

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

“ЗАТВЕРДЖЕНО”
на методичній нараді кафедри педіатрії №4
зав. кафедри, академік НАМН України,
професор _____
В.Г. Майданник
“ _____ ” _____ 2016 р.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ СТУДЕНТІВ

Навчальна дисципліна	Педіатрія
Модуль №2	«Диференційна діагностика захворювань ендокринної та кровотворної систем у дітей; диференційна діагностика захворювань новонароджених дітей, курація дітей в умовах поліклініки»
Змістовний модуль №6	Диференційна діагностика найбільш поширених захворювань системи кровотворення у дітей. Невідкладна допомога при основних невідкладних станах.
Тема заняття 1	Диференційна діагностика анемій у дитячому віці. Гемолітичний криз
Курс	6
Факультет	Медичний III

I. Актуальність теми.

Анемії у дітей є досить розповсюдженим захворюванням. Це обумовлено анатомо-фізіологічною незрілістю органів кровотворення та їх високою чутливістю до дії несприятливих факторів навколишнього середовища.

Розвиток анемії буває пов'язаний з пубертатним періодом, гормональними порушеннями, характером харчування, захворюваннями травного тракту, печінки, нирок, аутоімунними станами, оперативним втручанням та іншим факторами. Анемія може бути самостійним захворюванням або супутнім станом при багатьох захворюваннях внутрішніх органів (неінфекційних, інфекційних, аутоімунних та онкологічних). Важливе соціальне значення має проблема анемії у дітей раннього віку, тому що це призводить до порушень обміну речовин, а тим самим до порушень фізичного та психічного розвитку дитини.

II. Конкретні цілі:

- 1) визначати етіологічні та патогенетичні фактори дефіцитних анемій;
- 2) класифікувати і аналізувати типову клінічну картину дефіцитних анемій;
- 3) визначати особливості дефіцитних анемій у дітей, ставити попередній діагноз;
- 4) скласти план обстеження, аналізувати дані лабораторних та інструментальних методів обстеження при типовому перебігу дефіцитних анемій у дітей;
- 5) демонструвати володіння принципами лікування та профілактики дефіцитних анемій в різних вікових групах;
- 6) ставити діагноз та надавати екстрену допомогу при гострій кровотечі, геморагічному шоку;
- 7) проводити диференціальну діагностику дефіцитних анемій з іншими хворобами системи крові у дітей та анемією як супутнім симптомом при захворюваннях внутрішніх органів;
- 8) здійснювати прогноз життя при дефіцитних анеміях;
- 9) демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації у відділенні онкогематології дитячого віку.

III. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Анатомія людини	Знати будову органів кровотворення.
2. Гістологія та ембріологія	Володіти знанням про гістологічну будову та ембріональний розвиток системи крові.
3. Фізіологія людини	Знати основні аспекти фізіології функціонування системи крові, окремих клітинних елементів крові, функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Вміти визначати групи крові.
4. Біохімія	Знати діапазон норми основних біохімічних показників крові у дітей, мати уяву про основні етапи утворення та розпаду гемоглобіну.
5. Патологічна фізіологія	Знати основні аспекти порушень функції системи кровотворення, шлунково-кишкового тракту, лімфоїдної системи.
6. Фармакологія	Знати лікарські препарати, що містять залізо та вітаміни, їх форми випуску для застосування в педіатричній практиці.
7. Пропедевтика педіатрії	Знати анатомо-фізіологічні особливості шкіри та слизових оболонок, лімфоїдної системи у дітей, володіти навичками дослідження периферичних лімфо-вузлів, пальпації печінки та селезінки. Принципи годування дітей першого року життя.

IV. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття.

IV.1 Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття

Термін	Визначення
Анемія	Анемія – це стан, який характеризується зменшенням кількості еритроцитів та/або зниженням вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові. Діти до 6 років - Hb < 110г/л Діти старше 6 років - Hb < 120г/л
Залізодефіцитна анемія	Сідеропенічна анемія – патологічний стан, який характеризується зниженням кількості гемоглобіну, що пов'язане з дефіцитом заліза в організмі дитини в результаті порушення поступлення, засвоєння або патологічних втрат. Не кожна анемія є залізодефіцитною (!)
В₁₂ - дефіцитна анемія	Патологічний стан, який характеризується мегалобластним типом кровотворення, що пов'язаний з дефіцитом вітаміну В ₁₂
Фолієводефіцитна анемія	Характеризується мегалабластичним типом кровотворення, картина крові аналогічна В ₁₂ -дефіциту, але в клінічній картині присутній виключно анемічний синдром (на відміну від В ₁₂ -дефіциту)
Гемолітичні анемії	Патологічний стан, пов'язаний з посиленням розпадом еритроцитів в організмі.

Теоретичні питання до заняття:

1. визначення поняття анемії,
2. класифікація анемії,
3. загальна характеристика анемічного синдрому,
4. патофізіологічні механізми розвитку залізо-, білково-, вітамінодефіцитної анемії,
5. групи ризику розвитку дефіцитних анемії,
6. характеристика основних клінічних симптомів залізо-, білково-, В₁₂ -, фолієводефіцитної анемії,
7. критерії діагностики залізодефіцитної та В₁₂ -, фолієводефіцитної анемії, основні лабораторні параметри, допоміжні інструментальні методи, які використовуються з діагностичною метою,
8. диференціальна діагностика, основні клінічні та лабораторні диференціально-діагностичні критерії при анемії невстановленого генезу,
9. принципи терапії дефіцитних анемії.
10. профілактика дефіцитних анемії
11. гемолітичні анемії: діагностика, клініка, диференційна діагностика, невідкладні стани. Поняття про гемолітичний криз.

Зміст теми.

Визначення. Анемія – це стан, який характеризується зменшенням кількості еритроцитів та/або зниженням вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові.

Класифікація. Існують різні класифікації анемії. Практикуючому лікарю найбільш зручна етіопатогенетична класифікація (Дворецький Л.І., Воробйов П. А., 1994):

I. Анемії внаслідок кровотечі (постгеморагічні):

- гостра постгеморагічна анемія,
- хронічна постгеморагічна анемія.

II. Анемії внаслідок порушень процесу утворення гемоглобіну або гемопоєзу:

- дефіцитні (залізо-, вітаміно-, білководефіцитні),
- анемії, які пов'язані з кістково-мозковою недостатністю (апластична анемія),

- метапластичні анемії – анемія при гемобластозі, метастазах рака в кістковий мозок.

