит – аутоиммунное заболевание. Антигены различного происхождения и неспецифическая реакция антиген – антитело повреждающе воздействуют на капилляры, артериолы и вены. Причем комплексы антиген – антитела, как известно, преципитируют и элиминируются из кровеносного русла фагоцити-

рующими клетками. Растворимые или циркулирующие иммунные комплексы образуются при значительном количественном преобладании антигена над антителами. Именно оно (ЦИКи) и активируемые ими комплименты вызывают васкулит с фибриноидным нефрозом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, лейкоцитарной инфильтрацией, геморрагиями и дистрофическими изменениями в очаге поражения, вплоть до некрозов. Нарушенная пористость стенки сосуда является инициатором процесса внутрисосудистого тромбообразования. Структурные элементы стенки сосуда при повреждении начинают способствовать адгезии тромбоцитов, активизировать реакцию высвобождения из них эндогенных факторов агрегации, участвовать в агрегации тромбоцитов и активировать контактную фазу процесса свертывания крови. Фибрин стабилизирующий фактор стенки сосудов способствует образования окончательного фибрина. Развивается микротромбоваскулит с гиперкоагуляцией которая преобладает на всех этапах заболевания.

Наряду с комплексом антиген-антитела с комплементом на стенку кровеносных сосудов воздействуют гистамин и гистаминоподобные вещества, которые избыточно накапливаются в крови больных.

Важное значение имеет нейрососудистый механизм, способствующий развитию микротромбозов.

Для геморрагического васкулита характерна системность поражения кровеносных сосудов. Клинические и патологоанатомические данные свидетельствуют о более частом вовлечении в процесс микрососудов кожи, суставов, желудочно – кишечного тракта и почек. Если при васкулите наблюдаются деструктивные (некротические и язвенные) изменения, то преобладает отек, геморрагическая инфильтрация и фибриноидные изменения соединительно-тканной основы кожи. Все это осложняется гнойной инфекцией. В пищеварительном тракте часто обнаруживаются изменения в тонком кишечнике, где на фоне геморрагических инфарктов слизистой оболочки и подслизистого слоя развиваются обширные некротические и язвенные изменения. Воспалительный и деструктивный процесс могут переходить на мышечную и серозную оболочку, что приводит к перфорации кишечника, к разлитому фибринозно гнойному перитониту.

Поражение почек при ГВ может возникнуть в начале, середине и конце заболевания, когда другие признаки ГВ исчезают или исчезли. Прогрессирование почечной патологии как бы ослабляет тяжесть сосудистых изменений в других органах, в ЖКТ и коже. В почках часть капиллярных петель подвергается тромбозу и фибриноидному некрозу. Может развиваться подострый и хронический гломерулонефрит с исходом в сморщенную почку и азотемию, однако чаще всего по исчезновению клинических признаков острого гломерулонефрита клубочки почек приобретают нормальную структуру.

В 1984 г. А.А. Ильиным была предложена классификация геморрагического васкулита у детей, в которой он выделяет клинико – анатомические формы, синдромы, тяжесть процесса, фазы активности, течение болезни.

Формы васкулита – невисцеральная, висцеральная, смешанная зависят от обширности поражения сосудов, с ним связаны и синдромы – кожный, кожно – суставной, абдоминальный, почечный и др., которые могут сочетаться или сменять друг друга. Острота заболевания определяется тяжестью процесса, его активностью и длительностью течения. По тяжести каждая из клинических форм может быть легкой, средней тяжести и тяжелой. Фазы – активная и стихия – могут чередоваться, в этом заключается волнообразность течения васкулита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Переходя к характеристике синдромов васкулита, следует отметить, что это геморрагическое заболевание характеризуется васкулитно-пурпурным типом кровоточивости с наиболее частым проявлением геморрагии на коже (кожный синдром); элементы сыпи слегка приподняты и строго отграничены, не исчезают при надавливании. Появляются высыпания симметрично, преимущественно на разгибательных поверхностях голеней и рук, на ягодицах. Для детей одновременно с высыпаниями характерно возникновение ангионевротического отека на кистях и стопах, губах, ушах, в области глаз и волосистой части головы.

Высыпаниям может сопутствовать полиартериит – кожно-суставной синдром. При этом наблюдается отек в области крупных сосудов (особенно часто в коленных и голеностопных), который сопровождается летучими болями разной интенсивности. Суставной синдром может возникнуть после кожного, но чаще бывает вместе с ним.

Абдоминальный синдром может проявиться на фоне кожного или кожно-суставного синдрома, однако они редко предшествуют им, проявляясь изолированно кровоизлияниями в стенку кишечника или в брюшину, отеком и дискинезией желудочно-кишечного тракта. Приступообразные боли типа кишечной колики возникают внезапно, могут локализоваться вокруг пупка, в правом подреберье, подложечной или правой подвздошной областях. При тяжелых формах васкулита боли в животе настолько сильные, что дети мочатся в постели и кричат, принимают вынужденное положение, лежа на боку с поджатыми к животу ногами. В таких случаях возникают подозрения на аппендицит, инвагинацию кишечника, перитонит, острый панкреатит, язву желудка, холецистит, глистную инвазию. При “чистом” абдоминальном синдроме (без проявлений васкулита на коже) диагностика весьма затруднена. Геморрагии на слизистой оболочке кишечника и желудка проявляются кровавой рвотой, меленой или свежей кровью в стуле, а также ложными позывами и учащенным стулом или, наоборот, задержкой его.

Абдоминальные боли могут повторяться в течении дня, нескольких дней, недели и более. Синдром, как правило сопровождается лихорадкой, повышением числа лейкоцитов в периферической крови и повышением СОЭ, при больших кровопотерях может развиваться анемия, коллапс. В гемостазиограмме определяется гипертомбоцитоз и гиперкоагуляция.

Клиника почечного синдрома – это фактически острый гломерулонефрит, развившийся на фоне кожного, кожно – суставного или других синдромов. Поражение почек может протекать и по типу хронического гломерулонефрита. В любом случае наблюдается микро и макрогематурия, протенурия, цилиндрурия. Артериальная гипертензия при этой форме нефрита у детей отмечается редко. Иногда развивается нефротический синдром. Признаки нефрита исчезают через несколько недель или месяцев, у части больных они не исчезают вовсе, быстро прогрессируя с исходом в уремию в первые два года заболевания. В любом случае поражение почек при ГВ делают угрожающим прогноз заболевания.

У детей до пяти лет может наблюдаться злокачественный синдром. В литературе часто описывают случай молниеносной пурпуры у девочки 2 лет. ГВ развился у нее после употребления в пищу съедобных качественных грибов, спустя 2 – 3 часа все тело ребенка стало покрываться геморрагиями красновато – синего цвета, которые очень быстро распространились, покрывая лицо и волосистую часть головы. При поступлении девочка вела себя очень беспокойно, затем у нее начались судороги, она потеряла сознание и спустя 8 часов от начала высыпаний погибла. При вскрытии были обнаружены множественные геморрагические инфаркты во всех отделах головного мозга.

При злокачественном синдроме с молниеносным течением не бывает кровотечений из слизистых оболочек, но весьма характерны экхимозы на коже, которые с невероятной быстротой появляются и распространяются сначала симметрично на ногах, затем по всему телу, окраска их может быть красновато – черной или синей, на коже образуются кровянистые уплотнения, кровянисто – серозные пузыри. Такие внезапные высыпания на коже могут сопровождаться лихорадкой, протрацией, судорогами, так как наблюдается поражение сосудов головного мозга, при этом больной может погибнуть в течении нескольких часов от геморрагических инфарктов мозга.

ДИАГНОСТИКА. Таким образом, для определения ГВ большое значение имеет анамнез, выяснение аллергических ситуаций накануне заболевания: перенесенные ангины, ОРЗ, прием аллергических лекарств и пищевых продуктов, переохлаждение. Важно знать о раннем анамнезе, склонности к аллергии в виде экссудативного диатеза.

Инferмативен осмотр больного с определением васкулитно пурпурного типа кровоточивости. При абдоминальном синдроме васкулит может сочетать-

ся или осложняться всеми острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Вопрос о причине болей в животе необходимо решать вместе с хирургами.

Завершают диагностику исследования гемограммы и гемостазиограммы. Для периферической крови характерно гипертромбоцитоз, лейкоцитоз с эозинофилией.

В гемостазиограмме преобладает состояние гиперкоагуляции, основным патогенетическим фактом которого является значительное снижение антикоагулянтных свойств, сокращение тромбинового времени, ускорение нейтрализации (или функциональное не использование) добавленного извне гепарина – повышение толерантности плазмы к гепарину.

Кроме того, наблюдаются начальные признаки коагулопатии потребления, о чем свидетельствует гиперкоагуляция на первой фазе сокращения времени свертывания крови по Ли-Уайту. Почти у всех больных отмечается угнетение фибринолитической системы: низкий процент спонтанного фибринолиза, имеется также значительное увеличение плотности кровяного сгустка. Такой тип гемостазиограммы характерен для гиперкоагуляционной фазы ДВС – синдрома. Кроме того, необходимо помнить, что ГВ может осложняться ДВС – синдромом. Но ГВ отличается от ДВС – синдрома мелкоочаговостью, пристеночностью, нормальным или повышенным содержанием в плазме фебриногена, отсутствием тромбоцитопении потребления и других проявлений. Важное значение для оценки тяжести и варианта течения процесса имеют следующие исследования.

1. Количественное определение содержания фактора Виллебранда в плазме. Его уровень при ГВ закономерно повышается (в 1,5 – 3,0 раза), причем степень повышения соответствует тяжести и распространенности поражения микрососудов) напомним, что эндотелий сосудов – единственное место синтеза фактора Виллебранда).

2. Определение содержания в плазме циркулирующих иммунных комплексов подтверждает связь заболевания с этим базисным механизмом. При ГВ уровень этих комплексов в плазме, как правило, повышен, хотя не выявляется соответствие между степенью этого повышения и тяжестью болезни.

3. Гиперфибриногенемия, повышенное содержание в плазме α_2 - и γ -глобулинов, а также α_1 -кислого гликопротеина отражает остроту и тяжесть болезни. Определения эти важны и потому, что при очень высоком содержании в плазме белков острой фазы гепаринотерапия становится менее эффективной, поскольку эти белки связывают большое количество гепарина.

4. Определение в сыворотке криоглобулинов – простой тест, позволяющий распознать “криоглобулинемическую форму болезни “. Важно путем охлаждения сыворотки, начиная с 37°C, установить, при какой температуре образует-

ся белковый осадок: чем больше содержание криоглобулинов тем при более высокой температуре образуется преципитат (при большом количестве – при 30-40°C, при среднем 20-22°C, при малом только при 4°C).

5. Определение антитромбина III и степени гепаринорезистентности плазмы имеет значение для подбора необходимой дозы гепарина и устранения из крови больного белков “острой фазы”, мешающих терапевтическому действию этого препарата.

Наиболее значительны эти сдвиги у больных в зоне высыпания, с абдоминальной фазой и при поражении почек.

Активность воспалительного процесса оценивается по общепринятым показателям, но особенно ценно исследование белков острой фазы (С-реактивного, α_1 -гликопротеина, фибриногена), а также по степени активации моноцитов.

Течение болезни считается острым до 1,5-2 мес., подострым 2-6 мес., хроническим рецидивирующим – 6 мес. и более.

Особого внимания требует дифференциальная диагностика абдоминального синдрома при геморрагическом васкулите.

Геморрагический васкулит, как мы уже говорили, может сопровождаться болями в животе. При этом им сопутствуют рвота и стул с наличием крови. Боли носят приступообразный характер, в виде колики или постоянные.

Проводя дифференциальную диагностику необходимо помнить, что геморрагический васкулит у детей возникает, как правило, после 3 лет.

Прежде всего у больных ГВ необходимо исключить инвагинацию кишечника, которая является наиболее частой формой приобретенной кишечной непроходимости у детей и встречается в 2 раза чаще у мальчиков чем у девочек. 70% приходится на детей до 1 года жизни. Для инвагинации кишечника характерно острое внезапное начало, чаще всего во время сна ребенка, который вскрикивает от сильной боли в животе, или во время кормления, когда ребенок начинает беспокоиться, затем плакать, кричать, отказываться от груди, “сучит ножками”. Боли приступообразные. После первого приступа болей вскоре начинается рвота, а затем, спустя несколько часов, задержка стула и газов. Прожилки крови в стуле или чистая кровь важный, но поздний симптом. Наступает интоксикация организма, обезвоживание с нормальной или повышенной температурой тела. Может наступить шокоподобное состояние. Язык сухой, обложен, пульс частый, слабого наполнения, дыхание поверхностное и шумное. Для уточнения диагноза используется обзорная рентгенография, которая обнаруживает затемнение в правой полости живота; ирригоскопию с бариевой кашей или воздухом, при этом нередко видны внедрение одной части кишки в другую, подвздошной в ободочную, инвагинация в толстом кишечнике. На месте инвагината барий встречает препятствие, образует “чаши”, полукруги, “трезубцы”.

Острый аппендицит – заболевание, которое нужно исключить во всех случаях болей в животе. В возрасте до 1 года аппендицит встречается редко, возникая чаще у детей 7-14 лет. Как и при инвагинации первым признаком аппендицита является болевой синдром. Боль возникает постепенно, но может быть и внезапной, носит постоянный ноющий характер. Важно отметить, что боль интенсивна только в начале заболевания, затем она уменьшается в связи с гибелью нервных рецепторов в червеобразном отростке. Он может сопровождаться одно – или двукратной рвотой, свидетельствующей о раздражении брюшины. Дети занимают вынужденное положение на спине или правом боку. На левом боку боль усиливается, т. к. слепая кишка вместе с воспаленным отростком провисает в брюшную полость. Температура тела до 38°C, в периферической крови отмечаются гиперлейкоцитоз до 15-20·10⁹/л, нейтрофилез со сдвигом формулы влево.

Боли в животе могут быть при травматизме, плевропневмониях, ОРЗ, лакунарной ангине. При пальпации живот всегда мягкий, но болезненный.

ЛЕЧЕНИЕ. Терапия гемморрагического васкулита представляет собой трудную задачу, особенно если болезнь протекает с наличием почечного синдрома. Больные нуждаются в строгом постельном режиме не менее 3-х недель. Назначается щадящая диета с устранением аллергенных продуктов. Из рациона исключаются острые продукты, шоколад, цитрусовые, клубника, экстрактивные и жаренные блюда. Разрешается молочные и овощные супы, каши, картофельное пюре со сливочным маслом, кефир, белый хлеб. Оправданно обильное питье отваров шиповника, черной смородины, овощных отваров и соков. На второй неделе + мясо, затем омлет. На третьей неделе – можно давать и мясные бульоны. Пищевой дневник ведется тщательно, с отбором продуктов, не аллергенных для данного больного. Расширение диеты при стойкой клинической картине.

В качестве энтеросорбентов могут быть рекомендованы: полифепан 1г/кг, тиоверол 1/2-1 чайная ложка 1-2 раза в день, нутриклинд 1 чайная ложка 1-2 раза в день, карболен из расчета по 1 таблетке на год жизни ребенка, но не более 10 таблеток, 1 раз на ночь, энтеросорб, смекта и другие препараты. Механизм действия энтеросорбции – связывание биологически активных веществ (БАВ): гистамина, серотонина и эндотоксинов в просвете кишечника. Длительность лечения 10-14 дней, так как при длительном применении возможно снижение уровня камня в сыворотке крови.

Если ГВ протекает на фоне обострения хронических очагов инфекции, показано назначение антибиотиков.

ЗИННАТ (цефуросим) – цефалоспориновый антибиотик II поколения, предназначенный для приема внутрь. Активен в отношении многих микроорганизмов, продуцирующих α-лактамазы и резистентных к ампициллину и амоксициллину. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 0,125; 0,25 или 0,5 г цефуросима аксетила; 10 таблеток в упаковке.

Гранулы для приготовления суспензии во флаконе по 100 мл/5 мл готовой суспензии для перорального приема содержат 0,125 г цефуроксима аксетила. Детям назначают по 0,125 г 2 раза в сутки, Детям младшего возраста желатель-но назначать препарат в виде суспензии. Нет опыта применения препарата у детей в возрасте до 3 месяцев.

Противопоказания – повышенная чувствительность кцефалоспоридам.

При суставном синдроме, повышается температура тела, лейкоцитоз и уве-личение СОЭ обусловлены процессами иммунного асептического генеза и не служит показанием для назначения антибиотиков.

При выявлении у больных ГВ криоглобулинемии и резко увеличенной СОЭ (до 50 мм/л) рекомендуется курс лечебного плазмофореза, в сочетании с гепа-ринотерапией, трансфузиями свежзамороженной плазмы и применением ни-котиновой кислоты.

Базисным методом терапии ГВ является гепаринотерапия. Назначается ги-парин по 150-200 ЕД, а в тяжелых случаях 200-400 ЕД/кг массы тела в сутки, разделенный на 4 инъекции, через каждые 6 часов подкожно по методике Йена – Весслера в переднюю брюшную стенку ниже пупочной линии.

Без антитромбина III гепарин неэффективен. Для пополнения организма больного антитромбином III и плазминогеном (он необходим для фибринолиза) переливается 150-200 мм свежзамороженной плазмы (СЗП) 1-1,5 мл/кг, корот-ким курсом. Рекомендуется дезагреганты – курантил по 1-3 драже в день в те-чении 7-14 дней.