III. Анемії внаслідок посиленого розпаду еритроцитів в організмі (гемолітичні):

Спадкові: а) внаслідок дефекту синтезу мембрани (мікросфероцитоз Мінковського-Шоффара та ін.), б) внаслідок дефекту синтезу гемоглобіну (серповидноклітинна анемія, таласемія та ін.), в) внаслідок дефекту ферментного складу цитоплазми еритроцитів (дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенези та ін.);

набуті: аутоімунна, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, внаслідок безпосередньої дії лікарських препаратів, механічного пошкодження (штучні клапани серця), внаслідок отруєння гемолітичною отрутою та бактеріальними токсинами.

IV. Анемії змішаного генезу, що обумовлені поєднанням дефіциту гемопоетичного фактору та дією інших патологічних механізмів (кровотечі, метаплазії, гемоліз, сепсис, аутоімунні процеси та ін.)

Дефіцитні анемії виникають внаслідок недостатнього поступлення в організм дитини речовин, необхідних для утворення гемоглобіну. Серед дефіцитних анемії в дитячому віці найбільш розповсюджені анемії аліментарного генезу, що обумовлено недостатнім або незбалансованим харчуванням. Нерідко анемія у дітей обумовлена глистяною інвазією, перш за все аскаридозом. Така анемія пов'язана не тільки з дефіцитом поживних речовин, що виникає закономірно при порушеннях харчування дитини, але й з токсичним впливом продуктів життєдіяльності та розпаду аскарид на процес кровотворення.

Основним патогенетичним механізмом розвитку **залізодефіцитної** анемії (ЗДА) є нестача в організмі заліза – головного матеріалу синтезу молекули гемоглобіну, а саме його частини, що містить залізо – гема. Основним чинником виникнення ЗДА – є аліментарний фактор.

При недостатньому поступленні в організм дитини протеїну виникає порушення утворення білкової частини гемоглобіну, наслідком цього є **білководефіцитна** анемія. Як правило, це явище зустрічається при одноманітності годування дітей перших трьох років життя (несвоєчасне введення прикорму, недостатність або відсутність вживання м'яса та ін.), частіше в сукупності з дефіцитом заліза та вітамінів.

Певне значення у розвитку дефіцитних анемії має недостатність вітамінів В₆, В₁₂ та фолієвої кислоти (**вітамінодефіцитні** анемії), що приймають участь у синтезі гемоглобіну.

Часто дефіцитні анемії виникають при порушеннях всмоктування речовин в шлунково-кишковому тракті.

Критичними періодами для розвитку дефіцитних анемії є ранній вік (до двох років) та пубертатний період. Факторами ризику по виникненню полідефіцитних анемії першого року життя є недоношеність, багатоплідна вагітність, внутрішньоутробне інфікування. Розвитку дефіцитних анемії у дітей раннього віку сприяють часті інфекційні захворювання.

Варіантом ЗДА є постгеморагічна анемія. Вона пов'язана з наростаючим дефіцитом заліза в організмі внаслідок довготривалих та рецидивуючих кровотеч. Причиною можуть бути виразкові процеси шлунково-кишкового тракту, розлади процесів згортання крові (гемофілія, хвороба Вілебранда, тромбоцитопатія, тромбоцитопенія різного генезу), патологія функції заліз внутрішньої секреції (дисгормональні маточні кровотечі). Все це призводить до виснаження запасів заліза в організмі дитини та зниженню регенераторної здібності кісткового мозку.

Клініка ЗДА. Загальними симптомами всіх форм анемії є блідість шкіри та слизових оболонок, слабкість, швидка втомлюваність, задишка та серцебиття, головний біль, головокружіння, шум в вухах, дискомфорт в серцевій ділянці, запаморочення. Все це є проявом тканинної гіпоксії, яка виникає на фоні анемії. Часто у дітей раннього віку при дефіцитній анемії знижується апетит, разом з цим призупиняється зріст та збільшення ваги тіла дитини. При глибокій ЗДА присутні ознаки полідефіциту вітамінів та мінералів,

що проявляється ломкістю нігтів та волосся, сухістю шкіри. Одним з характерних симптомів ЗДА є сидеропенічний синдром, для якого характерні змінення смаку, що проявляються бажанням їсти крейду, глину, землю, трофічні порушення шкіри та слизових оболонок, диспептичні порушення, зниженням місцевого імунітету.

У дівчат в періоді пубертату стан глибокого залізодефіциту має назву «хлороз» та виникає внаслідок ювенільних маточних кровотеч з одного боку та порушень режиму харчування з іншого. Крім вище визначених симптомів анемічного синдрому, для хлорозу характерні також біль в животі, нудота, блювота, блідість шкіри із зеленуватим відтінком, надалі порушення менструального циклу майже до аменореї.

Діагностика. Велике значення в діагностиці має лабораторне дослідження крові – визначення концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, їх розмірів та насиченості їх гемоглобіном. Але важливо пам'ятати, що при всіх випадках анемії необхідно проводити **повне** морфологічне дослідження крові з визначенням кількості ретикулоцитів, рівня лейкоцитів з лейкоцитарною формулою, рівня тромбоцитів.

Для уточнення характеру анемії слід також проводити біохімічне дослідження крові з визначенням рівня білірубину, заліза, феритину та загальної залізовв'язуючої здібності сироватки.

Лабораторними критеріями діагностики ЗДА є:

- низький кольоровий показник - < 0.85
- мікроцитоз (низьке значення MCV – питомого об'єму еритроцитів за даними геманалізатора, < 70 fL),
- зниження рівня заліза сироватки - < 14 мкмоль/л
- підвищення загальної залізовв'язуючої здібності сироватки - > 63 ,
- зниження рівню феритину сироватки - < 12 мкмоль/л.

Лікування. Терапія анемії залежить від причин, які призвели до неї.

Таким чином, при ЗДА основна терапія повинна бути спрямована на усунення причини, що призвела до виникнення анемічного синдрому (корекція аліментарної недостатності, лікування ентериту, гельмінтозу, менорагії тощо). Але тільки цього, як правило, недостатньо при глибокому дефіциті (рівні заліза сироватки нижче 10 мкмоль/л). Через те, що для усунення причини та стабілізації стану потрібен час, прискорити процеси регенерації в кістковому мозку при дефіциті заліза допоможуть ПЗ. В клінічній практиці ПЗ використовуються насамперед всередину, значно рідше парентерально. Метод введення визначається конкретною клінічною ситуацією. На фармацевтичному ринку є досить широкий вибір ПЗ для використання всередину. Це мальтофер, актиферин, ферум-лек, сорбифер, ранферон, тардиферон, тотема та інші. Вони відрізняються кількістю солей заліза, в тому числі двохвалентного, наявністю додаткових компонентів (аскорбінова кислота, вітаміни, фруктоза та інші), лікарськими формами (таблетки, драже, сиропи, краплі).

Рекомендації стосовно призначення ПЗ:

- застосування ПЗ у вигляді солей з достатнім змістом двохвалентного заліза,
- призначення ПЗ, які містять речовини, що посилюють всмоктування заліза (аскорбінова кислота, напр.) або додаткове обов'язкове застосування високої дози вітаміну С (в 2-3 рази вище добової вікової потреби) при відсутності в препараті,
- доцільність призначення в комплексному лікуванні ПЗ, які містять цианокобаламін та фолієву кислоту, тому що нерідко анемія носить характер полідефіцитної (наприклад, при глистяній інвазії),
- застосування парентерального способу введення препаратів при порушеннях кишкового всмоктування,
- доза ПЗ насичуючого курсу терапії – 5 мг/кг на добу, підтримуючого курсу – 3 мг/кг на добу за **елементарним залізом (!)**, але не більше ніж 300 мг на добу,
- достатня тривалість насичуючого курсу терапії – 6-8 тижнів, підтримуючий курс лікування від 6 до 12 та більше тижнів в залежності від ситуації та ступеню важкості анемії.

При виборі ПЗ слід орієнтуватися на вміст двохвалентного заліза, яке тільки й всмоктується в кишковому тракці. Посилюють всмоктування заліза **аскорбінова кислота**, цистеїн, фруктоза, що містяться в препараті. Комбіновані препарати, в складі яких є фолієва кислота (необхідний компонент для нормального синтезу та дозрівання еритроцитів), цианокобаламін (необхідний для нормального обміну фолієвої кислоти), сприяють значному прискоренню синтезу гемоглобіну та підвищують ефективність терапії ЗДА.

Основні терапевтичні помилки – неправильне дозування препарату та невикористовування паралельно вітаміну С із ПЗ, де відсутня аскорбінова кислота).

Прогноз при ЗДА досить сприятливий. Трансфузії еритроцитарної маси, як правило, не проводяться. Пацієнти в більшості випадків адаптовані до низького рівня гемоглобіну за рахунок повільного розвитку стану. Але рішення в кожному конкретному випадку треба приймати індивідуально. Крім цього, це не стосується випадків гострої крововтрати, наприклад, при гемофілії, коли

Профілактика ЗДА повинна починатися ще до народження дитини з виявлення можливого латентного дефіциту заліза, усунення його та лікування анемії вагітної. Профілактичним є раціональне годування дитини, своєчасна його корекція з введенням необхідних компонентів на першому році життя, різноманітність продуктів харчування надалі, особливо в період підвищеного росту дитини. Насамперед в щоденному раціоні обов'язковими мають бути м'ясо або риба, овочі, фрукти та фруктові соки. Особливу увагу слід приділяти дітям із груп ризику: від матерів з анемією, які перенесли пізній токсикоз вагітності; недоношеним; з малою вагою при народженні, від багатоплідної вагітності; дітям, які швидко ростуть. Недоношеним дітям слід призначати ПЗ з двохмісячного віку до двох років в профілактичному режимі (3 мг/кг за елементарним залізом). При штучному годуванні слід віддавати перевагу дитячим молочним сумішам з підвищеним вмістом заліза.

В₁₂ -, фолієводефіцитна анемія. Основою патогенезу цього типу анемії є дефіцит вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти різного походження. За гематологічними ознаками ці анемії між собою подібні. Внаслідок дефіциту цианокобаламіну та фолієвої кислоти порушується включення уридину в ДНК гемопоетичних клітин та утворення тимидину, що обумовлює фрагментацію ДНК (блокування її синтезу та порушення клітинного ділення). Розвивається **мегалобластичний** еритропоєз (в нормі існує лише у плода) з продукцією нестійких мегалоцитів та макроцитів. Це призводить до накопичення великих форм не тільки еритроцитів, але й лейкоцитів та тромбоцитів, їх раннє руйнування в кістковому мозку (до виходу в периферичну кров), а також скорочення життя циркулюючих клітин. Таким чином, гемопоєз стає неефективним, розвивається анемія поєднана з лейкопенією (за рахунок нейтропенії) та тромбоцитопенією.

Крім того, цианокобаламін є коферментом в реакції перетворення метилмалоніл-КоА в сукциніл-КоА, що необхідно для метаболізму мієліну в нервовій системі. У зв'язку з цим при дефіциті цианокобаламіна разом з мегалобластною анемією виникає ураження периферичної нервової системи (в основі – демієлінізація нервових волокон).

Основними причинами розвитку В₁₂-дефіцитної анемії є: 1) вегетаріанство, 2) порушення всмоктування вітаміну В₁₂ (атрофічний гастрит, резекція тонкої кишки, ентерити, целиакія, хвороба Крона, 3) підвищена потреба в вітаміні В₁₂ (інвазія широким стьожаком - *Diphyllobotrium latum*, дисбактеріоз, швидкій ріст, гіпертиреоз, хронічні захворювання печінки, 4) порушення транспорту вітаміну В₁₂ – дефіцит транскобаламіна II (аутосомно-рецесивний тип спадкування). До рідкої форми дефіциту В₁₂ належить з рецесивним типом спадкування синдром **Імерслунд – Гресбека** (ураження епітелію кишковника, нирок, шкіри. Хвороба виникає у дітей в перші роки життя, в дебюті – мегалобластна анемія та протеїнурія. Цианокобаламін містять харчові продукти тваринного походження – печінка, яйця, молоко.

Фолати містяться в зеленій частині багатьох рослин, фруктах, шоколаді, печінці. Анемія може розвинути через 4 місяці повної відсутності поступлення фолатів з їжею в організм. Як вже вказувалось, фолієводефіцитна анемія за своїми гематологічними ознаками (макроцитоз, мегалобластичний еритропоез) подібна В₁₂-дефіцитній анемії. В ізольованому вигляді у дітей зустрічаються досить рідко. Серед причин розвитку фолієводефіцитної анемії вважають хронічні ентерити, синдром мальабсорбції, хвороба Крона, застосування деяких лікарських препаратів (протисудомні, барбітурати, метотрексат, триметоприм), підвищена потреба в фолієвій кислоті (ексфолювативний дерматит, псоріаз, вагітність).

Незалежно від причини дефіциту віт В₁₂ характерним є:

1) поява в кістковому мозку **мегалобластного** типу кровотворення, руйнування еритроцитів в кістковому мозку, гіперхромна макроцитарна анемія, тромбоцитопенія та нейтропенія,

2) атрофічні зміни слизової оболонки ШКТ,

3) зміни нервової системи у вигляді фунікулярного мієлозу.