Преднизолонотерапия при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания – 0,5мг/кг-1мг/кг.

При более легком течении ГВ можно применять антигистаминовые препа-раты: кларитин и другие.

При отсутствии эффекта от ранее проводимой терапии проводят плазмофе-рез. Внимание! Контроль за свертываемостью. При изъятии иммунных комп-лексов из циркуляторного русла эффективность гепарина резко возрастает (ус-траняется блокада гепарина иммунными комплексами).

Альтернативные средства лечения.

Вышеперечисленная терапия достаточна при остром течении заболевания. При рецидивах ГВ, развитии нефрита терапия должна быть пересмотрена. В качестве альтернативных средств могут быть рекомендованы: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), мембраностабилизаторы, имму-нокорректирующие препараты, антимаболины и цитостатики.

НПВП – ортофен (вольтарен, диклофенап натрия), нидометацин – показаны при наличии противопоказаний к назначению ОКС и сохраняющейся актив-ности. Рекомендуется НПВП при вонообразном течении ГВ. Суточная доза 1-2 мг/кг на 2-3 приема, кроме нидоксетоцина, суточная доза которого 2-4 мг/кг.

Продолжительность лечения 4-6 недель.

Противовоспалительным эффектом обладают производные хиполина – плаквенил, который показан при всех вариантах нефрита при ГВ. Установлено, что плаквенил обладает иммунокорригирующим, антиоксидантным, антиагрегатным и другими эффектами. Суточная доза плаквенила 4-6 мг/кг, длительность применения от 4 до 12 мес. С учетом побочных действий, особенно поражение глаз, должен быть контроль за лечением.

К группе препаратов мембраностабилизирующего действия относятся витамин Е (5-10 мг/кг в сутки в течение месяца), ретинол (1,5-2 мг/кг в течение 2-х недель), рутин (3-5 мг/кг 1 месяц). Эти препараты показаны при выраженной кожной пурпуре, при волнообразном течении при нефрите (после снижения степени активности последнего).

Мембраностабилизаторы улучшают и увеличивают регенерацию тканей, подавляют свободно радикальные реакции, увеличивают активность НПВП, снижают проницаемость сосудистой системы.

Иммунокорригирующие препараты целесообразны при волнообразном течении ГВ и капилляротоксическом нефрите. Это может быть дибазол, увеличивающий синтез нуклиновых кислот, интерферона, усиливающий активность фагоцитов. При низкой функциональной активности показаны иммунокорректоры, при высокой – антиоксиданты. Суточная доза дибазола 1-2 мг/кг в 2 приема в течение 4 недель.

Иммунокорригирующим действием обладает и низкоэнергетическое лазерное излучение (ЛИ). Т. Г. Плахута, 1999 рекомендует ЛИ у больных ГВ при рецидивируемом течении ”длительной макрогематурии при нефрите”(3-4 сеанса ЛИ на крупные вены, а затем на рефлексогенные зоны на уровне Th1x – Th1xп 6-7 сеансов.

Антиметаболиты и цитостатики используются при капилляротоксическом нефрите при наличии противопоказаний к назначению ГКС, при отсутствии эффекта их применения при обострении нефрита с макрогематурией.

Симптоматическая терапия включает обязательную санацию хронических очагов инфекции, дегельментизацию, лечение мемблиоза, геликобактериоза при хроническом гастрите и гастродуодените.

Реабилитация детей, перенесших ГВ, должна быть направлена на профилактику рецидива, Отвод от профилактических прививок на 2-3 года.

При нефрите необходим домашний режим и обучение на дому, при ОРВИ показаны дезагреганты и антибиотики по 7-10 дней, контроль за анализами мочи, в том числе пробы по Зимницкому 1 раз в 1-3 месяца, УЗИ почек 1 раз в 3 месяца.

После выписки из стационара за больным наблюдает педиатр. Диспансерное наблюдение длится 2 – 5 лет с обязательной санацией хронических очагов инфекции, ЛФК, аэротерапией, рациональным питанием.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Тромбоцитопеническая пурпура \ТПП\ относится к геморрагическим болезням с нарушением тромбоцитарного звена гемостаза и обусловлена уменьшением тромбоцитов крови ниже мин. нормы- $150 \cdot 10^9/\text{л}$.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. В подавляющем большинстве случаев тромбоцитопенический синдром является приобретенным, однако, существует небольшая группа наследственных тромбоцитопений (ТП), связанных со структурной неполноценностью тромбоцитов, приводящей к укорочению продолжительности их жизни. Приобретенные ТПП в свою очередь подразделяются на иммунные (наиболее частые, на их долю приходится 4/5 всех ТПП) и неиммунные. Неиммунные ТПП могут быть обусловлены недостаточным образованием тромбоцитов (при АА, ОЛ), повышенным их потреблением (ДВС-синдром, гемангиомы), повышенным разрушением (при механических травмах, спленомегалии). Иммунная ТПП может быть симптоматической, но в большинстве случаев это первичная ТПП – самостоятельное заболевание. В последней международной классификации болезней утверждено название идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), которая заменяет ряд широко распространенных терминов: болезнь Верльгофа, эссенциальная ТПП. Однако, у детей в отличие от взрослых аутоиммунные тромбоцитопении, к которым относится большинство форм ИТП сравнительно редки. В зависимости от патогенеза, т. е. механизма выработки антитромбоцитарных антител у детей различают следующие формы иммунной ТПП:

1. **Изоиммунная (аллоиммунная) форма.** Этиопатогенез ее во многом идентичен гемолитической болезни новорожденных, но несовместимость и иммунологический конфликт касаются тромбоцитарных антигенов, полученных ребенком от отца и отсутствующих у матери. Обычно мать не имеет тромбоцитарного антигена PLAI (в популяции таких людей 2-5%), а у ребенка он есть. В сенсибилизированном организме матери появляются антитромбоцитарные антитела (АТ), проникающие через плаценту матери и вызывающие тромбоцитолит у плода. Изоиммунная форма встречается у 1 из 5000-10000 новорожденных. В более старшем возрасте возможно возникновение этой формы ТПП при гемотрансфузиях.

2. **Трансиммунная форма,** при которой антитромбоцитарные аутоантитела матери, больной ИТП, проникают через плаценту к плоду, вызывая у него ТП. Эта форма заболевания наблюдается у 30-50% новорожденных, родившихся от матерей, страдающих ИТП.

3. **Гетероиммунная форма** связана с образованием АТ в ответ на изменение антигенной структуры тромбоцитов по типу гаптена под воздействием факторов, повреждающих тромбоцит. Эта форма ТПП у детей встречается чаще.

4. **Аутоиммунная форма**, при которой АТ вырабатываются против собственных неизмененных тромбоцитов. Начальные пусковые звенья появления АТ остаются неясными.

Заболевания и внешние воздействия, непосредственно предшествующие началу ИТП у ребенка могут быть различными: инфекции, чаще вирусные, реже бактериальные, профилактические прививки, введение гаммаглобулина, прием лекарств, перегревание на солнце, переохлаждение. Время, прошедшее после них до развития пурпуры, в среднем составляет 2 недели. У 1/3 больных ИТП начинается без видимой причины.

В развитии ИТП решающее значение имеет иммунопатологический процесс, в частности синтез антитромбоцитарных АТ. Тромбоциты под воздействием АТ гибнут. При ИТП продолжительность жизни тромбоцитов сокращается с 7-10 дней до нескольких часов, продукция же их в костном мозге остается нормальной или даже возрастает (т. н. гиперрегенераторная ТП. АТ могут быть направлены и против мегакариоцитов, тогда этот росток представляется опустошенным \гипорегенераторная ТП). В настоящее время иммунный генез ИТП общепризнан, он подтверждается обнаружением тромбоцитарных АТ, высоким уровнем Ig G на поверхности тромбоцитов, обнаружением в крови больных сенсibilизированных к аутотромбоцитам лимфоцитов.

Определенную роль в развитии ИТП играет селезенка. В ней происходит повышенная деструкция тромбоцитов, кроме того, селезенка является местом продукции антитромбоцитарных АТ (образуются главным образом селезеночным пулом лимфоцитов).

В патогенезе кровоточивости при ТПП ведущей является тромбоцитопения; имеют значение участие тромбоцитов в гемостазе и их ангиотрофическая функция. Сосудистый эндотелий, лишенный тромбоцитарной подкормки \в норме ежедневно 10-15% циркулирующих тромбоцитов поглощаются им \ становится порозным, повышенно проницаемым, что приводит к возникновению спонтанных геморрагий.

Заболеваемость ТПП составляет 1,5-2 на 100000 детского населения. Болезнь может возникать в любом возрасте, но чаще в преддошкольном и школьном. После 10 лет выявляется отчетливое преобладание девочек, в 2-3 раза болеют чаще мальчиков.

КЛИНИКА. Заболевание иногда начинается исподволь, но чаще остро. Клинически ТПП проявляется геморрагическим синдромом; наблюдается петехально-пятнистый или микроциркуляторный тип кровоточивости: небольшие пятнистые кровоизлияния негематомного типа на коже и слизистых-экхимозы, петехии, кровотечения со слизистых.

Наиболее постоянен кожный геморрагический синдром, для него характерно:

1) спонтанность возникновения геморрагий и неадекватность их степени внешнего воздействия при травмах;

2) полиморфность. Наряду с экхимозами разной величины и формы- размеры экхимозов варьируют от 0,5 до 10 см и более в диаметре – имеются мелкоочечные петехии;

3) полихромность. Как правило, одновременно обнаруживаются на коже экхимозы разной окраски в зависимости от времени их появления: от ярких пурпурных (ригрга (лат) краска темнобагрового цвета) до сине-зеленых и желтых;

4) несимметричность. Излюбленной локализации кожного геморрагического синдрома нет.

У некоторых больных число кровоизлияний настолько велико, что кожа приобретает сходство со шкурой леопарда. Появление геморрагий в области головы считается серьезным симптомом, указывающим на возможность кровоизлияния в мозг. Как правило, кровотечения отмечаются вместе с кожным геморрагическим синдромом. Наиболее типичны носовые кровотечения, нередко упорные, обильные, возможны также десневые, маточные, желудочно-кишечные, почечные. Кровотечение при удалении зубов начинается сразу после вмешательства, длительно, однако, после остановки, как правило, не возобновляется. Иногда (предложено W. Grosby, 1975) ТПП, характеризующуюся наличием кровотечений, называют “влажной”, при их отсутствии говорят о “сухой” пурпуре.

За исключением признаков повышенной кровоточивости, в остальном состояние больного не страдает. Температура нормальная, нет симптомов интоксикации; лимфоузлы, печень, селезенка не увеличены. При развитии постгеморрагической анемии могут появиться соответствующие жалобы и изменения со стороны сердечно-сосудистой системы; эти нарушения быстро нормализуются после ликвидации анемии.

Болезнь может протекать различно. В большинстве случаев у детей ТПП начинается остро, с выраженных клинических проявлений. Обычно геморрагический криз удается купировать в течении месяца с довольно быстрой обратной динамикой клинических симптомов и выздоровлением нередко уже через 2-3 месяца. В этих случаях речь идет о гетероиммунной форме ТПП, для которой характерно острое течение (сроком до 6 мес.).

Однако первые клинические проявления заболевания не позволяют отнести конкретный случай ИТП к определенной форме. Не только во всех случаях гетероиммунной тромбоцитопении болезнь начинается остро и бурно, но и более, чем у половины больных аутоиммунной тромбоцитопенией первые клинические проявления были острыми, поэтому по началу заболевания предсказать

дальнейшее течение ТПП трудно. При аутоиммунных формах ТПП болезнь может начинаться как остро, так и исподволь, постепенно, без выраженных острых клинических проявлений, как правило, без видимой причины. Первый криз уже может принимать затяжной характер и, несмотря на проводимую терапию, клинико-лабораторные данные удерживаются длительно – более 1 мес. Иногда на фоне лечения глюкокортикоидами признаки болезни исчезают, число тромбоцитов нормализуется. Однако после их отмены или после какой-либо инфекции (провокации) вновь наступает обострение, болезнь принимает хроническое волнообразное течение (более 6 мес), когда периоды улучшения вновь сменяются периодами обострения и затягивается на многие годы. Получить полную клинико-гематологическую ремиссию бывает очень трудно. По периоду болезни выделяют: обострение (криз), клиническую ремиссию (отсутствие кровоточивости при сохраняющейся ТП) и клинико-гематологическую ремиссию,

По степени тяжести различают легкую (“сухая” пурпура, тромбоциты $>100 \cdot 10^9/\text{л}$), среднетяжелую (“влажная” пурпура, тромбоциты $100\text{-}50 \cdot 10^9/\text{л}$) и тяжелую ТПП. При тяжелой ТПП наблюдаются длительные, обильные кровотечения, приводящие к анемизации, выраженный кожный геморрагический синдром, тромбоциты – менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Выделение таких форм несколько условно, т. к. степень тромбоцитопении не всегда соответствует степени кровоточивости.

ПРИ ЛАБОРАТОРНОМ исследовании в первую очередь регистрируется снижение числа тромбоцитов в периферической крови (иногда вплоть до полного их исчезновения), число лейкоцитов в пределах нормы, анемия при отсутствии значительной кровопотери не проявляется. Число мегакариоцитов в костном мозге в пределах нормы ($54\text{-}114$ в 1 мкл) или увеличено. При ТПП удлиняется время кровотечения (предпочтительнее определять методом Борхгревинка-Ваалера – первичное время кровотечения в норме $10\text{-}12$ мин; метод Дьюка менее точен). Резко нарушается ретракция кровяного сгустка, иногда она не наступает вовсе (в норме индекс ретракции $60\text{-}75\%$). Положительны пробы на ломкость капилляров (проба жгута, щипка, баночная).

ДИАГНОСТИКА ИТП строится на основании характерной клинической картины и указанных тестах.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с симптоматическими (вторичными) тромбоцитопениями и наследственными ТПП. При симптоматических ТПП клиническая картина во многом зависит от болезни, которой страдает больной. В большинстве случаев анамнез и проведенные исследования позволяют исключить симптоматический характер ТП.

Тромбоцитопенический синдром может быть проявлением заболеваний, сопровождающихся гипоплазией костного мозга (ОЛ, АА). Диагностике помогают особенности клинической картины: общее состояние детей, симптомы

интоксикации, поражение внутренних органов – все эти признаки позволяют отличить ОЛ, АА от ИТП. Решающее значение имеет миелограмма (опустошение костного мозга при АА и бластная инфильтрация при ОЛ).

Аутоиммунная ТП может осложнить течение СКВ, хронического гепатита. При выраженной картине СКВ дифференциальная диагностика с ИТП не сложна, но в других случаях следует обращать внимание на малые симптомы, помогающие заподозрить системный процесс (неадекватность тяжести состояния имеющимся геморрагическим проявлениям, наряду с ТП развитие анемии, не соответствующей той кровоточивости, которая обусловлена ТПП, должны настораживать признаки активности- лейкоцитоз, ускорение СОЭ, высокие острофазовые показатели), отсутствующие при ИТП. ТПП может быть первичным проявлением СКВ, особенно у девочек-подростков, в связи с чем показаны серологические исследования на предмет исключения СКВ.

ТПП может наблюдаться при цитомегалии, особенно у детей раннего возраста. При цитомегалии ТПП сочетается с поражением других органов и систем (чаще всего гепатитом). Окончательный диагноз устанавливается при дополнительных исследованиях (высокие титры специфических Ig G, Ig M и положительная ДНК-полимеразная цепная реакция).

При уменьшении числа тромбоцитов у детей раннего возраста следует исключить возможность генетически обусловленной тромбоцитопении (синдром Вискотта-Олдрича). Синдром Вискотта-Олдрича наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Болеют мальчики. Заболевание проявляется уже в первые месяцы жизни; характерны повышенная кровоточивость, частые инфекции (ввиду иммунодефицита), экзема. При синдроме Вискотта-Олдрича отмечается врожденный дефект тромбоцитов, отсюда их повышенная разрушаемость (ТП), в крови много мелких тромбоцитов. Диагностическое значение имеет низкий уровень Ig M.

ЛЕЧЕНИЕ. При подозрении на ТПП больной госпитализируется. При количестве тромбоцитов ниже $30 \cdot 10^9/\text{л}$ (критический уровень) могут быть спонтанные кровоизлияния и угрожающие жизни кровотечения, поэтому больные требуют особого внимания при транспортировке (санитарный транспорт, горизонтальное положение). Режим постельный, в дальнейшем режим предусматривает ограничение травмирующих игр и занятий. Питание должно соответствовать возрастным потребностям в пищевых ингредиентах.