При **недостатності фолатів** спостерігається **виключно** розвиток мегалобластної анемії.

Лабораторні критерії В₁₂ – та фолієводефіцитних анемії:

- високий кольоровий показник,
- макроцитоз, мегалоцитоз (високе значення MCV за даними геманалізатора),
- еритроцити із залишками ядра (тільця Жолі, кільця Кебота),
- зниження рівня ретикулоцитів,
- гіперсегментація нейтрофілів,
- лейкопенія (за рахунок нейтропенії),
- тромбоцитопенія,
- високий рівень заліза сироватки,
- мегалобластичний тип кровотворення в кістковому мозку.

На етапі синдромної діагностики **основним** методом є дослідження кісткового мозку, що дозволяє виявити мегалобластичний еритропоез. Пункція повина проводитися до введення хворому цианокобаламіну, який призначається широко та необґрунтовано з приводу будь-якої анемії неясного генезу. Діагноз фолієводефіцитної анемії певно можна поставити при визначенні зниження рівня фолієвої кислоти в еритроцитах та сироватці крові. Але ж практичній діяльності це досить важко здійснити.

Терапія. При В₁₂ – дефіцитній анемії вводять в/м або в/в цианокобаламін в щоденній дозі 500 мкг незалежно від віку протягом 10 – 14 днів, далі доза знижується за рахунок кратності введення – по 500 мкг 2 рази на тиждень. Підтримуюча терапія – 300 мкг 1 раз на тиждень не менш ніж 3 місяці. У випадках ускладненого перебігу (фунікулярний мієлоз) доза препарату підвищується до 1000 мкг/добу та загальний термін терапії складає 6 місяців. Критерії оцінки ефективності терапії: різке підвищення рівня ретикулоцитів після 5 – 6 ін'єкцій (6 – 7-й день), якщо цього не відзначається – є помилка діагностики. Повне відновлення показників крові спостерігається через 6 – 8 тижнів терапії, повне усунення неврологічної симптоматики протягом 6 місяців. При виявленні мегалобластного характеру анемії та наявності вище вказаного клінічного фону достатнім є призначення фолієвої кислоти в добовій дозі 5 – 15 мг per os (така доза забезпечує лікувальний ефект навіть при резекції кишки). Підвищення ретикулоцитів через **12 – 14** днів свідчить про правильність діагностики та терапії.

Якщо мегалобластні анемії комбіновані з іншими соматичними порушеннями у дітей та не піддаються лікуванню вітаміном В₁₂ та фолієвою кислотою, ці хворі повинні бути обстежені в спеціалізованих клініках.

Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

- розв'язання тестів, задач, ретроспективний аналіз історій хвороб,

- робота у відділенні: визначення груп крові, робота із хворими з анемією різного генезу з метою засвоєння принципів проведення диференціальної діагностики у пацієнтів з гематологічною патологією,
- на основі роботи з хворими вміти: а) встановлювати тип анемії згідно етіопатогенетичній класифікації; б) вказувати можливий чинник, який призвів до розвитку анемії; в) оперувати даними клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження; г) призначати лікування, в тому числі знати показання для трансфузії еритроцитарної маси; д) пропонувати профілактичні заходи.

Матеріали для самоконтролю:

А. Тести для самоконтроля:

1. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) у дітей старшого віку частіше розвивається внаслідок:
 - а) глистної інвазії
 - б) порушення всмоктування заліза
 - в) хронічної крововтрати
 - г) недостатнього надходження заліза з їжею
 - д) сепсису
2. Частіше причиною В₁₂-дефіцитної анемії є:
 - а) крововтрата
 - б) глистна інвазія
 - в) порушення секреції внутрішнього фактора Кастла або порушення всмоктування
 - г) недостатнє надходження вітаміну В₁₂ з їжею
3. При дефіциті фолієвої кислоти анемія:
 - а) гіпохромна
 - б) нормохромна
 - в) гіперхромна
4. Для В₁₂-дефіцитної анемії характерні:
 - а) мікроцитоз
 - б) мегалобласний тип кровотворення
 - в) зниження кількості ретикулоцитів
 - г) гіперхромна анемія
 - д) підвищення заліза сироватки
5. У дитини з анемією з метою антимікробної терапії при необхідності можуть бути використані:
 - а) пеніцилін
 - б) левоміцетин
 - в) цеклор
 - г) макропен
 - д) амоксиклав

Б. Задачі для самоконтроля:

Дитина 5 міс. Мати звернулася до лікаря зі скаргами на неспокій, поганий апетит дитини. Народилася від другої недоношеної вагітності з масою 1800г. З 2-х місячного віку

знаходиться на штучному вигодовуванні. При огляді дитина неспокійна, млява. Шкіра бліда, суха, місцями відмічається лущення. Слизові оболонки бліді. ЧД-40 за 1 хв. ЧСС – 144 за 1 хв. Тони серця ослаблені, ритмічні, систолічний шум в У точці функціонального характеру. В легенях пуерильне дихання. Живіт м'який, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 3 см, селезінка – на 1.5 см.

Аналіз крові: ер. $2,7 \cdot 10^{12}/л$, Нь 92 г/л, кол.пок. 0,75, лейкоц. $7,2 \cdot 10^9/л$, е-1%, с-38%, л-58%, м-1%, ШОЕ-9мм/год.

Завдання: 1. Поставте попередній діагноз.

2. Які обстеження треба провести з метою уточнення діагнозу.

3. Призначте лікування.

Література.

Основна:

1. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія". - Наказ МОЗ України від 30.06.2010 № 647.
2. Свінціцький А.С. Діагностика та лікування захворювань системи крові / А.С.Свінціцький, С.А.Гусєва, С.В.Скрипниченко, І.О.Родіонова. - К.: Медкнига, 2011. – 336 с.