Лечение ТПП предусматривает купирование геморрагического синдрома и влияние на иммуннопатологический процесс. В лечении используют консервативные и хирургические (спленэктомия) методы, которые следует рассматривать как единое этапное лечение. Лечение обычно начинают с глюкокортикоидов, чаще с преднизолона (1,5-2 мг/кг/сут. внутрь). В тяжелых случаях эта доза

может оказаться недостаточной. В настоящее время отмечается стремление увеличивать стартовые дозы преднизолона с целью повышения их эффективности, в тяжелых случаях до 4-8 мг/кг/сут. внутрь в течение недели с последующим их снижением. Эффект терапии обычно проявляется в первые дни лечения. Вначале исчезает геморрагический синдром, затем начинается увеличение числа тромбоцитов. Первые порции тромбоцитов почти целиком уходят на “подкормку” эндотелия. Даже при относительно быстром эффекте гормональную терапию рекомендуется проводить в исходной дозе в течение 3-4 недель с последующим постепенным снижением дозы (каждые 5-7 дней по 5 мг) до полной отмены. Существуют схемы лечения прерывистыми курсами глюкокортикоидов. При отсутствии эффекта от лечения преднизолоном применяют курсами дексаметазон (0,6 мг/кг/сут. в течение 4 дней каждые 28 дней) с исследованием тромбоцитов на 5, 18, 28 день от начала лечения, можно провести до таких курсов.

Хороший эффект достигается при лечении внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). ВВИГ – препарат нормального полиспецифического IgG, полученного из пула сывороток нескольких тысяч доноров, с таким же распределением по субклассам, как и в нормальной сыворотке, и периодом полувыведения около 3 нед. В препарате содержится весь нормальный спектр IgG, включающий в себя антитела к экзогенным антигенам, естественные антитела к аутоантигенам и антиидиотипические антитела к аутоантителам. Основным механизмом действия ВВИГ при лечении ИТП является блокада Fc-рецепторов клеток РЭС. ВВИГ назначается в дозе 1000 мг/кг однократно или 2000 мг/кг в течение 2-5 дней. Одним из лучших препаратов считается “Сандоглобулин”. Стойкая клиничко-гематологическая ремиссия после 1-го курса лечения отмечается у 25-30 % больных. Возможны повторные курсы введения иммуноглобулинов, их сочетание с преднизолоном.

Из блокаторов клеток РЭС наряду с ВВИГ (предпочтительнее в угрожающих жизни ситуациях) в лечении больных с ИТП применяется анти- D – иммуноглобулин (анти-D), ранее использовавшийся в акушерской практике для предупреждения гемолитической болезни новорожденных. Анти-D представляет стерильную лиофильно высушенную фракцию IgG, содержащую антитела к Rh (D) Оптимальной признана курсовая доза 50 мг/ кг. Возможно однократное введение всей дозы в/в или дробное введение в/в или в/м в течение 2-5 дней. Терапия анти-D позволяет достичь полного гематологического ответа у 72 % детей с аутоиммунной ТПП (M Andrew и соавт., 1999г.) Повторные введения препарата не менее эффективны, чем первое. Основным побочным эффектом анти-D является транзиторная гемолитическая анемия.

При неэффективной консервативной терапии возникают показания к спленэктомии (через 6-12 мес от начала лечения), которая является 2-м этапом лече-

ния ИТП. Лечебный эффект от глюкокортикоидов, блокаторов клеток РЭС и спленэктомии связан с их влиянием на иммунопатологический процесс при ТПП. В 75% случаев при аутоиммунной форме ИТП спленэктомия приводит к выздоровлению. Даже при неэффективной спленэктомии более чем у 1/2 больных кровоточивость исчезает, хотя уровень тромбоцитов остается низким; у части наблюдается отсроченный эффект операции. Одной из причин неэффективности спленэктомии может быть наличие неудаленных во время операции добавочных селезенок, частота выявления которых варьирует, по данным разных авторов от 10 до 25 %. Потенциальными факторами риска спленэктомии являются технические сложности во время операции у больных с ТПП, как правило, длительно получавших гормональную терапию, развитие кровотечений во время операций и послеоперационном периоде, а также инфекционно-септические осложнения. Удаление селезенки отрицательно влияет на иммунологическую реактивность организма ребенка. Селезенка является единственным источником тафтсина, одной из фракции гамма-глобулинов, который влияет на фагоцитарную активность нейтрофилов и регулирует деятельность Т- и В-лимфоцитов. Дефицит тафтсина приводит к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов и депрессии РЭС. В настоящее время альтернативой спленэктомии является проведение рентгеноэндоваскулярной окклюзии (РЭО) селезенки. Она не уступает ей по эффективности и имеет минимальное количество осложнений, особенно у больных с глубокой ТП

Следующим этапом является терапия иммунодепрессантами (цитостатиками); в педиатрии это безусловно терапия отчаяния. Это обусловлено не только их общеизвестными осложнениями, изложенными в разделе лечения ОЛ, но и возможностью цитостатиков повреждать половые железы, вызывать хромосомные перестройки, снижать противоопухолевый иммунитет. Поэтому назначают эти препараты больным ИТП только при неэффективности спленэктомии. Из цитостатиков предпочтительнее использовать винкристин 1,5 мг/м² в/в струйно 1 раз в неделю, курс лечения 3-6 недель или винбластин (разовая доза в 2 раза выше). В последние годы в терапии больных со стероидорезистентной ИТП находит успешное применение интерферон-α₂, являющийся активным физиологическим регулятором (1500000-3000000 МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м в течение 4 и более недель в зависимости от получаемого эффекта). Механизм действия препарата при ИТП остается пока неясным. Однако очевиден его ингибирующий эффект на продукцию иммуноглобулинов В-клетками за счет уничтожения излишков популяции клональных – лимфоцитов, вовлеченных в выработку аутоантител.

Положительный эффект дают чередующиеся курсы препаратов, стимулирующих адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов – дицинон, адрок-

сон, лития сукцинат, е-АКК (способна и ингибировать фибринолиз); назначение эстрогенов, прогестинов при маточных кровотечениях. Тромбомасса не показана, т. к. возможно усугубление тромбоцитоза. При глубокой анемизации на фоне кровопотерь можно перелить отмытые эритроциты (8-10 мл/кг.)

Местно применяют гемостатическую губку, е-АКК, адраксон и др. средства. Больным нельзя назначать лекарства, нарушающие агрегационные свойства тромбоцитов.

ПРОГНОЗ, как правило, благоприятный.

После выписки из стационара больной находится на Д-учете в поликлинике у гематолога в течение 5 лет. На 1-м году после выписки ребенок осматривается 1 раз в 1-2 месяца, на 2-м 1 раз в 3 месяца, затем 1 раз в полугодие. После всякой перенесенной инфекции обязателен контроль тромбоцитов. В течение 1 года после выздоровления проф. прививки противопоказаны, в дальнейшем вопрос решается индивидуально (в зависимости от эпидпоказаний и разрешения иммунолога при нормальном тромбоцитозе). При стойкой ТП, гормональной терапии школьникам показана учеба на дому, щадящий от травм режим.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

АНЕМИЯ (anaemia, греч. an- и haima – бескровие, синоним малокровие) – состояние, характеризующееся уменьшением числа эритроцитов и снижением уровня гемоглобина в единице объема крови.

По классификации Г. А. Алексеева (1970), анемии делят на три основные группы: вследствие кровопотерь – постгеморрагические; вследствие нарушенного кровообразования; вследствие повышенного кроверазрушения – гемолитические.

Как указывает А. И. Воробьев (1985), классифицирование анемий на основе патогенеза и назологическое классифицирование анемий невозможно с позиций научной строгости, поскольку каждую анемию нельзя вместить в рамки группы, к которой она принадлежит. Например, постгеморрагическая анемия железодефицитная относится к группе анемий, связанных с кровопотерей, и к группе анемий с нарушениями образования крови. К анемиям, вызванным нарушением кровообразования в детском возрасте, относят железодефицитную, витамин-В₁₂-фолиево-дефицитную и апластические анемии.

За рубежом в основе классификации анемий лежит средний эритроцитарный объем (СЭО) эритроцитов. Соответственно выделяют микро-, макро- и нормоцитарные анемии. Форма эритроцитов – серповидноклеточная, анемия, мишеневидная и т. д.

К МИКРОЦИТАРНЫМ АНЕМИЯМ относятся: железодефицитная анемия, малая и большая β-талассемия, отравление свинцом, анемии при хронических заболеваниях.

МАКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ часто сопровождаются мегалобластозом костного мозга, поэтому и классифицируются по наличию или отсутствию мегалобластоза.

МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ наблюдается при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, применении лекарственных средств, нарушающих метаболизм фолиевой кислоты (метотрекстат, триметоприм), болезнях обмена веществ (оротовая ацидурия), выделяют также тиамин-зависимую анемию.

ИЗОЛИРОВАННАЯ МАКРОЦИТАРНАЯ АНЕМИЯ (без мегалобластоза) встречается при заболеваниях печени, поражении костного мозга, гипотиреозе, применении некоторых лекарственных средств (вальпроевая кислота).

НОРМОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ чаще возникают при кровотечениях, гемолизе и снижении продукции эритроцитов.

При КРОВОТЕЧЕНИИ необходимо выявить источник кровотечения. Острое кровотечение сопровождается пропорциональной потерей плазмы и клеток, поэтому уровни Hb и Ht не изменяются. Анемия возникает только после восстановления ОЦК (примерно через 3 суток). Ретикулоцитоз возникает через

6-12 часов после кровопотери в связи с мобилизацией запасов костного мозга; развернутая гемолитическая картина наблюдается через 5-10 сут. Хроническая кровопотеря приводит к дефициту железа и, как следствие, к микроцитозу и уменьшению числа ретикулоцитов.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ развиваются в результате преждевременного разрушения эритроцитов и включают множество заболеваний.

ПРИЧИНАМИ гемолиза эритроцитов могут быть: механическое повреждение эритроцитов (искусственные клапаны сердца, травма), термическое повреждение, микроангиопатии, гиперспленизм, ауто- и изоиммунные анемии, отравления грибами, болезнь Вильсона (повышается уровень меди в крови), инфекционные заболевания, нарушение структуры мембраны эритроцитов, гемоглобина, ферментопатии. Отсюда все гемолитические анемии делятся по принципу уточнения фактора, вызвавшего гемолиз.

Наследственные анемии делятся на следующие группы:

1. С нарушением мембраны эритроцитов – наследственный микросфероцитоз, наследственный овалоцитоз.
2. Связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов – дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
3. Связанные с нарушением структуры и синтеза гемоглобина – β -талассемия и серповидноклеточная анемия.

Из наследственных гемолитических анемий у детей чаще встречается микросфероцитоз, реже бывает дефицит γ -6-ДГ. В тропических странах распространены семейные талассемия и серповидноклеточная анемия. Из приобретенных анемий чаще встречается – гемолитическая болезнь новорожденных, в тропиках – анемии, обусловленные дефицитом витаминов, паразитарные.

ДИАГНОСТИКА. В пользу гемолитической анемии свидетельствует бледность кожных покровов с желтушным оттенком, иногда внезапно возникшие. При лабораторном обследовании отмечается повышение уровня непрямого билирубина в сыворотке, снижение сывороточного гаптоглобина, при тяжелом гемолизе – снижение гемоглобина и гемоглобинурия. Отмечается изменение формы эритроцитов: микросфероциты, мишеневидные и т. д. Дальнейшее обследование включает проведение пробы Кумбса, электрофорез Нв, определение осмотической резистентности. Осмотическая резистентность при гемолитических анемиях резко снижается. Обязательно исследуется геммограмма с подсчетом числа ретикулоцитов. В зависимости от степени гемолиза отмечается рост числа ретикулоцитов. Во время гемолитических кризисов число их может достигнуть 100%. Число тромбоцитов всегда в норме. Число лейкоцитов в период кризисов растет, с нейтрофильным сдвигом в лево. В зависимости от уровня Цветного показателя (ЦП) анемии могут быть нормохромные, гипохромные, гиперхромные. Все гемолитические анемии – нормо – или гиперхромные, за

исключением талассемии, которая всегда гипохромная. Отмечается снижение числа эритроцитов и уровня Hb, а также изменение эритроцитометрической кривой Прайс-Джонса. Если средний диаметр нормальных эритроцитов 7,2-7,5 мкм, то при гемолитических анемиях кривая Прайс-Джонса растянута за счет анизацитоза, поскольку имеются эритроциты с диаметром от 4 до 9 мкм и более. Реакция Кумбса, как правило отрицательная. Костный мозг очень богат клеточными элементами за счет гиперплазии красного ростка.

ТАЛАССЕМИЯ (мишеневидно-клеточная анемия, болезнь Кули) характеризуется повреждением (делецией гена, ответственного за синтез α -или β -цепей, При α -талассемии нарушен синтез α -цепей. Поскольку данная цепь входит в состав всех нормальных фракций гемоглобина, при α -талассемии наблюдается равномерное снижение этих цепей. В основе β -талассемии лежит наследственное угнетение β -цепей, входящих в состав HbA. Описаны случаи γ -, δ -, β -талассемии с нарушением синтеза соответствующих цепей глобина. Чаше встречается β -талассемия.

Талассемия распространена в основном в зоне субтропического климата, в Средиземноморье, среди населения Юго-Восточной Азии, Африки, на островах Тихого океана. Спорадические случаи встречаются во всех районах земного шара, они являются спорадически возникшими мутациями. Поскольку гемозиготы погибают, не достигнув детородного возраста, то отбор идет в пользу гетерозигот.

МАЛАЯ ТАЛАССЕМИЯ (носительство признака α -талассемии).

Гетерозиготная форма (α -талассемии) сопровождается незначительной анемией. Уровень гемоглобина в среднем на 20-30% ниже возрастной нормы. Эритроциты гипохромны, отличаются микроцитарностью, отмечается пойкило- и овалоцитоз и часто грубые базофильные включения, Встречаются мишеневидные клетки, но в небольшом количестве; их не следует рассматривать в качестве специфического для талассемии признака, Может умеренно сокращаться продолжительность жизни эритроцитов, однако явные признаки гемолиза, как правило отсутствуют. Уровень железа в сыворотке не изменен или повышен.

У носителей гена талассемии нередко ошибочно ставят диагноз железодефицитной анемии, по поводу чего их в течение длительного времени лечат препаратами железа. Более чем у 90% лиц, носителей гена, уровень HbA₂ повышен до 3,4-7,0%, что имеет диагностическое значение. Почти у половины из них несколько повышен (в пределах 2-6%) уровень HbF.

Если мать или отец являются носителями гена, при каждой беременности риск развития большой талассемии составляет 25%. Методики, позволяющие произвести забор крови плода, создают возможность ее пренатальной диагностики. С помощью прямой аспирации крови из вен плаценты при фетоскопии,

выполняемой в 16-20 недель беременности, может быть получена небольшая проба крови плода. Ее инкубируют с лейцином ^{14}C , после чего можно количественно оценить синтез α -, γ - и δ -цепей. У гомозиготных по α -талассемии плодов с помощью этого метода удастся продемонстрировать заметное снижение синтеза α -цепей.

Выявление пораженных плодов сможет быть осуществлено при использовании ферментов, ограничивающих эндонуклеазу, для анализа ДНК фибробластов, полученных из амниотической жидкости. Биопсия трофобластов позволяет установить диагноз у плода в возрасте 10-12 недель.

Большая β -талассемия (гомозиготная форма) протекает тяжело вследствие гемолиза и нарушенного эритропоэза. Известна как болезнь Кули.

Патогенез. При талассемии не синтезируется или мало синтезируется одна из цепей глобина. В норме синтез цепей сбалансирован и свободных цепей нет. При талассемии появляются избыточные цепи глобина, что является главной причиной неэффективного эритропоэза. Эритрокарициты разрушаются в костном мозге, а эритроциты и ретикулоциты периферической крови – в селезенке. При β -талассемии происходит избыточное накопление в эритроцитах фетального гемоглобина (HbF), который обладает повышенным сродством к кислороду, в результате растет тканевая гипоксия, нарушается рост и развитие ребенка. Избыток миелокарицитов в скелете вызывает деформацию костей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Проявления большой талассемии начинаются на первом году жизни. Характерна бледность, тяжелая анемия – гемоглобин до 60-20 г/л, эритроциты до 2 млн. В мазках периферической крови-мишеневидные эритроциты анизо- и пойкилоцитоз, гипохромия эритроцитов.

Увеличение числа клеток эритроидного ростка в костном мозге, является не истинной гиперплазией красного ростка, а результатом накопления функционально неполноценных эритроидных элементов. Увеличение их содержания происходит за счет накопления ядросодержащих клеток красного ростка, не способных к дифференцировке, т. е. отмечается неэффективный эритропоэз.

Кроме анемии и желтухи, для талассемии характерны отставание в росте и изменения в костной ткани (особенно со стороны костей черепа), деформация черепа, приводящая к формированию “лица больного анемией Кули” – башенный череп, увеличение верхней челюсти, монголоидный разрез глаз, выступление резцов и клыков с нарушением прикуса. Рентгенологически определяется симптомом “волосатого черепа” или “ежика”, так называемый игольчатый периостоз. В длинных трубчатых костях расширены костномозговые полости, кортикальный слой истончен, часты патологические переломы.

Ранний признак талассемии – значительное увеличение печени и селезенки. При развитии гиперспленизма на фоне лейко- и тромбоцитопении развива-

ются вторичные геморрагии, инфекционные осложнения. Начиная с 8-10 лет возникают осложнения, связанные с перенасыщением органов железом (гемосидерозом внутренних органов). Гемосидероз миокарда с развитием сердечной недостаточности – основная причина смерти больных анемией Кули.

Гепатомегалия является проявлением гемосидероза и заканчивается фиброзом, формированием цирроза печени. Фиброз поджелудочной железы осложняется развитием сахарного диабета; может развиваться калькулезный холецистит. Снижение концентрационной способности почек усугубляет гипоксическую дистрофию. Даже больные, прошедшие лечение, умирают в возрасте 17 лет. Однако при хорошем диспансерном наблюдении и периодическом введении десферала срок жизни больного может быть продлен.

Выделяют 3 степени тяжести гомозиготной В-талассемии:

1. Тяжелую, развившуюся с первых месяцев жизни ребенка и быстро заканчивающуюся смертью ребенка;
2. Хроническую, наиболее часто встречающуюся, при которой дети доживают до 5-8 лет;
3. Легкую при которой больные доживают до взрослого возраста.

Выделяют также малую (гетерозиготную форму) В-талассемии. Наблюдается у практически здоровых лиц со сбалансированным синтезом глобинов в костном мозге и отсутствием неэффективного эритропоэза, однако у них обнаруживаются мишеневидные эритроциты.

ЛЕЧЕНИЕ. Малоэффективно. Оно состоит в основном из трансфузионной терапии отмытыми эритроцитами и введения хелатора десферала (суточная доза 250-500 мг.), способствующего экскреции с мочой значительного количества железа, особенно при насыщении организма аскорбиновой кислотой. Назначают препараты, необходимые при напряженном эритропоэзе, в частности фолиевую кислоту и витамин В₁₂, другие витамины группы В (В₁, 6, 15) и витамин Е. Применение глюкокортикоидов считается неоправданным.

При выраженной спленомегалии показана спленэктомия. По возможности операцию откладывают до 5 летнего возраста, чтобы уменьшить риск сепсиса.

СЕРПОВИДНОКЛЕТочная АНЕМИЯ – также относится к гемоглобинопатиям – широко распространена в странах Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока, Индии, Америке. Серповидноклеточная анемия (СКА) – гемоглобиноз S, “реологическая болезнь” описана в начале 20 в., когда были открыты эритроциты серповидной формы, в 1956 году было доказано, что Нв S отличается от Нв А тем, что в положении б в цепи глютаминовая кислота заменена на валин.

ЭТИОЛОГИЯ. Предполагают, что этот метаморфоз произошел впервые при инвазии плазмодия малярии как защитный акт, а затем стал наследоваться.

Наследуется заболевание аутосомно и носит кодоминантный характер, поскольку нарушения выявляются у обоих партнеров, отсюда высокий уровень заболеваемости и смертности, обусловленный гомозиготностью.

ПАТОГЕНЕЗ. Замещение глутамина валином приводит к тому, что у Нв S вместо отрицательного заряда, характерного для Нв А, появляется нейтральный, а это усиливает связь одной молекулы с другой молекулой гемоглобина. Внутри эритроцита Нв переходит в состояние геля, а при пониженном парциальном давлении кислорода осаждается в виде тактоидов – веретенообразных остроконечных кристаллов. Тактоиды растягивают эритроциты придавая им серповидную форму. Появление серповидных эритроцитов значительно повышает вязкость крови, что уменьшает скорость кровотока и приводит к закупорке мелких капилляров. S-эритроциты теряют пластичность, застревают в капиллярах с последующим тромбозом (окклюзией) сосудов, возникают инфаркты, сопровождаемые гипоксией.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. При физикальном обследовании больных выявляются бледность кожи и слизистых оболочек, желтушность, усиливающаяся с возрастом. У младших детей начиная с 6 месяцев пальпируется селезенка, однако к 8 годам спленомегалию обнаруживают редко. Это объясняется фиброзом селезенки, развившимся на фоне частых инфарктов. У 60% детей обнаруживают гепатомегалию. Нередко отмечают кардиомегалию, при этом над областью сердца выслушивают различной интенсивности шумы. Характерным симптомом является аденопатия, в желчном пузыре выявляются камни (холелитиаз), часто встречается язва 12 перстной кишки.

Больные СКА имеют характерный вид: удлинённый нижний сегмент тела, дорсальный кифоз и люмбальный лордоз, куполообразное (“готическое”) небо, выступающий лоб и “башенный” череп, значительное удлинение конечностей. Нарушение процессов роста у этих детей имеет определенные закономерности: в возрасте до 3 лет, как правило, нет отставания от сверстников, затем некоторая задержка до 7-8 лет, а в взрослом возрасте больные имеют нормальный рост и даже несколько выше. Дети отстают в половом развитии, однако уровень интеллектуального развития как правило нормальный.

Заболевание протекает хронически, больные тяжелой формой живут около 20 лет. Бывают периодически острые состояния – кризы, которые делятся на 2 группы: 1 -клинические (болевые или вазоокклюзионные), при которых показатели состава гемоглобина и ретикулоцитов не отличаются от нормы; 2- гематологические с резким снижением уровня Нв и высоким ретикулоцитозом. Нередко кризы сочетаются.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ (болевые, вазоокклюзионные, секвестрационные) начинаются на 2-3 году жизни ребенка. Они провоцируются инфекцион-

ными заболеваниями, лихорадкой, дегидратацией организма, физическим переутомлением. Болевой синдром связан с возникновением инфарктов вследствие окклюзии серповидными эритроцитами сосудов. Инфаркты могут быть в костном мозге, костях, периферических тканях суставов. Основным признаком окклюзии – боль различной интенсивности с повышением температуры, возможным симметричным опуханием тыльных поверхностей кистей стоп – серповидно-клеточный дактилит, синдром “рук-ног”, что может быть первым клиническим проявлением. Рентгенологически наблюдаются остеосклеротические изменения. В костном мозге возникают некрозы, инфаркты, с повышением температуры, беспокойства, расстройства сознания. Со стороны легких – отдышка, кровохарканье. Со стороны ССС- тахикардия, цианоз.

Секвестрационный криз происходит при захвате серповидных эритроцитов селезеночными синусами, которые являются местом гибели утративших свою силу S-эритроцитов, что приводит к депонированию крови в селезенке и печени, уменьшению ОЦК, развитию гиповолемического шока. Причем быстрое увеличение селезенки сопровождается побледнением кожи и слизистых оболочек, напряжением мышц живота из-за болезненности селезенки, симптомами сердечной недостаточности, рвотой. У детей со спланомегалией наблюдаются частые рецидивы, и это нередко приводит к смертельному исходу.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ КРИЗЫ. (апластический, гипергемолитический, мегалобластный).

Наиболее тяжелый – **апластический криз** наблюдается у детей 5-8 лет. В результате временного прекращения образования эритроцитов резко падает уровень гемоглобина, исчезают ретикулоциты. Наступает аплазия только красного ростка; нарушение лейко- и тромбоцитопоэза нет. Отмечается бледность кожных покровов слизистых оболочек, лихорадка, боли. Боли в костях, почти всегда имеются признаки сердечной недостаточности. При этом в крови содержится около 20 г/л Нв.

Гипергемолитический криз развивается в результате резкого гемолиза эритроцитов. Кроме бледности и лихорадки, для этого криза характерно нарастание желтушности.

Мегалобластический криз имеет много общего с апластическим, но в данном случае кроме резкого снижения гемоглобина и ретикулоцитов, в костном мозге происходит мегалобластная гиперплазия красного ростка. При этом кризе большое значение придается хроническому дефициту фолиевой кислоты.

ЛЕЧЕНИЕ. Специальных методов лечения серповидноклеточной анемии не существует, применяется симптоматическая терапия.

Назначаются анальгетики и гидратационная терапия с целью уменьшения вязкости крови. Назначают ингибиторы образования серповидных эритроци-

тов, в частности препараты цинка, повышающие химическое сродство гемоглобина к кислороду. (цинк уменьшает число серповидных эритроцитов, благодаря воздействию на мембранную проницаемость). Такой же эффект обнаружен у новокаина. Показан эритроцитафарез с последующим введением эритроцитов. Трансфузии эритромаcсы рекомендуются при тяжелой степени анемии (Hb менее 60-70 г/л) и апластических кризах (4 мл эритроцитарной массы повышают уровень гемоглобина на 1 г/л.).

Учитывая тяжесть течения и неблагоприятный прогноз при серповидноклеточной анемии и талассемии необходимо проведение медико-генетического консультирования в семьях.

Пrenатальная диагностика позволяет установить диагноз у плода с 10-12 нед. (при биопсии трофобласта), с 16-20 недель возможно проведение аспирации из вен плаценты.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СФЕРОЦИТОЗ

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СФЕРОЦИТОЗ – НС (болезнь Минковского-Шоффара) является широко распространенным заболеванием (2-3 случая на 10000 населения) и встречается у лиц большинства этнических групп, однако чаще болеют жители северной части Европы.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу. Как правило, у одного из родителей выявляют признаки гемолитической анемии. Возможны спорадические случаи заболевания (в 25%), представляющие собой новые мутации. В патогенезе НС бесспорны 2 положения: наличие генетически детерминированной аномалии белков, или спектринов, мембраны эритроцитов и элиминирующая роль селезенки в отношении сфероидальноизмененных клеток. У всех больных с НС отмечен дефицит спектринов в эритроцитарной мембране (до 1/3 нормы), а у некоторых – нарушение их функциональных свойств, причем установлено, что степень дефицита спектрина может коррелировать с тяжестью заболевания.

Наследственный дефект структуры мембраны эритроцитов приводит к повышенной проницаемости ее для ионов натрия и накоплению воды, что в свою очередь ведет к чрезмерной метаболической нагрузке на клетку, потере поверхностных субстанций и формированию сфероцита. Формирующиеся сфероциты при движении через селезенку начинают испытывать механическое затруднение, задерживаясь в красной пульпе и подвергаясь всем видам неблагоприятных воздействий (гемоконцентрация, изменение рН, активная фагоцитарная система), т. е. селезенка активно наносит сфероцитам повреждения, вызывая еще большую фрагментацию мембраны и сферуляцию. Это подтверждается при электронно-микроскопических исследованиях, позволивших обнаружить ультраструктурные изменения в эритроцитах (утолщение клеточной мембраны с ее разрывами и образованием вакуолей). Через 2-3 пассажа через селезенку сфероцит подвергается лизису и фагоцитозу. Селезенка является местом гибели эритроцитов; продолжительность жизни которых сокращается до 2 недель.

Хотя дефекты эритроцитов при НС обусловлены генетически, в организме возникают условия при которых углубляются эти дефекты и реализуется гемолитический криз. Кризы могут провоцироваться инфекциями, некоторыми химическими веществами, психическими травмами.

КЛИНИКА. Заболевание может проявляться с неонатального периода, однако более выраженные симптомы обнаруживают к концу дошкольного и в начале школьного возраста. Раннее проявление заболевания предопределяет более тяжелое течение. Чаще болеют мальчики.

НС – гемолитическая анемия с преимущественно внутриклеточным типом гемолиза, это обуславливает и клинические проявления болезни – желтуху, уве-

личение селезенки, большую или меньшую степень анемии, склонность к образованию камней в желчном пузыре.

Жалобы, клиничко-лабораторная симптоматика во многом определяются периодом заболевания. Вне гемолитического криза жалобы могут отсутствовать. При развитии гемолитического криза отмечаются жалобы на повышенную утомляемость, вялость, головную боль, головокружение, бледность, желтуху, снижение аппетита, боли в животе, возможны повышение температуры до высоких цифр, тошнота, рвота, учащение стула, грозный симптом – появление судорог.

Симптоматика криза во многом определяется анемией и зависит от степени гемолиза.

При объективном обследовании кожа и видимые слизистые бледные или лимонно-желтые. У детей с ранними проявлениями НС возможны деформации скелета, особенно черепа (башенный, квадратный череп, изменяется расположение зубов и т. д.); нередки генетические стигмы. У больных обнаруживаются разной степени выраженности изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные анемией. Характерен гепатолиенальный синдром с преимущественным увеличением селезенки. Селезенка плотная, гладкая, нередко болезненная, что, по-видимому, объясняется напряжением капсулы вследствие кровенаполнения или периспленитом. Окраска экскрементов в момент криза интенсивная. Следует отметить возможные колебания в размерах селезенки: значительное увеличение при гемолитических кризах и уменьшение в период относительного благополучия.

В зависимости от тяжести НС клинические симптомы могут быть выражены незначительно. Иногда желтуха может быть единственным симптомом, по поводу которой больной обращается к врачу. Именно к этим лицам относится известное выражение Шоффара: “Они более желтушны, чем больны. ”. Наряду с типичными классическими признаками заболевания встречаются формы НС, когда ГА может быть настолько хорошо компенсирована, что пациент узнает о заболевании лишь при проведении соответствующего обследования.

Наряду с наиболее типичными гемолитическими кризами при тяжелом НС возможны арегенераторные кризы с симптомами гипоплазии преимущественно красного ростка костного мозга. Такие кризы могут развиваться остро с довольно яркими симптомами анемии-гипоксии и наблюдаются обычно у детей после 3 лет жизни. Арегенераторные кризы кратковременны (1-2 недели) и носят обратимый характер в отличие от истинной аплазии.

НС осложняется образованием пигментных камней в желчном пузыре и желчных протоках, после 10 лет камни желчного пузыря встречаются у половины больных, не подвергнутых спленэктомии.

**Основные дифференциально-диагностические признаки
гемолитических анемий и вирусного гепатита**

Признак	Заболевание			
	НС	ГБН	Гепатит вирусный	Аутоиммунная ГА
Наличие заболеваний у родственников	+	-	-	-
Бледность	+	±	-	+
Желтуха	+	+	+	±
Увеличение селезенки	+	+	±	+
Увеличение печени	±	+	+	±
Цвет мочи	желт	желт	цвет пива	желтый/черный
Анемия	+	±	-	+
Ретикулоцитоз	+	±	-	+
Увеличение билирубина с преобладанием прямого	-	-	+	-
непрямого	+	+	-	+
Активность аминотрансфераз	норма	норма	повышена	норма
Проба Кумбса	-	+	-	+
Микросфероцитоз	+	-	+	±
Снижение осмотической резистентности эритроцитов	+	-	-	±
Признаки нарушения свертывающей системы крови	-	-	±	-
Эффективность глюкокортикоидов	-	-	-	+

Примечание: Признак выражен: постоянно +, непостоянно ±, отсутствует –

Диагноз НС ставится на основании генеалогического анамнеза, клинических данных, описанных выше и лабораторных исследований. Гемолитическую природу анемии подтверждают нормохромная нормоцитарная анемия с ретикулоцитозом, непрямая гипербилирубинемия, степень выраженности которых зависит от тяжести гемолиза. Окончательный диагноз основывается на морфологических особенностях эритроцитов и характерном признаке НС – изменении осмотической резистентности эритроцитов. К морфологическим особенностям эритроцитов при НС относятся шарообразная форма (сфероциты), уменьшение диаметра (сред. диаметр э. < 6,4 мкм), увеличение толщины (2,5-3 мкм при норме 1,9-2,1 мкм) при обычно нормальном среднем объеме эритроцитов. Содержание Нв в эритроцитах в пределах физиологической нормы или несколько

выше. ЦП близок к 1,0. Эритроцитометрическая кривая Прайс-Джонса растянута, свернута влево. Лейкограмма изменяется лишь в период криза (лейкоцитоз с нейтрофилезом, сдвиг лейкоцитарной формулы влево), СОЭ в период криза увеличено. Количество тромбоцитов нормальное.

Характерным признаком НС является снижение минимальной осмотической резистентности (стойкости) эритроцитов – гемолиз начинается при 0,6-0,7% NaCl (норма 0,44-0,48% NaCl). Для подтверждения диагноза важно значительное понижение минимальной осмотической резистентности. Максимальная стойкость может быть повышена (норма 0,28-0,3% NaCl). Среди больных НС встречаются лица, у которых, несмотря на явный сфероцитоз, в обычных условиях осм. стойкость эритроцитов нормальная. В этих случаях необходимо её исследовать после предварительной суточной инкубации эритроцитов.

Течение НС волнообразное. Вслед за развитием криза улучшаются клинико-лабораторные показатели и наступает ремиссия, которая может длиться от нескольких недель до нескольких лет.

Дифференциальный диагноз. НС следует дифференцировать от других врожденных гемолитических анемий. Данные семейного анамнеза, исследование мазков крови и осмотической резистентности эритроцитов отличаются наибольшей диагностической ценностью.

Из других заболеваний НС прежде всего дифференцируют с гемолитической болезнью новорожденных (ГБН), в более старшем возрасте – с вирусным гепатитом, аутоиммунной гемолитической анемией (ГА) (таб. 3).