Додаткова:

1. Клиническая онкогематология / Под ред. проф. М. А. Волковой. - М.: Медицина, 2001. - 576 с.
2. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. - М., 2000. - 554 с.
3. Майданник В. Г., Майданник И. В. Справочник современных лекарственных средств. – М.: АСТ; Харьков: Фолио, 2000. – 1024 с.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

“ЗАТВЕРДЖЕНО”
на методичній нараді кафедри педіатрії №4
зав. кафедри, академік НАМН України,
професор _____
В.Г. Майданник
“ _____ ” _____ 2016 р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ СТУДЕНТІВ**

Навчальна дисципліна	педіатрія
Модуль № 2	«Диференційна діагностика захворювань ендокринної та кровотворної систем у дітей; диференційна діагностика захворювань новонароджених дітей, курація дітей в умовах поліклініки»
Змістовий модуль № 6	Диференційна діагностика найбільш поширених захворювань системи кровообігу у дітей. Невідкладна допомога при основних невідкладних станах.
Тема заняття 2	Диференційна діагностика лейкозів та лімфопроліферативного синдрому у дітей
Курс	6
Факультет	Медичний III

I. Актуальність теми.

Актуальність теми не визиває сумнівів. Гемобластози посідають ведуче місце у структурі онкологічних захворювань у дітей і складають приблизно 30 % всіх злоякісних новоутворень дитячого віку. На гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) перепадає 80 %, на гостру мієлобластну лейкемію (ГМЛ) – 15–20 %. Хронічна мієлобластна лейкемія у дітей зустрічається з частотою 3–5 %. Розповсюдженість лейкемії в світі – 3,2–4,4 випадки на 100 000 дитячого населення. В цілому ці цифри залишаються стабільними протягом останніх років. Звертає на себе увагу той факт, що пік частоти ГМЛ перепадає на перший рік життя, а захворюваність ГЛЛ в 6-7 разів вище між 3-м та 4-м роками життя ніж в інші вікові періоди. Розповсюдженість лімфогранулематозу в світі – 5–6 випадки на 100 000 дитячого населення, а неходжкінські лімфоми в 10 випадках.

II. Конкретні цілі:

- 1) знати принципи класифікації гемобластозів;
- 2) знати основні прояви гемобластозів в залежності від первинного морфологічного субстрату ураження;
- 3) визначати етіологію та патогенез гострого лімфобласного лейкозу, гострого мієлобласного лейкозу, хронічного мієлобласного лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- 4) аналізувати типову клінічну гострого лімфобласного лейкозу, гострого мієлобласного лейкозу, хронічного мієлобласного лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- 5) скласти план обстеження та аналізувати дані лабораторних та інструментальних обстежень при гемобластозах у дітей;
- 6) демонструвати володіння принципами лікування, реабілітації та профілактики рецидивів при гемобластозах;
- 7) здійснювати прогноз життя при гемобластозах;
- 8) проводити диференціальну діагностику різних варіантів лейкозу, ходжкінських та неходжкінських лімфом;
- 9) демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації у відділенні дитячої онкогематології

III. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Нормальна фізіологія людини	Знати основи постембріонального гемопоезу
2. Патологічна фізіологія	Знати основні порушення гемопоезу
3. Фармакологія	Знати механізм дії та класифікацію цитостатичних препаратів
5. Пропедевтична педіатрія	Знати показники загального аналізу крові, в тому числі лейкоцитарної формули, у дітей різних вікових груп, володіти навичками дослідження периферичних лімфовузлів, пальпації печінки та селезінки.

Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття.

1. Знати характеристику формених елементів крові та постембріональний гемопоез.
2. Оволодіти принципами класифікації гемобластозів у дітей.
3. Знати характеристики основних клінічних проявів гострого лімфобласного лейкозу, гострого мієлобласного лейкозу, хронічного мієлобласного лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфоми Беркетта);

4. Знати основні принципи призначення діагностичних заходів з метою верифікації та диференціації гемобластозів.
5. Знати основні захворювання у дітей, які мають в своєму прояві лейкемоїдну реакцію як симптом, вміти проводити диференціальну діагностику з лейкозами.
6. Знати основні принципи та схеми лікування гемобластозів у дітей.

IV. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття

Термін	Визначення
Гемобластози	Група неопластичних захворювань, які розвиваються з кровотворних клітин
Лейкоз (лейкемія)	Група гетерогенних клонально злоякісних захворювань кровотворної системи, які розвиваються з кровотворних клітин
Гострий лейкоз (гостра лейкемія)	Пухлинні захворювання гемопоетичної системи, при яких лейкемічна трансформація відбувається на рівні комітованої уні- або біпотентної клітини-попередниці кісткового мозку
Хронічний лейкоз (хронічна лейкемія)	Пухлинні захворювання гемопоетичної системи, при яких лейкемічна трансформація відбувається на рівні клітини кісткового мозку з ознаками диференціювання (поліпотентної)
Лімфогранулематоз	Клонально лімфопрولیферативне захворювання, яке характеризується первинним ураженням периферійних та / або вісцеральні лімфатичних вузлів і входить до групи лімфоїдних неоплазій.
Неходжкінські лімфоми	Це гетерогенні малігнізуєма група клональних лімфопрولیферативних захворювань, які розрізняються за гістологічною картиною, клінічним проявами та прогнозом.

Теоретичні питання до заняття:

- класифікація гемобластозів по морфологічному, цитохімічному, гістологічному та клінічному принципу.
- визначення гостро лейкозу, гострого лімфобласного лейкозу, гострого мієлобласного лейкозу, хронічного лейкозу, хронічного мієлобласного лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ) (хвороба Ходжкіна), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- етіологічні чинники розвитку лейкозів, лімфогранулематозу (ЛГМ), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- патофізіологічні механізми лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- загальна характеристика клінічних проявів лейкозу у дітей;
- загальна характеристика клінічних проявів лімфом у дітей
- особливості клінічних проявів гострого лімфобласного лейкозу, гострого мієлобласного лейкозу, хронічного мієлобласного лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- критерії лабораторної діагностики гемобластозів;
- основні принципи терапії, профілактики та спостереження хворих на гемобластози;
- принципи та основні схеми лікування гемобластозів;

Зміст теми.

Гемопоез – багатостадійний процес клітинної диференціації, в результаті якого в кров виходять лейкоцити, еритроцити та тромбоцити.

Мієлопоез відбувається в мієлоїдній тканини (textus myeloideus), розташованої в епіфізах трубчастих і порожнинах багатьох губчаста кісток. Тут розвиваються формені елементи крові: еритроцити, гранулоцити, моноцити, кров'яні пластинки, попередники лімфоцитів.

Лімфопоез відбувається в лімфоїдній тканини (textus lymphoideus), яка представлених в тимус, селезінці, лімфатичних вузлах. Вона виконує основні функції: утворення Т- та В-лімфоцитів (загальна схема гемопоезу представлена на Рис. 1.).

Гемобластози – термін об'єднує групу неопластичних захворювань, які розвиваються з кровотворних клітин. Вони включають лейкози та позакістковомозкові пухлини (лімфоми).

Лейкоз (лейкімія) - група гетерогенних клонально злоякісних захворювань кровотворної системи, які розвиваються з кровотворних клітин.

Гострий лейкоз (гостра лейкемія).

Гострий лейкоз (гостра лейкемія) - пухлинні захворювання гемопоетичної системи, при яких лейкемічна трансформація відбувається на рівні комітованої уні- або біпотентної клітини-попередниці кісткового мозку.

Епідеміологія.

Лейкози посідають ведуче місце у структурі онкологічних захворювань у дітей і складають приблизно 30 % всіх злоякісних новоутворень дитячого віку. На гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) перепадає **80 %**, на гостру мієлобластну лейкемію (ГМЛ) – 15–20 %. Хронічна мієлобластна лейкемія у дітей зустрічається з частотою 3–5 %. Розповсюдженість гострої лейкемії в світі – 3,2–4,4 випадки на 100 000 дитячого населення.

Етіологія.

Етіологічні фактори виникнення лейкозів у дітей

Екзогенні фактори	Ендогенні фактори
Іонізуюче та електромагнітне опромінення	Обмінні порушення (статеві гормони, жовчні кислоти, продукти обміну триптофану, тирозину тощо)
Хімічні речовини (бензол, індол, пестициди тощо)	
Деякі лікарські препарати (бутадіон, левоміцетин, цитостатики тощо)	Генетична схильність (вродженні імунodefіцити, «сімейний лейкоз», хромосомні аномалії тощо)
Віруси (ретровіруси, герпесвіруси, вірус Ебштейн-Барра тощо)	

Патогенез.

Під впливом онкогенними вірусів, іонізуючої радіації, хімічних речовин відбувається мутація генів або епігеномное порушення регуляції процесу розмноження і дозрівання кровотворних клітин II - III класів.

Класифікація.

Найбільш розповсюдженою класифікацією ГЛ залишається класифікація, що запропонована франко-американо-британською групою (FAB) у 1976 р. та доповнена у 1991 р. Єдині ознаки, що класифікуються згідно FAB, – це морфологія та цитохімія бластних клітин (табл. 2).

Табл. 2

Морфологічна (FAB) класифікація гострого лейкозу

Лімфобластний лейкоз	Нелімфобластний лейкоз
Морфологічний тип L1	M0 – гостра мієлобластна лейкемія з мінімальною диференціацією M1 – гостра мієлоїдна лейкемія без дозрівання M2 – лейкемія із дозріванням (високий ступінь диференціації клітин)
Морфологічний тип L2	
Морфологічний тип L3	

- M3** – промієлоцитарна лейкемія
- M4** – мієломобластна лейкемія
- M5** – монобластна та моноцитарна лейкемії
- M6** – еритробластна
- M7** – мегакаріобластна.

У 2001 р. міжнародною групою експертів була створена нова класифікація гематологічних пухлин – класифікація ВООЗ. Класифікація FAB стала її складовою частиною. У класифікації ВООЗ гострі лейкемії характеризуються не тільки згідно морфологічним та цитохімічним ознакам, а й із урахуванням їхнього імунофенотипу та генотипу.

Загальна характеристика клінічних проявів.

Подібність клінічних проявів при різних формах ГЛ в основному обумовлені заміщенням нормальної гемопоетичної тканини пухлинними клітинами. Таким чином, на певному етапі розвитку хвороби в периферичній крові слід очікувати анемію, тромбоцитопенію, нейтропенію з формуванням відповідних клінічних синдромів:

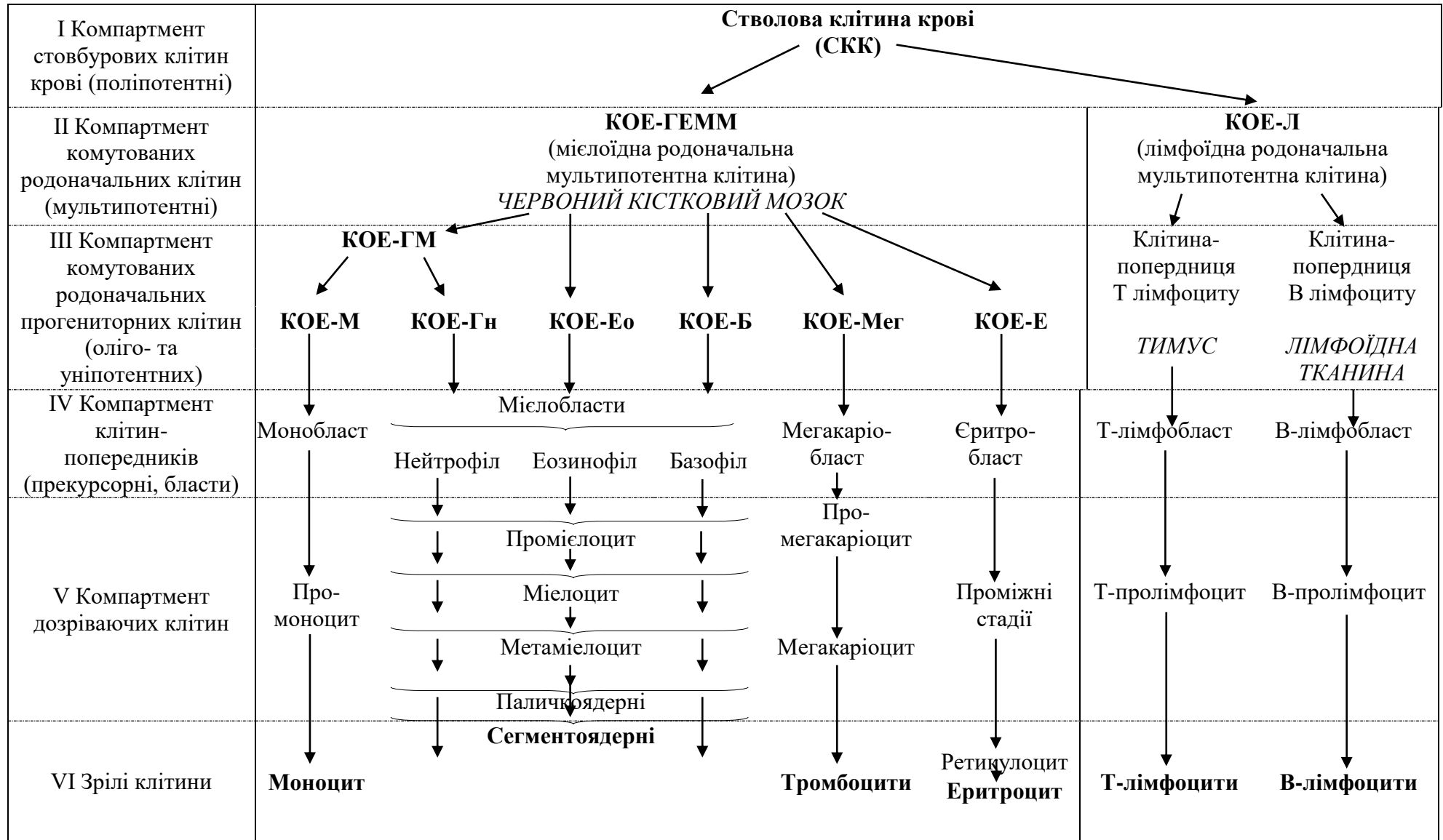
- 1) Анемічний синдром
- 2) Геморагічний синдром
- 3) Інфекційний синдром
- 4) Гіперпластичний
- 5) Інтотоксикаційний синдром
- 6) Артралгічний (оссалгічний) синдром