Лечение проводят в зависимости от клинических проявлений заболевания и возраста ребенка. В период гемолитического криза лечение консервативное. Больной подлежит госпитализации. Основными патологическими синдромами, развивающимися в период криза, являются: анемия-гипоксия, отек головного мозга, гипербилирубинемия, гемодинамические нарушения, ацидотические и гипогликемические сдвиги. Терапия должна быть направлена на ликвидацию этих нарушений по общепринятым схемам. Трансфузии эритроцитарной массы показаны лишь при развитии тяжелой анемии (8-10 мл/кг). Применение глюкокортикоидов нецелесообразно. По выходу из криза расширяется режим, диета, назначаются желчегонные препараты (преимущественно холекинетики). В случае развития арегенераторного криза необходима заместительная гемотрансфузионная терапия и стимуляция гемопоэза (трансфузии эритроцитарной массы, преднизолон 1-2 мг/кг/сутки, вит. В₁₂ до появления ретикулоцитоза и др.). Радикальным методом лечения НС является спленэктомия, которая обеспечивает практическое выздоровление, несмотря на сохранность сфероцитов и снижение осмотической резистентности (степень их выраженности уменьшается). Оптимальный возраст для проведения операции 5-6 лет. Однако возраст не может рассматри-

ваться как противопоказание к хирургическому лечению. Тяжелые гемолитические кризы, их непрерывное течение, арегенаторные кризы – показания для проведения спленэктомии даже у детей раннего возраста. Существует повышенная склонность к инфекционным заболеваниям в течение 1 года после операции. В связи с этим в ряде стран принято ежемесячное введение в течение одного года после спленэктомии бициллина – 5 или перед плановой спленэктомией проводят иммунизацию пневмококковой поливакциной.

ПРОГНОЗ при НС благоприятный. Однако, в тяжелых случаях гемолитического криза при несвоевременном лечении является серьезным (возможен летальный исход).

Так как НС наследуется по аутосомно-доминантному типу с довольно высокой пенетрантностью гена, необходимо учитывать, что степень риска рождения больного ребенка (любого пола) при наличии НС у одного из родителей составляет 50%. Дети, больные НС, находятся на постоянном диспансерном учете.

ДЕФИЦИТ АКТИВНОСТИ Г-6-ФД ЭРИТРОЦИТОВ

Дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) встречается наиболее часто в государствах, расположенных на побережье Средиземного моря (Италия, Греция), в Африке и Латинской Америке и др. странах

ЭТИОЛОГИЯ. Причину нарушения активности Г-6-ФД эритроцитов у населения различных этнических групп связывают с распространением малярии. Было обнаружено, что в нормальных эритроцитах паразитов меньше, чем в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФД. Хорошо известна наследственная передача этого заболевания с X-хромосомой.

ПАТОГЕНЕЗ. В эритроцитах со сниженной активностью фермента Г-6-ФД уменьшается образование восстановленного некатинамидаденин-динуклеотидфосфата (НАДФ) и связывание кислорода, а также снижается скорость восстановления метгемоглобина и понижается устойчивость к воздействию различных потенциальных окислителей – аскорбиновой кислоты, метиленового синего и др. Известно более 40 медикаментов (хинин, сульфаниламидные препараты, нитрофураны, левомецетин, амфотерицин, аспирин и др.), не считая вакцин и вирусов, ряд растительных продуктов, которые потенциально способны вызывать острый внутрисосудистый гемолиз в эритроцитах у лиц с дефицитом Г-6-ФД.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Недостаточность Г-6-ФД отличается преимущественно у лиц мужского пола, обладающих, как известно, единственной X-хромосомой. У женщин клиника гомозиготности на 3-5-й день после приема терапевтической дозы того или иного препарата.

Выделяют пять клинических форм недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах:

1) Острый внутрисосудистый гемолиз – классическая форма недостаточности Г-6-ФД. Чаще встречается у представителей европеоидной и монголоидной рас. Развивается в результате приема лекарств, вакцинации, диабетического ацидоза, в связи с вирусной инфекцией;

2) Фавизм, связанный с употреблением в пищу или вдыханием цветочной пыльцы некоторых бобовых (*Vicia faba*);

3) Гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с гемоглобинопатией, с групповой или резус-несовместимостью, осложняющегося иногда “ядерной желтухой”;

4) Наследственная хроническая гемолитическая анемия (несфероцитарная), обусловленная недостаточностью Г-6-ФД в эритроцитах;

5) Бессимптомная форма.

Клинически заболевание проявляется желтушностью, увеличением печени.

В периферической крови выражена анемия с ретикулоцитозом, лейкоцитозом со сдвигом до миелоцитов. Отмечается анизо-, пойкилоцитоз, видны осколки эрит-

роцитов (шизоциты), полихромазия, базофильная пунктация эритроцитов.

Характерный признак внутрисосудистого гемолиза – гипергемоглобинемия, сыворотка крови при стоянии приобретает коричневый цвет за счет образующегося метгемоглобина. Одновременно отмечается гипербилирубинемия, моча может быть цвета черного пива, что обусловлено выделяющимся гемоглобином, метгемоглобином, а также гемосидерином и уробилином.

ЛЕЧЕНИЕ. Начинается с отмены лекарства, вызвавшего гемолитический криз. При нетяжелом кризе назначаются антиоксиданты (эревит, vit E). Применяются средства, способствующие увеличению восстановленного глутатиона в эритроцитах, количество которого снижается при гемолитических кризах, ксилит по 0,25-0,5 г. 3 раза внутрь. Одновременно дается фенобарбитал (или зиксорин) в суточной дозе в зависимости от возраста детям по 0,005-0,01 в течение 10 дней. Фенобарбитал, обладает билирубинконъюгирующим действием, индуцирует глюкуронилтрансферазную систему печени.

При тяжелых гемолитических кризах для профилактики острой почечной недостаточности внутривенно капельно в зависимости от возраста вводят 1-4% раствора натрия гидрокарбоната из расчета 5 мл на 1 кг массы в сутки, что способствует выведению продуктов гемолиза. Как слабый диуретик и антиагрегант тромбоцитов, улучшающий почечный кровоток, применяется 2,4% р-р эуфиллина внутривенно капельно 4-6 мг/кг в сутки в 250-500 мл физ. раствора.

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Лейкозы – являются первичным опухолевым заболеванием костного мозга, при котором опухолевые клетки, поражая костный мозг, распространяются не только по органам кроветворения, но и в ЦНС, и в другие органы и системы. Это наиболее частые злокачественные новообразования у детей (частота 1:20000), в возрасте до 4 лет.

Согласно современной схеме кроветворения, острые лейкозы объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют бластные клетки. При хронических лейкозах субстратом опухоли являются созревающие и зрелые клетки.

ЭТИОЛОГИЯ. По имеющимся данным, лейкозы “полиэтиологичны”, т. е. не установлено какой-либо безусловно вызывающей лейкоз причины. Причинными факторами лейкоза человека могут быть химические (экзо- и эндогенные) и физические (ионизирующая радиация) факторы, а также вирусы.

Рауншенбах М. О. с соавт., 1974 г., обнаружил у больных лейкозом людей некоторые в-ва из метаболитов триптофана и тирозина, которые способны индуцировать лейкозы и опухоли у мышей.

У человека найден вирус лимфомы Беркитта и выявлена транскриптаза, которая способствует синтезу ДНК на вирусной РНК, что приводит к образованию эндосимбиоза онкогенного вируса и клетки. Это позволило считать обоснованной вирусную этиологию лейкозов.

По гипотезе Р. Хабнера, 1976 г., в геноме каждой клетки заложена информация в виде ДНК-провируса, равноценная информации в геноме онковируса. В норме ДНК-провирус (онкоген) находится в репрессированном состоянии, однако под воздействием канцерогенных факторов (химических, радиации) он активизируется и вызывает клеточную трансформацию. Провирус передается по наследству. Некоторые ученые допускают возможность существования систем, подавляющих вирусную лейкозную трансформацию в клетках хозяина, в частности системы, ответственной за иммунитет. Таким образом, в этиологии заболевания главную роль играет не инфицированность вирусом, а состояние контролирующих систем, стимулирующих факторов.

Радиационный этиологический фактор в последние десятилетия привлек внимание как реально существующий фактор внешней среды и внутренней среды человека, способный вызывать лейкоз.

Радиационные лейкозы человека реально существуют. Это лейкозы у жителей Японии, возникающие много лет спустя после взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки.

Нами была выявлена связь между ростом заболеваемости лейкозом и загрязнением воздуха некоторыми поллютантами воздуха в таких районах Крыма как Сакский, Бахчисарайский, Раздольненский и др.

Итак, этиология лейкозов находится в стадии изучения.

ПАТОГЕНЕЗ. О патологической сущности лейкозов известно, что лейкоз это опухоль. В основе его лежит первичная патология клеток кроветворения, сопровождающаяся нарушением процессов их пролиферации и дифференцирования, возникновение клонов опухолевых (лейкозных) клеток. Прогрессирующая пролиферация этих клеток приводит к поражению органов кроветворения и уменьшению плацдарма нормального гемопоэза.

Учение о развитии лейкозного процесса, понятие об опухолевой прогрессии при лейкозах ввел А. И. Воробьев в 1965 г. В настоящее время это учение разработано применительно ко всем формам лейкоза с соответствующими патогенетическими мероприятиями терапии.

Бластные клетки при остром лейкозе теряют ферментную специфичность. Клетки становятся морфологически и цитохимически недифференцируемыми. Они характеризуются:

1. Изменением ядра и цитоплазмы (вместо крупных появляются клетки неправильной формы с увеличением площади ядра и цитоплазмы);
2. Обладают способностью расти вне органов гемопоэза (пролифераты из лейкозных клеток находят в коже, почках, головном мозге и в мозговых оболочках), они неравноценны и представляют разные этапы прогрессии;
3. Имеют скачкообразный уход опухоли из-под цитостатического воздействия, а также лучевого, гормонального;
4. Нарастание процесса в виде выхода бластных элементов в периферическую кровь, перехода от лейкопении к лейкоцитозу.

Этапы опухолевой прогрессии – это этапы злокачественности лейкоза. В основе данной прогрессии лежит нестабильность генетического аппарата лейкозных клеток, которым свойственен переход из неактивного состояния в активное. Раскрытие этапов лейкозного процесса имеет большое практическое значение, ибо главный его смысл заключается в поисках цитостатических препаратов, адекватных каждому этапу злокачественности.

Начиная разбор клинической картины лейкозов, необходимо коснуться вопроса о современной классификации заболевания, стадиях и диагностике.

Начиная с 1976 г. во всем мире клиницисты пользуются **ФАБ (Франция, Америка, Британия) классификацией острых лейкозов**. По которой лейкозы делятся на острый лимфобластный лейкоз (ALL), 75-80% от всех лейкозов у детей, и острый нелимфобластный лейкоз ANLL, который включает в себя семь подтипов (M1 – M7) и составляет 20-25% лейкозов у детей.

M1, 2 – острый миелобластный лейкоз, M1 – недифференцируемая острая миелоидная лейкемия, M2 – дифференцируемая миелоидная лейкемия, 15-18%, чаще у детей старшего возраста.

- М 3 – острый промиелоцитарный лейкоз, 2-5%.
- М 4 – острый миелобластный лейкоз, встречается очень редко.
- М 5 – острая монобластная и моноцитарная лейкемия.
- М 6 – острый эритромиелоз (эритролейкоз) – 1,25%.
- М 7 – острая мегакариоцитарная лейкемия.
- М 0 – острый недифференцируемый лейкоз.

Выживаемость при острых нелимфобластных лейкозах значительно ниже, чем при ОЛЛ. Однако в настоящее время она значительно возросла в связи с трансплантацией костного мозга от братьев или сестер, совместимых по НЛА.

Для установления диагноза лейкоза необходимо цитологическое, цитохимическое и цитогенетическое исследование костного мозга и выявление поверхностных антигенных маркеров клеток (иммунофенотипирование L1, L2, L3).

С учетом морфологической характеристики ОЛЛ выделяют 3 подварианта (табл. 4).

Как видно из таблицы 5 L 1 и L 2 варианты ОЛЛ в большинстве PAS положительные, а L 3 вариант – отрицательный, в то время как нелимфобластные лейкозы дают положительную реакцию на миелопероксидазу и судан черный.

Для клинической практики выделение трех подвариантов ОЛЛ имеет очень большое значение, поскольку от подварианта зависит курс проводимой терапии и прогноз для жизни больного. Кроме того L 1 и L 2 подварианты могут быть Т-клеточной формой или ни-Т- ни В-клеточной формой, а L3 подвариант В-клеточной формой.

При постановке диагноза ОЛЛ необходимо указать и стадию заболевания. В 1979 г. А. И. Воробьев и М. Д. Бриллиант предложили свою классификацию

Таблица 4

Сравнительная цитологическая характеристика острого лимфобластного и острого миелобластного лейкоза у детей

Популяция	Цитоплазма	Ядро	Ядрышки
ALL – L 1, малая, однородная, гомогенная популяция.	Скудная с редкими вакуолями	круглые, постоянно.	0-1, от мелких до неопределенных.
ALL – L 2 от средних до больших; разнородная, гетерогенная популяция.	от умеренной до большой; непостоянно базофильная с редкими вакуолями.	от круглых до неправильных, уродливых.	1, различимые или неразличимые.
ALL – L 3 от средних до больших.	от умеренной до большой.	от круглых до овальных.	1 или больше, нечеткие.
AML – M 1 от средних до больших.	от средней до большой, палочки Ауэра	от круглых до овальных, хроматин от тонкого до грубого.	1 или больше, обычно различимые.

Примечание: М 1 – острая миелобластная лейкемия без зрелых форм.

Цитохимические реакции, характерные для острых лейкозов

AB	MPO > 3	SBB > 3	CAE	ANB	PAS	AP
L1	-	-	-	-/+	+B	-/+
L2	-	-	-	-/+	+A	-/+
L3	-	-	-	-/+	-	+
M1	+	+	-/+	-/+	-/+	+/-
M2	+	+	+/-	-/+	+	+/-
M3	+	+	+	-/+	+	+/-
M4	+	+	+/-	+	+	+
M5	-/+	-/+	-/+	+	+	+

MPO – миелопероксидаза

SBB – судан черный

PAS – периодическая Шифф-кислота (реакция на гликоген)

CAE- хлорацетат эстераза

ANB- альфа нафтил бутиратэстераза

AP- кислая фосфатаза

ОЛЛ. Согласно этой классификации выделяют начальный период, развернутую стадию болезни, полную ремиссию, выздоровление (состояние полной ремиссии на протяжении 5 лет), частичную ремиссию, рецидив с указанием, какой по счету, и уточнением очага локализации при локальном рецидиве, терминальная стадия.

Для прогноза заболевания имеет значение диагностирование на ранней стадии. Ни у кого нет сомнения сегодня, что ОЛЛ начинается постепенно и лишь его манифестация представляется острой. Многие исследователи пишут о “предлейкозе”, но в предлейкозе поставить диагноз нельзя. Поставить диагноз лейкоза позволяет морфологическая картина костного мозга с наличием 30% бластов и более. В начальном периоде ОЛЛ протекает под видом болезней, “масок”, связанных преимущественно с гиперпластическим поражением органов, либо с выраженным цитопеническим синдромом. Соответственно детям выставляется диагноз ревматизм, лимфаденит, инфекционный мононуклеоз, злокачественная лимфома и др., а с другой стороны апластическая анемия, геморрагический васкулит, тромбоцитопеническая пурпура, сепсис и др.

Следует подчеркнуть, что для раннего распознавания ОЛЛ у детей во всех неясных случаях о лейкозе надо думать чаще и прибегать к исследованию костного мозга. Особенно это имеет значение для постановки диагноза в алейкемическую стадию, когда в геммограмме еще отсутствуют бласты. К сожалению

**Прогностические признаки при ОЛЛ у детей
(по Л. А. Махоновой и др., 1986)**

Фактор прогноза	Благоприятный	Неблагоприятный
Период от начала болезни до постановки диагноза.	<3 мес.	>3 мес.
Возраст больного.	2 – 10 лет.	До 2 лет и свыше 10 лет.
Увеличение периферических лимфоузлов.	<2 см.	>2 см.
Увеличение печени.	<4 см.	>4 см.
Увеличение селезенки.	<4 см.	>4 см.
Поражение ЦНС.	Нет.	Есть.
Лейкоцитоз	До $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$	Свыше $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$
Гемоглобин	<70 г/л	>70 г/л
Тромбоциты	< $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$	> $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$
Иммуноглобулины	Норма	Снижены
Морфология blasts по ФАБ-классификации	L 1	L 2, L 3
Иммунология blasts	Т-клетки	В-клеточная
Цитохимические данные: кислая фосфатаза	Отрицательная	Положительная
ШИК-реакция	Положительная	Отрицательная

диагноз ОЛЛ чаще выставляется в лейкоемическую стадию, при наличии blasts в геммограмме.

Пунктат костного мозга особенно необходимо исследовать в случаях, сопровождающихся цитопенией или увеличением лимфоузлов, либо тем и другим вместе, не применяя до этого никакого лечения (рентгеновское облучение, электрофорез, УВЧ, назначение преднизалона), так как такая терапия может ускорить течение лейкозного процесса и миелограмма будет нехарактерной, что затруднит постановку диагноза, оставит больного на долгое время без специфической терапии.

Для манифестных клинических проявлений ОЛЛ характерны увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, боли в костях и суставах, повышение температуры, бледность, быстрая утомляемость, недомогание, геморрагии. Реже появляется стоматит, головная боль, обмороки, изменения со стороны нервной системы.