До екстрамедулярних уражень при ГЛ, що заслуговує особливої уваги, відноситься **нейролейкемія**. Розвиток нейролейкемії зумовлено проникненням бластів у структури ЦНС (оболонки та/або паренхіму головного і спинного мозку). В залежності від зон ураження клінічна картина відрізняється *загально мозковою* (інтенсивний головний біль, запаморочення, блювота, що не приносить покращення, світлобоязнь, наявність менінгеальних симптомів) або *вогнищцевою* симптоматикою (частіше ознаки ураження черепних нервів – парез лицевого нерва, порушення ковтання, косоокість, рідше парестезії, парези, інколи можливі судоми). У ряді випадків нейролейкемія клінічно не проявляється, її діагностують майже у 50 % хворих при дослідженні ліквора або за даними МРТ у момент проведення комплексної ініціальної діагностики. Для констатації ураження ЦНС достатнім є виявлення в лікворі однієї бластної клітини.

Загальні принципи діагностики гострого лейкозу

Дослідження	Мета дослідження
Скарги	Виявлення клінічних проявів захворювання
Анамнез життя	Виявлення можливого етіологічного фактору
Анамнез захворювання	Уточнення початку та перебігу захворювання
Фізикальне обстеження	Виявлення екстрамедулярних уражень
Загальний аналіз крові	Виявлення характерних гематологічних змін та активності захворювання
Радіологічні дослідження	Визначення поширеності ураження
Біохімічне дослідження крові	Визначення функції печінки та нирок до початку лікування
Люмбальна пункція	Дослідження ліквору на предмет наявності бластних клітин
Пункція кісткового мозку	Верифікація діагнозу та уточнення морфологічно субстрату захворювання

Рис. 1.: Схема постембріонального гемопоезу (по Н.А. Юріной)



Компартменти I – IV морфологічно не ідентифікуються; Компартменти V – VI можна морфологічно ідентифікувати.

Лікування лейкемій проводиться шляхом здійснення протокольної поліхіміотерапії, обсяг якої залежить від групи ризику за даним захворюванням, яка визначається у хворого у відповідності до прогностичних факторів. Важливими для прогнозу факторами є вік хворого, об'єм пухлинної маси (за початковим рівнем лейкоцитів крові), наявність прогностично несприятливих цитогенетичних аномалій t(9;22) і t(4;11) та їх молекулярно-генетичних еквівалентів, а також обов'язково оцінюється характер відповіді на ініціальне лікування (кліренс лейкемічних клітин з периферичної крові та кісткового мозку на перших етапах виконання протокольної хіміотерапії).

Контроль відповіді на лікування здійснюється шляхом регулярних пункцій кісткового мозку, вивчення картини ліквору в динаміці, оцінки клінічних проявів. При ліквідації усіх проявів проліферативного синдрому, відсутності лейкемічних клітин у лікворі та при наявності < 5% бластних клітин у пунктаті кісткового мозку констатується ремісія захворювання. Якість ремісії можна контролювати шляхом вивчення мінімальної резидуальної хвороби молекулярно-генетичним або імуноцитологічним методами.

У пацієнтів з вкрай несприятливим прогнозом показано проведення аlogenної трансплантації.

Хронічний мієлолейкоз

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) - це пухлина кровотворної тканини, виникає з клітин-попередниць мієлопоєза, зберігають здатність диференціюватися до зрілих форм.

ХМЛ є пухлиною, яка має чіткі хромосомні порушення – вкорочення довгого плеча - Ph1-хромосоми 22-ї пари ("Філадельфійської"), наявність якої вважається патогномічним ознакою ХМЛ.

У дітей виділяють дві форми ХМЛ: дорослу та ювенільну (інфантильну), які розрізняються по клініко-гематологічним проявами, перебігом захворювання, наявності Ph1-хромосоми, та відповідно реакцією на терапію.

Доросла форма ХМЛ (ДХМЛ) зустрічається у дітей частіше, ніж ювенільні. В основному ВХМЛ спостерігається у дітей шкільного віку.

ВХМЛ починається поступово. На початку хвороби хворі тривало не пред'являють скарг і в початкову стадію хвороба виявляється випадково при профілактичному огляді або обстеженні з приводу інших захворювань, коли виявляються зміни в периферичній крові (лейкоцитоз зі зрушенням вліво до мета- та мієлоцитів), іноді на цьому етапі збільшується селезінка.

Як правило, хвороба діагностується в розгорнутої стадії. Ця стадія характеризується розвитком інтоксикації - з'являються скарги на загальну слабкість, нездужання, погіршення апетиту, схуднення, підвищення температури, можуть бути болі в животі, оссалгії, незначна аденопатія, поодинокі геморагії на тілі. Шкіра набуває блідо-сірий відтінок. Характерна спленомегалія, з'являється відчуття розпирання, іноді болю (за рахунок розтягнення капсули селезінки, переспленіту). Селезінка щільна, може набувати значний розмірів. Гепатомегалія виражена помірно.

Прояви термінальної стадії (баластного кризу ВХМЛ) практично не відрізняються від симптоматики гострого лейкозу (ГЛ). До ранніх передвісників відносяться наростаючий лейкоцитоз і збільшення селезінки, що свідчить про розвиток рефрактерності до проведеної терапії. У хворого погіршується самопочуття, наростають слабкість, пітливість, блідість, з'являється і прогресує геморагічний синдром, нерідко підвищення температури, виявляються некротичні ураження шкіри і слизових, виражений больовий синдром. Збільшуються селезінка, печінка. У деяких хворих термінальна стадія може проявитися у вигляді екстремедулярних пухлинних утворень. Слід зазначити, що бластний криз може протікати по мієлоїдному, лімфоїдному або змішаному типу.