В периферической крови находят либо алейкемическую картину, либо наличие blastных клеток, в костном мозге – 30% и более blasts. Если же диаг-

Симптом острого лейкоза

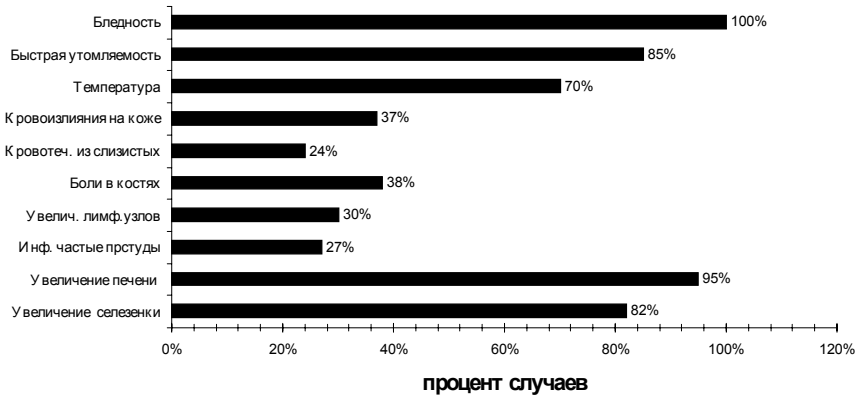
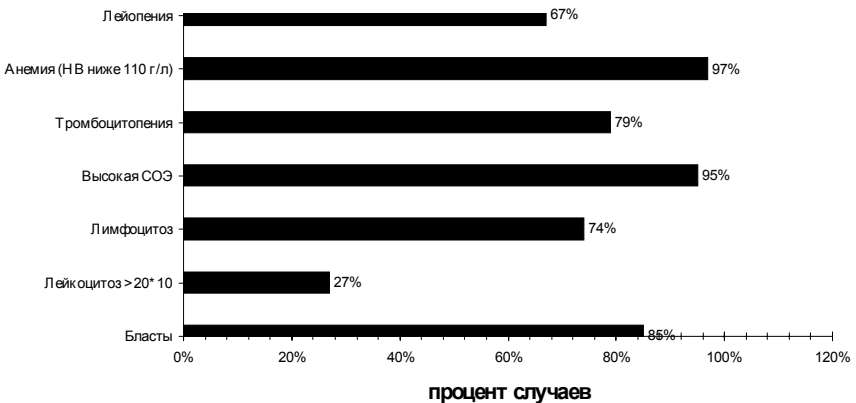


Рис. 2.

Лабораторные показатели



Лейкопения – ниже $4 \cdot 10^9$

Тромбоцитопения – ниже $100 \cdot 10^9$

Рис. 3.

ноз острого лейкоза неубедителен (10-15% бластных клеток), то, возможно только симптоматическое лечение, необходимо повторно исследовать миелограмму через 3-4 недели.

В стадии полной ремиссии в пунктате костного мозга находят не более 5% бластных клеток, а общее количество бластных и лимфоидных клеток в нем

не превышает 40%; в периферической крови бластных клеток не должно быть, в составе крови возможны умеренная лейкемия и тромбоцитопения, соответственно $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ из-за цитотоксического воздействия; должен быть нормальный состав спинномозговой жидкости и отсутствовать клинические признаки лейкозной пролиферации.

Частичная ремиссия может характеризоваться гематологическим улучшением, уменьшением бластных клеток в костном мозге, в спинномозговой жидкости при ликвидации клинических признаков нейролейкоза и (или) при подавлении очагов лейкозной инфильтрации в других органах, вне костного мозга.

Рецидив острого лейкоза бывает костномозговым (появление в пунктате более 5% бластных клеток) или внекостномозговым с различной локализацией лейкозной инфильтрации (нейролейкоз, лейкозная инфильтрация селезенки, лимфоузлов, гайморовых пазух, яичек и др.).

В терминальную стадию, клинически в значительной мере условную, вкладывается морфологическое понятие об исчерпании терапевтических резервов, о некурабельном этапе опухолевой прогрессии лейкоза. Вместе с этим отмечается условность этой стадии, поскольку она отражает лишь современный уровень терапевтических возможностей. Все цитостатические средства не только оказываются неэффективными, но и на их фоне прогрессирует лейкоз, нарастает цитопенический синдром, прежде всего агранулоцитоз, появляются некрозы на слизистых оболочках, сепсис, кровоизлияние. Терминальная стадия свидетельствует о необходимости отмены цитостатической терапии с сохранением симптоматической.

Причины смерти детей при лейкозах, в том числе лимфобластном, – это сепсис, кровоизлияния в мозг, интоксикация.

При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) выделяют прогностически неблагоприятные формы, которые влияют на выживаемость больного.

Особо выделяется нейролейкоз, который может присоединиться к любым локальным формам рецидива и стать самостоятельной формой, без проявления какой-либо другой клиники заболевания. В последние годы нейролейкоз стал частым проявлением рецидива заболевания. Это связывают с увеличением продолжительности жизни больных и с тем обстоятельством, что противолейкозные препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер и для лейкозных клеток в центральной нервной системе создается определенное укрытие, благоприятные условия для проявления лейкозных инфильтратов.

НЕЙРОЛЕЙКОЗ (лейкозное поражение нервной системы) развивается вследствие метастазирования лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга, в вещество мозга и нервные стволы. Диагноз нейролейкоза ставится на основании обнаружения бластных клеток в ликворе. При нейролейкозе в

ликворе может наблюдаться вариобельный цитоз до нескольких тысяч клеток в 1 мкл., повышение уровня белка и снижение уровня глюкозы, цвет жидкости, как правило, сероватый, с положительной реакцией Панди.

Клинических проявлений при нейрорлейкозе, кроме обнаружения цитоза в ликворе, может и не наблюдаться; в то же время они могут быть самыми разнообразными. Это изменение поведения ребенка: раздражительность, вялость, необщительность. Появляется головная боль, тошнота, рвота (при менингеальной форме), очаговая симптоматика в виде поражения черепных нервов, пирамидной недостаточности, мозжечковых симптомов, судорог, нарушения речи и сознания (при менингоэнцефалической и энцефалической форме), нижних парапарезов, нарушение походки и функции тазовых органов, корешковых симптомов (при менингомиелитической форме). Экзофтальм наблюдается, как правило, при хлорлейкозе.

Почти у половины больных при рецидиве лейкоза отмечается нормальный состав периферической крови, и поэтому большое значение имеет внимательный осмотр больного, своевременная костно-мозговая и люмбальная пункции при диспансерном наблюдении.

Клинические маски острого лейкоза самые разнообразные: лимфаденит, эпид, паротит, туберкулез, лимфогранулематоз, ревматизм, ревматоидный артрит, гепатиты, инфекционный мононуклеоз, острый аппендицит, затяжные простудные заболевания, длительные язвено-некротические стоматиты, ангины, сепсис, апластическая анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит, дизентерия, мелкоочаговая пневмония.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗ. С 1990 года в гематологическом отделении Республиканской клинической детской больницы применяют современные терапевтические протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей ОЛЛ-БФМ-90 разработанные немецкими коллегами (1988, 1990, 1992 гг.). По протоколам среди детей, больных ОЛЛ, выделяют три группы риска:

1. Группа стандартного риска – дети от 1 года до 6 лет. Количество бластов на 8 день терапии в периферической крови не превышает 1000 в 1 мкл. (после 7-дневного приема преднизалона); отсутствует пре-Т иммунофенотип лейкоза (если у пациента не проводилось иммуноспецифическое исследование бластов, но имеется медиастанальная опухоль, то пациент в любом случае из стандартной группы риска); не имеется первичного поражения ЦНС; установлена полная ремиссия на 33 –й день лечения;

2. Группа среднего риска – дети до 1 года и старше 6 лет, количество бластов в периферической крови на 8-й день, после 7-дневной преднизолоновой профазы, не превышает 1000 в 1 мкл; полная ремиссия на 33-й день лечения;

3. Группа высокого риска – отсутствие полной ремиссии на 33-й день лечения.

Между 65 и 70 днем повторная контрольная костномозговая пункция для подтверждения ремиссии, если на 33 день в костном мозге 5% и более бластов (в гемограмме не более $20 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Противолейкозные препараты.

1 Антиметаболиты – нарушают синтез предшественников нуклеиновых кислот, путем конкуренции с последними в лейкозной клетке.

Метотрексат – антагонист фолиевой кислоты (эффект в стадии разгара и в качестве поддерживающей терапии, действует на S фазу).

Ланвис (Tioguaninum) (Glaxo Wellcome) – 1 табл. содержит 40 мг тиогуанина : 25 табл. в упаковке. Тиогуанин является сульфгидрильным аналогом гуанина и проявляет свойства пуринового антиметаболита. Являясь структурными аналогами пуриновых нуклеотидов, метаболиты тиогуанина включаются в пуриновый обмен и ингибируют синтез нуклеиновых кислот в опухолевых клетках.

6-Меркаптопурин (пуринетол) – антагонист пурина, вводится в обмен нуклеиновых кислот, действует на S фазу.

Цитозар (цитозинарабинозид) – систематический аналог пиримидина, препятствует превращению цитидина в диоксицитидин (на S фазу лейкоц. клетки).

2 Алкилирующие соединения – подавляют синтез ДНК и в меньшей степени РНК в лейкозной клетке.

Циклофосфан, обладающий цитостатическим и цитолитическим действием на лейкозные клетки.

3 Алкалоиды растений.

Винкристин – практически воздействует на все фазы покоящейся клетки.

Этопозид (везид, VP –16) – из растений мондрагоры, предотвращает вхождение клетки в митоз.

4 Ферментные препараты.

L-аспарагиназа (краснитин) – разлагает аспарагин, необходимый для синтеза протеина, на аспарагиновую кислоту и амоний в лейкозной клетке, которая не способна к самостоятельному синтезу аспарагина и поэтому погибает от его эндогенного действия.

5 Противоопухолевые антибиотики.

Адриамицин, рубомицин – обладает цитостатическим действием, подавляет синтез нуклеиновых кислот путем взаимодействия с ДНК и РНК – полимерами.

6 Гормональные препараты.

Преднизолон – обладает цитолитическим действием на лейкозные клетки (лимфобласты и недифференцируемые бласты) и не вызывает разрушения нормальных лимфоцитов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ

Дозировка медикаментов осуществляется в соответствии с площадью поверхности тела пациента. Каждый раз перед началом нового этапа лечения вновь определяется площадь поверхности тела и рассчитывается соответственно доза препаратов. При эндолюмбальной инъекции и при облучении головы дозировка осуществляется в соответствии с возрастом.

Полихимиотерапия больных со стандартным и средним факторами риска длится в течение 6-ти месяцев.

ПРОТОКОЛ I (направлен на редукцию ремиссии), см. рис. 4.

Первая фаза. Преднизолон назначается из расчета 60 мг/м^2 с 1-го по 28 день, затем снижение дозы на 50% каждые три дня до полной отмены. У пациента с высокой начальной массой лейкозных клеток или выраженной органомегалией начальную дозу необходимо назначать из расчета 20 мг/м^2 , до снижения уровня лейкоцитов в периферической крови ниже $20 \cdot 10^9/\text{л}$, чтобы избежать острого синдрома распада белков.

В зависимости от клинического ответа на терапию (уменьшение органов), лабораторных показателей (уменьшение числа лейкоцитов, содержания мочевой кислоты, мочевины, креатинина, калия) дозу преднизалона нужно быстро увеличивать до окончательной (60 мг/м^2) не позднее 5-го дня терапии.

Винкристин вводится в дозе $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно на 8, 15, 22, 29-й день.

Рубомицин вводится из расчета 30 мг/м^2 внутривенно капельно в течении 1 часа на 8, 15, 22, 29-й день. Перед первым введением рубомицина делается ЭКГ и эхография сердца (препарат кардиотоксичен).

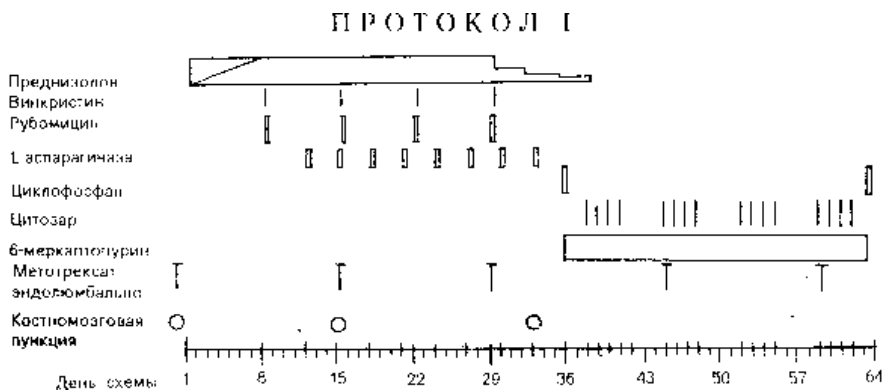


Рис. 4

L-Аспариназа (L-ASP) – вводится в дозе 10000 ед/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на 8, 15, 18, 21, 24, 30, 33-й день.

Возможны тяжелые аллергические реакции, гипергликемия и нарушение свертывания крови. Необходимо проводить лабораторный контроль свертывания крови (фибриноген, АТ-Ш, плазминоген), уровня сахара. При развитии анафилаксии возможна замена на эрвиназу.

Профилактика нейрорлейкоза проводится эндолюмбальными введениями метотрексата в возрастной дозировке 1 раз в 2 недели.

Вторая фаза. Условия для начала фазы 2 протокола 1 следующие: **полная ремиссия** в костном мозге, **менее 5% бластов** в миелограмме; при начальном поражении ЦНС – **полная ремиссия** в ЦНС; при медиастенальной опухоли – уменьшение размеров опухоли до 30% ее начальной величины; удовлетворительное общее состояние; отсутствие тяжелой инфекции; креатинин в пределах возрастной нормы; лейкоциты более $2 \cdot 10^9/\text{л}$; гранулоциты – более $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

Циклофосфан (ЦФ) – вводится в дозе 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение часа на 36-й и 64-й день лечения. Контроль диуреза и профилактика геморрагического цистита проводятся следующим образом: гидратация 3000 мл/м² за 24 часа; фуросемид из расчета 0,5 мг/кг внутривенно на 6 и 12 час после циклофосфана; месна (урометоксан) 400мг/м² внутривенно на 0,4 и 8 часу от начала инфузии циклофосфана.

6-Меркаптопурин (6-МП) – 60 мг/м² в сутки внутрь, 36- 63-й дни лечения.

Цитозар (ARA-C) – 75 мг/м² в сутки внутривенно в виде 4 дневных блоков; 38-41 дни, 45-48, 52-55, 59-62 дни. После начала лечения цитозаровые блоки желателно не прерывать. Если начало цитозаровых блоков откладывается или прерывается, одновременно прекращается прием 6-МП. Выпавшее в лечении 6-МП нужно подтянуть до общей плановой кумулятивной дозы, равной 1680 мг/м².

ПРОТОКОЛ М (направлен на консолидацию ремиссии), см. рис. 5. включает в себя 6-меркаптопурин, высокодозированный метотрексат, метотрексат эндолюмбально, лейковорин внутривенно. Начинается через 2 недели после завершения протокола 1. Основные условия для начала этого протокола: лейкоциты больше $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$; гранулоциты больше $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты больше $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

6-Меркаптопурин назначается из расчета 25 мг/м² в день (внутри), в течение 8 недель.

Метотрексат назначается в дозе 1 г/м² (1/10 общей дозы, вводится в течение 30 мин; 9/10 общей дозы вводится в течение 35,5 ч) путем непрерывной инфузии, на 8, 22, 36, 50 день от начала протокола М.

Лейковорин (антидот метотрексата) дается из расчета 15 мг/м² внутривенно струйно или внутрь в таблетках на 42, 48, 54 час от начала введения.

ПРОТОКОЛ М

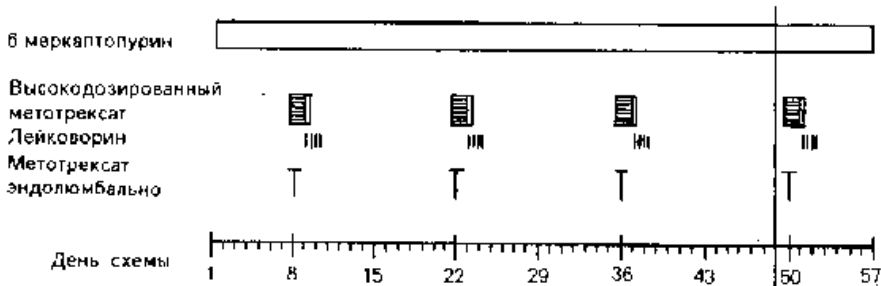


Рис. 5

МТХ интралумбально вводится через 2 часа от начала внутривенной инфузии МТХ в возрастной дозировке.

ПРОТОКОЛ II (также направлен на консолидацию ремиссии), см. рис. 6.

Первая фаза. Проводится через две недели после протокола М. Условия начала II протокола следующие: продолжается полная ремиссия; хорошее общее состояние больного; отсутствие инфекции; лейкоциты больше $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$; гранулоциты больше $1 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты больше $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Дексаметазон $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь с 1 по 21 день от начала протокола, затем дозу уменьшают каждые 3 дня на 50% до полной отмены.

Винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 4 внутривенных введения с интервалом в одну неделю (максимальная доза $2 \text{ мг}/\text{м}^2$).

ПРОТОКОЛ II

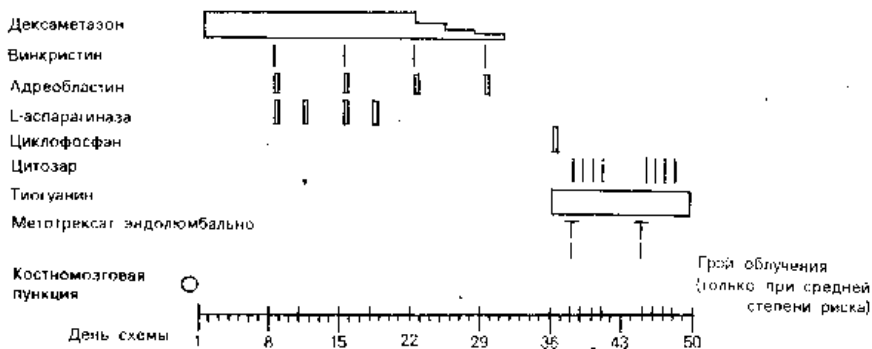


Рис. 6

Адриамицин (ADR) 30 мг/м², инфузия в течение 1 часа. Перед 1 и 3 назначением необходимо провести ЭКГ и эхокардиографическое исследование: при признаках снижения сократительной функции миокарда следует прекратить дальнейшее применение ADR.

L-Аспарагиназа 10000 ЕД/м² – инфузия в течение 1 часа на 8, 11, 15, 18 день.

Вторая фаза. Условия для начала второй фазы протокола П: хорошее общее состояние; отсутствие инфекций; нормальный возрастной уровень креатинина в сыворотке крови; лейкоциты больше $2 \cdot 10^9$ /л; гранулоциты больше $0,5 \cdot 10^9$; тромбоциты больше $50 \cdot 10^9$ /л.

Циклофосфан 100 мг/м², инфузия в течение 1 часа на 36 день от начала протокола. Контроль диуреза и профилактика цистита такие же, как в протоколе 1.

6-Тиогуанин (6-TG) 60 мг/м² внутрь в 36-49 дни, всего 14 дней.

Цитозар (ARA-C) 75 мг/м² внутривенно двумя блоками через 4 дня: 38-41 день, 45-48 дни.

MTX интралюмбально вводится в возрастных дозировках на 38 и 45 день от начала протокола.

Облучение головы. При хорошем клиническом состоянии облучение головы начинается с 38 дня протокола П для детей из групп среднего и высокого риска. Доза облучения зависит от возраста и от начального вовлечения ЦНС (от 12 до 18 Гр детям до 2 лет, от 18 до 24 Гр детям старше 2 лет).

В случае выявления нейролейкоза люмбальные пункции метотрексата осуществляются один раз в неделю, с одновременным введением цитозара, преднизолона. В конце полихимиотерапии подключается облучение головы.

Поддерживающая терапия проводится двумя препаратами сроком до 2-х лет.

6-Меркаптопурин 50 мг/м² внутрь, ежедневно.

Метотрексат 20 мг/м² внутрь 1 раз в неделю. В день приема необходимо контролировать общий анализ крови и регулировать дозу поддерживающей терапии в зависимости от уровня лейкоцитов (при уровне лейкоцитов $1-2 \cdot 10^9$ /л – 50% доза 6 МП/MTX, $2-3 \cdot 10^9$ /л – 100%, более $3 \cdot 10^9$ /л – 150 %).

В республиканской детской больнице выживаемость детей с ОЛЛ была около 10-12%. 1990 г., после начала работы по протоколам БФМ выживаемость детей с первичным ОЛЛ составила 90%, ремиссия 95%, 5 -летняя выживаемость 69%.

После изложения основной терапии по протоколам БМФ – 90 необходимо остановиться на клиническом патоморфозе лейкозов.

Само понятие “патоморфоз” (греч.) – стойкое изменение количественных и качественных сдвигов нозологии под влиянием в данном случае лечения: стойкое изменение лимфобластных лейкозов.

К проявлениям патоморфоза относится поражение органов лейкозным процессом с присущими ему интоксикацией, инфильтрацией, кровоизлияниями и анемической гипоксией, а также побочным действием цитостатиков. В процессе лечения с наступлением ремиссии редуцируется лейкозная опухоль и уходят ее проявления в органах и системах, но сохраняются побочные действия цитостатиков, ибо после наступления ремиссии продолжается специфическая химио- и лучевая терапия.

Самым важным звеном в этом патоморфозе является цитопенический синдром, когда разрушены бласты и нормальное кроветворение еще не восстановилось. В этом опустошении без кроветворных клеток организм подстергает череда осложнений: синдром разрушения бластов (знаменитая тетрада – гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия), ДВС-синдром, сепсис и кровоизлияния, поражение сердца, печени, кишечника и др. органов. В этот период даже при отсрочивании назначений цитостатиков, действие их на организм еще продолжается. Все это создает сложную ситуацию, в которой необходимо предусмотреть помощь всему организму в целом, поэтому большое значение при лечении ОЛЛ имеет, так называемая, сопроводительная терапия.

С целью противодействия синдрому лизиса опухоли, с первых дней лечения проводится массивная инфузионная терапия (3000 мл/кв. м в сутки) глюкозо-солевыми растворами. Для профилактики и лечения инфекционных осложнений широко используются противовирусные препараты Зовиракс (ацикловир), Вальтрекс Glaxo Wellcome и др., антибиотики цефалоспорины II-го поколения (Зинацеф, Glaxo Wellcome) и III-го поколения (Фортум, Glaxo Wellcome, Роцефин, F. Hoffmann-La Roche и др.), аминогликозиды и др., антиинкотические средства – дифлюкан, амфотерицин.

Адекватным антиперетиком является парацетамол (Glaxo Wellcome). Одним из наиболее эффективных антиэметических препаратов является Зофран (Glaxo Wellcome). Арсенал препаратов, используемых в качестве сопроводительной терапии при ОЛЛ у детей очень велик.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – это опухоль кроветворной ткани, возникающая из клеток-предшественниц миелопоэза, сохраняющих способность дифференцироваться до зрелых форм. Хронический лейкоз отличается от острого не длительностью течения, а морфологическим субстратом опухоли. Основной морфологический субстрат ХМЛ составляют дифференцирующиеся и зрелые гранулоциты.

Опухолевый процесс при ХМЛ проходит две стадии:

1. Развернутую – моноклоновую, доброкачественную (зрелоклеточную), характеризующуюся длительностью течения.
2. Терминальную – поликлоновую, злокачественную (в терминальной стадии субстрат опухоли составляют бласты), значительно более короткую.

ХМЛ является опухолью, имеющей четкие хромосомные нарушения – вместо нормальной хромосомы из 22-й пары хромосомы с укороченным длинным плечом – Ph¹-хромосому (“филадельфийскую”), наличие которой считается патогмоничным признаком ХМЛ. В развернутой стадии заболевания 90% и более клеток содержат Ph¹-хромосому. Она определяется в делящихся клетках миелоидного, эритроидного и мегакариоцитарного ряда, моноцитарно-макрофагальных элементах, В-лимфоцитах. Наличие маркерной хромосомы в этих клетках позволяет считать, что все они происходят из полипотентной стволовой клетки.

ХМЛ встречается в любом возрасте, но в отличие от острого лейкоза, редко (2-5,5% от всех лейкозов).

У детей выделяют две формы ХМЛ: взрослую и ювенильную (инфантильную), различающихся по клинико-гематологическим проявлениям, течению заболевания, наличию Ph¹-хромосомы, ответной реакции на терапию.

Взрослая форма ХМЛ (ВХМЛ) встречается у детей чаще, чем ювенильная. В основном ВХМЛ наблюдается у детей школьного возраста. Ее клинико-гематологические проявления напоминают таковые у взрослых, чем и объясняется название этой формы. ВХМЛ начинается постепенно. Больные длительно не предъявляют жалоб и в начальную стадию болезнь обнаруживается случайно при обследовании по поводу других заболеваний или при оформлении в детские учреждения, когда выявляются изменения в периферической крови (лейкоцитоз со сдвигом влево до мета- и миелоцитов), иногда уже увеличивается селезенка. Миелограмма – без патологических отклонений. Патогмонично обнаружение клеток, содержащих Ph¹-хромосому.

Как правило, болезнь диагностируется в развернутой стадии. В связи с постепенно нарастающей интоксикацией появляются жалобы на общую слабость, недомогание, ухудшение аппетита, похудание, повышение температуры, могут быть боли в животе, оссалгии, незначительная аденопатия, единичные

Диагностические критерии взрослой и ювенильной форм ХМЛ

Признаки	Взрослая форма	Ювенильная форма
Возраст > 4 лет	+	-
Лимфаденопатия	-	+
Лейкемиды	-	+
Лейкоциты > $100 \cdot 10^9/\text{л}$ в периферической крови	+	$<100 \cdot 10^9/\text{л}$
Моноцитоз	-	+
Тромбоцитопения	-	+
Высокий НвF	-	+
Ядродержащие эритроидные клетки в периферической крови	-	+
Аномально высокий IgG	-	+
Щелочная фосфатаза в нейтрофилах	Снижение до 0	Норма или умеренно снижена
Л:Э в костном мозге	$\geq 10:1$	2-5:1
Ph ¹ -хромосома	+	-

геморрагии на теле. Кожа приобретает бледно-серый оттенок. Характерна спленомегалия, за счет которой изменяется конфигурация живота, появляется чувство распирания, иногда боли (за счет перерастяжения капсулы селезенки, переспленита), возможно развитие инфаркта селезенки. Селезенка плотная, может увеличиваться до таких размеров, что занимает пространство до области таза. Печень увеличена меньше.

Для периферической крови в развернутой стадии ВХМЛ характерен нейтрофильный гиперлейкоцитоз, сдвиг влево до миело- и промиелоцитов, встречаются единичные миелобласты, увеличивается количество базофилов и эозинофилов (“базофильно-эозинофильная ассоциация”). Почти у всех больных отмечается умеренная нормохромная анемия. Несмотря на нормальное и даже повышенное количество тромбоцитов наблюдается нарушение их функций, т. е. имеется дефицит “пула хранения”. СОЭ обычно увеличена. Костный мозг гиперпластичен, миелоидные клетки находятся на всех стадиях дифференцировки, л:э может составлять 10:1 – 20:1. Диагностически ценны результаты исследования костного мозга с изучением хромосом (обнаружение Ph¹-хромосомы). Характерно также снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в нейтрофилах вплоть до полного ее отсутствия.

Клинические и гематологические проявления терминальной стадии (бластного криза ВХМЛ) отличаются от развернутой стадии и практически не отличаются от симптоматики острого лейкоза (ОЛ). Как правило, бластный криз развивается на фоне лечения ВХМЛ. К ранним предвестникам его относятся нарастающий лейкоцитоз и увеличение селезенки, что свидетельствует о развитии рефрактерности к проводимой терапии. У больного ухудшается самочувствие, нарастают слабость, потливость, бледность, появляется и прогрессирует геморрагический синдром, нередко повышение температуры до 38-40⁰С, некротические поражения кожи и слизистых, выраженный болевой синдром (боли в животе, спине, ногах, припухлость и боли в суставах). Увеличиваются селезенка, печень. У некоторых больных терминальная стадия может проявиться в виде экстрамедуллярных опухолевых образований (увеличения лимфоузлов, остеолитических изменений, нейролейкоза, лейкоидов в коже). При исследовании этих образований выявляются бласты, цитогенетически определяется Ph-хромосома. Экстрамедуллярная бластная трансформация может предшествовать бластной трансформации костного мозга за несколько месяцев. У некоторых больных заболевание может сразу проявиться бластным кризом. Следует отметить, что бластный криз может протекать по миелоидному, лимфоидному, смешанному типу, т. е. в период бластного криза ВХМЛ возможна пролиферация различных клеточных линий. Это также свидетельствует о том, что поражение происходит на уровне полипотентной стволовой клетки.

В периферической крови – нарастающая нормохромная анемия, выраженная тромбоцитопения, гиперлейкоцитоз с появлением в лейкоцитарной формуле большого количества бластов (суммарное содержание бластов и промиелоцитов > 30% свидетельствует в пользу бластного криза). Картина периферической крови становится похожей на таковую при остром миелобластном лейкозе. В миелограмме характерно нарастание бластных клеток; однако, бласты в периферической крови преобладают над бластами в костном мозге.

Ювенильная форма ХМЛ (ЮХМЛ) по частоте возникновения занимает 2-е место после “взрослого” типа ХМЛ и наблюдается преимущественно у детей до 2-х лет. Клинические проявления ЮХМЛ напоминают острый лейкоз. При ЮХМЛ трудно выделить и разграничить отдельные периоды заболевания в связи с быстрой распространенностью процесса. Появляется лихорадка, быстро нарастают симптомы интоксикации, анемический и геморрагический синдромы, увеличиваются печень и селезенка, нередко оссалгии, некротические поражения кожи, язвенно-некротический стоматит, значительно увеличиваются все группы лимфоузлов.

В периферической крови выражены нормохромная анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз. Лейкоцитарная формула напоминает таковую при ВХМЛ: име-

ются все переходные формы нейтрофильного ряда, но преобладают зрелые формы. Характерен моноцитоз, отсутствует “базофильно-эозинофильная ассоциация”. СОЭ увеличена. В эритроцитах резко повышено содержание НвF (30-70% и более), отмечается гипергаммаглобулинемия с превалированием IgG. В миелограмме в основном определяются клетки миелоидного ряда с увеличением элементов митотического пула, количество бластов нормальное или незначительно повышено (до 10%), соответствуя таковому числу бластов в периферической крови.

Ph¹-хромосома отсутствует. По данным разных авторов у 50-82% детей с ЮХМЛ отмечается нормальный кариотип, однако нередко у больных в костномозговых клетках обнаруживались различные цитогенетические аномалии.

ДИАГНОЗ ХМЛ может представлять определенные трудности при первоначальных проявлениях болезни с бластного криза (может привести к диагностической ошибке, т. к. клиничко-гематологические данные свидетельствуют в пользу острого лейкоза) и в начальной стадии заболевания ВХМЛ.

Миелоидные лейкомоидные реакции наиболее часто встречаются при гнойно-воспалительных заболеваниях. Однако отсутствие явных признаков инфекции, несоответствие тяжести клинических симптомов изменениям в периферической крови, результаты дополнительных методов исследования (миелограмма с цитохимическим, цитогенетическим анализом) позволяют исключить септический процесс.

Причиной смерти при ХМЛ является общая интоксикация, вторичная инфекция (сепсис, пневмония), осложнения, обусловленные геморрагическим синдромом.

ПРОГНОЗ ПРИ ХМЛ зависит от формы заболевания и терапии. Возможно выздоровление при трансплантации костного мозга. При консервативном лечении прогноз неблагоприятный. ЮХМЛ характеризуется быстрым течением, рефрактерностью к терапии. Продолжительность жизни больного обычно не превышает года. Консервативные методы лечения позволяют добиться ремиссии у 50-92% ВХМЛ в развернутой стадии. Длительность ремиссии различна (от нескольких месяцев до нескольких лет); при терапии бластных кризов она менее продолжительна. Медиана выживаемости детей больных ВХМЛ колеблется от 26 до 53 мес; описаны случаи с длительностью жизни до 8-15 лет (Н.А. Алексеев, 1998 г.).

Лечение определяется клиничко-гематологическими проявлениями и стадией заболевания. В развернутой стадии ВХМЛ используют монокимиотерапию (литалир, миелосан, редко – другие цитостатические препараты). Основная цель лечения в этой стадии заболевания – уменьшение массы пролиферирующего пула опухолевых клеток. В настоящее время более эффективным препаратом

для лечения ВХМЛ в развернутой стадии является литалир (гидроксикарбамид, гидреа). Предполагают, что препарат уменьшает активность рибонуклеотидредуктазы, участвующей в синтезе дезоксинуклеотидов и следствием этого является блокада синтеза ДНК, препарат убивает главным образом клетки фазы “S” и задерживает пролиферацию клеток в фазе G – 1 цикла клетки.

Начальная доза литалира – 1600 мг/м²/сут. (внутри, ежедневно), при снижении лейкоцитов ниже 20·10⁹/л доза уменьшается на 600 мг/м²/сут. с последующим индивидуальным подбором такой дозы, которая бы позволяла поддерживать число лейкоцитов на уровне, близком к нормальному. При снижении лейкоцитов до < 5,0·10⁹/л прием препарата прекращается. Подбор дозы и дальнейшее лечение постоянно контролируются количеством лейкоцитов периферической крови, т. к. передозировка может привести к гипоплазии кроветворения. При лечении ХМЛ также применяют аллогенную трансплантацию костного мозга (оптимально – на первом году заболевания). В комбинации с химиопрепаратами или с трансплантацией костного мозга назначают интерферон (интрон). Интерферон, оказывая антипролиферативное, иммуномодулирующее и противовирусное действие индуцирует дифференцировку клеток. Способствуя нормализации состава костного мозга, резко уменьшает число Ph¹-положительных клеток. Интерферон назначают в дозе 3 млн/м²/сут., в/м через день в течение 3 недель. Он может быть использован и в качестве поддерживающей терапии. Необходим также контроль за количеством лейкоцитов и цитогенетический контроль (элиминация Ph-хромосомы). Применение интерферона может сопровождаться тяжелыми токсическими проявлениями (лихорадка, рвота, сердечно-сосудистые симптомы, миалгии, артралгии и др.), требующих отмены препарата. Учитывая повышенный клеточный распад, сопровождающийся усилением интоксикации, гиперурикемией при лечении цитостатическими препаратами назначается инфузионная терапия, аллопуринол. По показаниям – другая симптоматическая терапия.

Бластный криз лечат, применяя протоколы для острого лейкоза.

ЛИМФОГРАНУЛОМАТОЗ (болезнь ХОДЖКИНА)

Лимфогранулематоз (ЛГМ) относится к злокачественным лимфомам и составляет 12-15% среди всех злокачественных заболеваний у детей.

Этиология и патогенез ЛГМ до настоящего времени окончательно не изучены. Предполагают участие вируса с низкой вирулентностью, возможно, вируса Эпштейн-Барра, обладающего иммунодепрессивными свойствами. Важным этапом в развитии взглядов на ЛГМ было признание его уницентричного возникновения с дальнейшим распространением в организме метастатическим путем – лимфогенно (основной путь) и гематогенно. Вероятно, ЛГМ исходит из Т-зависимых участков лимфоидной ткани. В патогенезе заболевания придается большое значение нарастающему иммунодефициту. Иммунологические исследования свидетельствуют о подавлении клеточного (Т-лимфоциты) звена иммунитета. Основным гистологическим признаком ЛГМ служат клетки Березовского-Штернберга (Б-Ш.). Доказаны опухолевые свойства этих клеток: анеуплоидия, клональность. Полагают, что клетки Б-Ш. происходят из предшественников моноцитарно-макрофагального ряда.

У детей ЛГМ регистрируется в любом возрасте, существуют два возрастных пика повышения заболеваемости ЛГМ: 4-6 и 12-14 лет. Почти в 2 раза чаще заболевают мальчики.

КЛИНИКА. Наиболее постоянный клинический симптом ЛГМ – увеличение лимфоузлов (ЛУ). В большинстве случаев сначала поражаются шейные ЛУ (60- 80%), реже – другие группы периферических ЛУ. Увеличенные ЛУ плотные на ощупь, не спаяны между собой и окружающей тканью, безболезненные, одиночные или множественные (множественные, расположенные рядом ЛУ, по образному выражению А. А. Киселя, напоминают “картошку в мешке”). Их обычно впервые замечает больной или его родители. Характерно, что невозможно обнаружить регионарного воспалительного процесса, который мог бы объяснить лимфаденопатию.

Высока частота поражения ЛУ средостения (2 место после шейных ЛУ), нередко при длительном бессимптомном течении и удовлетворительном общем состоянии. В этот период их выявляют при рентгенографии грудной клетки, произведенной по другой причине (чаще поражаются паратрахеальные и трахеобронхиальные ЛУ, реже – бронхоппульмональные и загрудинные). В дальнейшем появляются кашель, обычно сухой, одышка, другие симптомы, обусловленные сдавлением трахеи или бронхов, верхней полой вены, иногда возникают тяжесть или боли за грудиной. Из других групп ЛУ чаще поражаются забрюшинные (параортальные и подвздошные), при этом клинические признаки весьма скудные, а пальпаторно их обнаружить возможно лишь у 3% больных. Первоначальные внеузловые очаги встречаются менее чем у 1% больных, но

при прогрессировании заболевания в патологический процесс могут вовлекаться различные органы. Чаще всего поражаются селезенка (характерная особенность ЛГМ), печень, легкие, кости, костный мозг.

Состояние детей при ЛГМ долгое время может быть удовлетворительным. Иногда в момент установления диагноза определяются отдельные общие проявления болезни. Наиболее часты жалобы на слабость, повышенную утомляемость, отсутствие аппетита, похудание, потливость, субфебрильную температуру.

Среди общих симптомов интоксикации выделяют несколько, типичных для ЛГМ, которые учитываются при постановке диагноза и в ходе лечения. К ним относятся лихорадка ($> 38^{\circ}\text{C}$ в течение 5 дней или длительный субфебрилитет), ночная потливость, уменьшение массы тела свыше 10% за короткий период ($<$ полугодия), генерализованный кожный зуд. Отсутствие этих симптомов в диагнозе обозначается буквой “А”, наличие – “Б”.

Гемограмма нередко неинформативна; характерные изменения включают в себя нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопению, эозинофилию. СОЭ может быть увеличена. Анемия и тромбоцитопения встречаются только у больных с диссеминированным заболеванием.

О биологической активности процесса при ЛГМ судят по следующим показателям (при этом патологическими считаются указанные значения): СОЭ (>40 мм/час), лейкоциты крови ($> 12 \cdot 10^9/\text{л}$), фибриноген (> 5 г/л), α_2 -глобулины ($> 12\%$), гаптоглобин ($> 1,5$ г/л), церулоплазмин (> 300 ед), уменьшение альбуминов ($< 35\%$), сывороточного железа. При наличии 2 или более патологических показателей диагностируется высокая степень активности процесса (биологическая стадия “в”), отсутствие этих симптомов обозначается буквой “а”. Предшествуя иногда клинической симптоматике эти признаки активности патологического процесса помогают рано распознать рецидив заболевания.

Классификация ЛГМ (Энн-Арбор, 1971)

I стадия – поражение одной группы ЛУ (I) или одного внелимфатического органа или участка (I_E).

II стадия – поражение двух или нескольких групп ЛУ по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение внелимфатического органа и одной или нескольких групп ЛУ по одну сторону диафрагмы (II_E).

III стадия – поражение ЛУ по обе стороны диафрагмы (III), которое может сопровождаться локализованным поражением одного из внелимфатических органов (III_E) или селезенки (III_S) или того и другого (III_{ES}).

IV стадия – диффузное или диссеминированное поражение одного и более внелимфатических органов или тканей в сочетании или без поражения ЛУ.

Больные с т. н. экстранодулярными поражениями, возникающими по контакту с пораженными ЛУ включаются в стадии I, II или III в зависимости от

распространенности процесса по лимфатической системе. К стадии IV относят процесс при его гематогенном распространении.

При формулировке диагноза ЛГМ указывают стадию процесса, наличие или отсутствие симптомов интоксикации (А, Б), биологической активности процесса (а, в) и гистологический тип.

Основанием для постановки диагноза ЛГМ служит обнаружение клеток Б.-Ш. на фоне нарушенной архитектоники ЛУ. Гистологически ЛГМ подразделяют на 4 типа:

1. С лимфоидным преобладанием – почти все клетки представлены зрелыми лимфоцитами или смесью лимфоцитов с гистиоцитами и единичными клетками Б – Ш. Встречается у 10-20% больных. Прогноз его благоприятен.

2. Нодулярный склероз – наиболее распространен (встречается почти у 50% больных). Характеризуется развитием соединительной ткани, ее тяжи делят пораженный ЛУ на отдельные узелки (нодулы). Внутри узелков обнаруживается много клеток Б.-Ш. наряду с другими клетками. При нодулярном склерозе заболевание прогрессирует относительно медленно.

3. Смешанно-клеточный – второй по распространенности тип. Характеризуется клеточным полиморфизмом, наличием в опухолевом разрастании большого количества клеток Б.-Ш., скоплений лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов, гистиоцитов, нейтрофилов. ЛГМ этого типа протекает менее благоприятно, чем двух предыдущих. Эта форма в момент постановки диагноза чаще всего определяется вне лимфатических узлов.

4. Тип лимфоидного истощения – наименее распространен, наиболее неблагоприятен прогностически. Характерно резкое уменьшение числа лимфоцитов, большое количество клеток Березовского-Штернберга, разной степени выраженности гиалиновый фиброз, некрозы.

После установления диагноза ЛГМ (биопсия ЛУ с определением гистологического типа) определяют степень распространенности заболевания. С этой целью производят Ro-графию грудной клетки в 2-проекциях (при сомнительных данных – компьютерную томографию (КТ)). При ЛГМ средостение расширено с четкими полициклическими контурами за счет пакетов увеличенных ЛУ; при значительном увеличении ЛУ обнаруживают т. н. “симптом трубы”, когда поперечные размеры срединной тени одинаковы в верхних и нижних отделах. При исследовании брюшной полости используют эхографию, КТ. Для исключения поражения костей наиболее информативна их скintiграфия, костного мозга – миелограмма. С диагностической целью иногда прибегают к радионуклидным методам исследования, диагностической лапаротомии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Превалирующее первичное поражение периферических ЛУ при ЛГМ создает определенные трудности, т. к. у детей часты лимфаденопатии неспецифического характера.

При обнаружении увеличенных ЛУ прежде всего надо исключить инфекцию (острый или хронический воспалительный процесс). Острый лимфаденит развивается при проникновении инфекции (чаще стрепто-, стафилококков) из определенного очага в соседние ЛУ посредством тока лимфы. В зависимости от месторасположения первичного очага наблюдаются шейный, паховый, подмышечный лимфадениты. Увеличенные ЛУ болезненны при надавливании, кожа над ними может быть теплой, гиперемированной, часто на ней наблюдается коллатеральный отек. Иногда пораженные ЛУ нагнаиваются. При обследовании, как правило можно установить причину лимфаденита (ангина, стоматит, кариесные зубы, фурункулез, абсцессы и пр.). Банальные инфекции в полости рта, рук, ног часты у детей. В некоторых случаях речь идет о незначительных незаметных повреждениях кожи и слизистых. Важным диагностическим признаком является положительный эффект антибактериальной противовоспалительной терапии.

Лимфатические узлы увеличиваются при некоторых вирусных инфекциях не являясь при этом основным симптомом заболевания. Так, для коревой краснухи характерно увеличение затылочных ЛУ наряду с сыпью, катаральными явлениями верхних дыхательных путей. При респираторных вирусных инфекциях (особенно аденовирусной) у часто болеющих детей нередко наблюдается лимфаденопатия (преимущественно шейная), иногда реакция ЛУ бывает значительной, держится долго в отличие от основного процесса, протекающего остро с соответствующими клиническими симптомами. При диагностике учитываются анамнез, симметричность поражения (не характерно для ЛГМ), волнообразность течения (максимальное увеличение ЛУ на высоте респираторной инфекции и обратное развитие в период выздоровления). В неясных случаях ребенок подлежит динамическому наблюдению сроком до месяца (параллельно проводится противовоспалительная терапия с исключением физиопроцедур, при необходимости – дополнительное обследование).

У детей локальное увеличение ЛУ может быть обусловлено болезнью “кошачьей царапины”. На месте царапины (укуса) кошки появляется гиперемированный узелок или пустула, которая позже засыхает. Через 2-4 недели после заражения развивается регионарный лимфаденит. Увеличенные ЛУ болезненны, типична кожная реакция; вначале подвижные, они позже могут спаиваться с кожей вследствие периаденита, размягчается с образованием свищей. При развитии лимфаденита нередки повышение температуры, общие симптомы интоксикации, возможны увеличение печени и селезенки. В анализе крови – лейкопения, нейтрофилез. Диагностике помогают анамнез (указание на царапину или укус кошки), наличие первичного аффекта, длительный период от появления первичного аффекта до развития лимфаденита, РСК с орнитозным антиге-

ном (диагностические титры $> 1:16$) или в/к проба с орнитозным аллергеном.

Инфекционный мононуклеоз протекает с преимущественным увеличением шейных (особенно заднешейных) ЛУ, они увеличиваются симметрично с двух сторон, эластичны, подвижны, болезненны. В отличие от ЛГМ инфекционный мононуклеоз начинается остро: характерны высокая температура, ангина, гепато-лиенальный синдром; в анализе крови, кроме лейкоцитоза и увеличения СОЭ, лимфоцитоз и моноцитоз, не характерные для ЛГМ, патогмонично наличие атипичных мононуклеаров.

Туберкулезный процесс, как и ЛГМ, чаще поражает шейную группу ЛУ. Для туберкулезного лимфаденита характерны плотные, спаянные с окружающими тканями, болезненные ЛУ с перифокальной инфильтрацией, часто наблюдается образование свищей и рубцевание. При диагностике имеют значение контакт с больным туберкулезом, туберкулиновые пробы, Ro-исследование органов грудной клетки.

Проводя дифференциальную диагностику лимфаденопатий необходимо помнить о возможности злокачественного процесса. ЛГМ следует заподозрить при персистирующей необъяснимой лимфаденопатии или длительном локальном увеличении ЛУ, если при тщательном сборе анамнеза и объективном обследовании не обнаруживают признаков воспалительного процесса вследствие которого могли бы увеличиться ЛУ. В этой ситуации показано дополнительные обследования (общий анализ крови, биохимические исследования, Ro-графия грудной клетки, реакция Манту с 2 ТЕ и пр.) с решением вопроса о биопсии ЛУ.

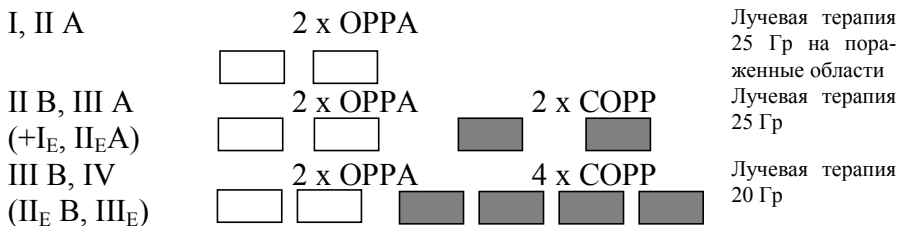
Лечение. В настоящее время лечение детей, больных ЛГМ проводят по протоколам DAL-HD-90, разработанным немецким обществом по исследованию и лечению гемобластозов (сокращенно DAL), в т. ч. болезни Ходжкина (HD) под руководством проф. Г. Шеллонга. Независимо от стадии заболевания лечение начинается с полихимиотерапии и заканчивается лучевой терапией.

ЛЕЧЕНИЕ ЛГМ по протоколам DAL-HD-90, см. рис. 7

Перерыв между циклами ПХТ равен 2 неделями. Условием начала следующего цикла является состояние больного: количество лейкоцитов $\Rightarrow 2,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $\Rightarrow 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\Rightarrow 100 \cdot 10^9/\text{л}$. Через 2 недели после окончания ПХТ проводится лучевая терапия соответственно стадии заболевания, на те области, поражение которых было подтверждено изначально. Чувствительность ЛГМ к химиотерапии очень высока.

При введении циклофосфида назначается уроротектор месна (урометоксан) по $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, струйно, сразу после введения цитостатика, через 4 и 8 часов. По показаниям проводится необходимая симптоматическая терапия.

ПРОГНОЗ. Вероятность излечения (ремиссия – 5 лет) зависит в первую очередь от стадии болезни в момент ее диагностики, методах лечения. Боль-



ЦИТОСТАТИК	ДЕНЬ	ДОЗА
СХЕМА OPPA		
Адриамицин	1, 15	40 мг/м ² , в/в, 30 мин.
Винкристин (онковин)	1, 8, 15	1, 5 мг/м ² , в/в, струйно.
Прокарбазин	с 1 по 15-й	100 мг/м ² , в/в, внутри, в 2-3 приема
Преднизолон	с 1 по 15-й	60 мг/м ² , в/в, внутри, в 3 приема.
СХЕМА COPP		
Циклофосфамид	1, 8	500 мг/м ² , в/в
Винкристин	1, 8	1, 5 мг/м ² , в/в.
Прокарбазин	с 1 по 15-й	100 мг/м ² , в/в, внутри, в 2-3 приема
Преднизолон	с 1 по 15-й	40 мг/м ² , в/в, внутри, в 3 приема.

Рис. 7.

шинство больных (до 100%) в I-II стадиях излечиваются, в III-IV стадиях выживаемость составляет 85%.

Дети с ЛГМ находятся на диспансерном наблюдении с осмотрами врачом-гематологом в первые 2 года 1 раз/3 мес. (т. к. 95% рецидивов наблюдается в течение первых 2 лет), затем 1 раз/6 мес.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Анемии у детей (под ред. профессора В. И. Калиничевой, 1978).
Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы М., 1988г.
Гематология детского возраста с атласом миелограмм /Год ред. Б. Я. Резника. – К., 1988.
Гематологические болезни у детей /Под ред. профессора М. П. Павловой. – Минск, 1996.
Гематология детского возраста /Под ред. профессора Н. А. Алексеева. – Санкт-Петербург, 1998.
Педиатрия /Под ред. Дж. Грефа. – М., 1997.
Педиатрия (руководство) / Под ред. Р. Е. Бермана, В. В. Вогана. Кн. 7. – М.: “Медицина”, 1989. – С. 67-72.
Борисова Е. В. Некоторые патогенетические аспекты геморрагического васкулита // Педиатрия – 1997 – № 4. – С. 106-110
Донюш Е. К. Современное состояние вопроса об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей // Педиатрия. -№ 2. – С. 56-77.
Якунина Л. Н. Современные принципы лечения кровотечений при гемофилии у детей // Педиатрия. – 1999. – №2. – С. 78-85

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Система гемостаза	4
Возрастные особенности цемокоагуляции у детей	9
Гемофилия	13
Гемморагический васкулит	20
Тромбоцитопеническая пурпура	29
Гемолитические анемии	37
Наследственный сфероцитоз	45
Дефицит активности г-6-фд эритроцитов	48
Острый лимфобластный лейкоз	52
Хронический миелолейкоз	66
Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)	71
Рекомендуемая литература	77