Гематологічні зміни. На початку захворювання мієлограма без патологічних відхилень. Діагностика базується на виявленні клітин, що містять Ph1-хромосом. Для периферичної крові в розгорнутої стадії ВХМЛ характерний нейтрофільний гіперлейкоцитоз, зсув вліво до мієло- та промієлоцитів, зустрічаються одиничні мієлобласти, збільшується кількість базофілів та

еозинофілів ("базофільно-еозинофільна асоціація"). Майже у всіх хворих відмічається помірна нормохромна анемія. Незважаючи на нормальне і навіть підвищення кількість тромбоцитів спостерігається порушення їх функцій, тобто є дефіцит "пулу зберігання". ШОЕ зазвичай збільшена.

У пунктаті кісткового мозку мієлоїдні клітини знаходяться на всіх стадіях диференціювання. Діагностично цінні результати дослідження кісткового мозку з вивченням хромосом (виявлення Ph1-хромосоми). Характерно також зниження активності лужної фосфатази (ЩФ) в нейтрофілах аж до повного її відсутності.

Ювенільні форма ХМЛ (ЮХМЛ) за частотою виникнення займає 2-е місце після "дорослого" типу ХМЛ і спостерігається переважно у дітей до 2-х років. Клінічні прояви ЮХМЛ нагадують гострий лейкоз. При ЮХМЛ важко виділити і розмежувати окремі періоди захворювання, це пов'язано з швидкою поширеністю процесу. З'являється лихоманка, швидко наростають симптоми інтоксикації, анемічний та геморагічний синдроми, збільшуються печінка і селезінка, нерідкі оссалгії, некротичні ураження шкіри, виразково-некротичних стоматит, значно збільшуються всі групи лімфовузлів.

Гематологічні зміни. В периферичній крові виражені нормохромна анемія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз. Лейкоцитарна формула нагадує таку при ВХМЛ: відзначаються всі перехідні форми нейтрофільного ряду, але переважають зрілі форми. Характерний моноцитоз, відсутня "базофільно-еозинофільна асоціація". ШОЕ збільшена. В еритроцитах різко підвищений вміст НбF (30-70% і більше), відзначається гіпергаммаглобулінемія з переважанням IgG.

У мієлограмі в основному визначаються клітини мислоїдного ряду із збільшенням елементів мітотичного пулу, кількість бластних клітин нормальне або незначно підвищено (до 10%). Ph1-хромосома відсутня.

Лікування

Лікування визначається клініко-гематологічною проявами і стадією захворювання. У розгорнутої стадії ВХМЛ використовують монохіміотерапію (літалір, мієлосан). Основна мета лікування в цій стадії захворювання - зменшення маси пулу пухлинних клітин, що проліферують.

Бластний криз лікують, застосовуючи протоколи для гострого лейкозу.

Лімфогранулематоз (лімфома Ходжкіна) (ЛГМ)

Це клонально лімфопроліферативне захворювання, яке характеризується первинним ураженням периферійних та / або вісцеральні лімфатичних вузлів і входить до групи лімфоїдних неоплазій. Вперше описано в 1832 р. англійським лікарем Томпсом Ходжкіна (Thomas Hodgkin) та відповідно до класифікації ВОЗ 2000 р. носить назву лімфоми Ходжкіна (Hodgkin's lymphoma).

Етіологія. Патогенез.

Етіологія ЛГМ невідома. В останні роки встановлено, що розвитку ЛГМ пов'язано з інфікуванням вірусом Епштейн-Барра (ВЕБ).

Клональний характер патогенезу ЛГМ встановлений більш 20 років тому, однак протягом тривалого часу залишалася невідомою природа пухлинного субстрату захворювання - клітин Ходжкіна та Штернберга-Ріда. За допомогою іммунофенотипування та цитогенетичних методів встановлено, що ці клітини в переважній більшості випадків (не менше 98%) розвиваються з зрілих В-лімфоцитів фолікулів термінального центру лімфатичного вузла і характеризуються моноклональною реарранжировкою генів імуноглобулінів. **Класифікація ЛГМ**

У 2001 році ВОЗ виділила два основні варіанти ЛГМ:

- 1) Класична лімфома Ходжкіна (з визначенням гістологічного типу);
- 2) Нодулярна лімфома Ходжкіна з переважанням лімфоцитів.

За гістологічною класифікацією на основі вмісту різних клітин у специфічній гранульомі виділяють чотири основних типи лімфогранулематозу:

- збагачений лімфоцитами варіант (нодулярний або дифузний);
- варіант нодулярного склерозу (1 та 2 типу за ступенем злоякісності);
- варіант змішаної клітинності;
- збіднений на лімфоцити (варіант лімфоцитарної деплеції).

Гістологічний варіант має велике прогностичне значення. Більш сприятливі лімфоїдне переважання та нодулярний склероз (перш за все - I тип), найгірший прогноз відзначається при лімфоїдному виснаженні.

Клінічна класифікація ЛГМ (Ann-Arbor, 1971 рік, з наступними доповненням):

Стадія I: ураження одного лімфатичного регіону (I) або одного екстра- лімфатичного органу (I_E).

Стадія II: ураження двох або більше лімфатичних регіонів з одного боку діафрагми (II) або локалізовані ураження екстралімфатичного органу та одного або більше лімфатичного регіону з одного боку діафрагми (II_E). Вказується кількість уражених анатомічних областей (наприклад, II₃).

Стадія III: ураження лімфатичних регіонів з обох боків діафрагми (III), яка може поєднуватися з локалізованими ураженням екстралімфатичного органу (III_E), селезінки (III_S) або того й іншого (III_{SE}). При інтактних парааортальних, здухвинних або мезентеріальних вузлах діагностується підстадія III₁, при ураженні зазначених зон - III₂.

Стадія IV: дифузне або дисиміноване ураження одного або більше екстралімфатичних органів з або без ураження лімфоїдних органів.

Системні прояви: кожна стадія поділяється на A і B в залежності від відсутності (A) або наявності (B) одного або більше наступних симптомів:

- 1) немотивоване зниження маси тіла близько або більше 10% протягом 6 місяців;
- 2) немотивоване підвищення температури тіла вище 38 ° C;
- 3) нічні поти.

Масивне ураження лімфатичних вузлів (bulky disease) позначається символом «X» і включає:

Діагностика:

Біопсії ураженого лімфатичного вузла
Пункція кісткового мозку
Трепанобіопсія кісткового мозку

Лікування лімфогранулематозу включає комбінацію поліхіміотерапії з опроміненням ініціально уражених регіонів.

Найбільш ефективними для дітей та одночасно найменш небезпечними з точки зору віддалених наслідків є схеми OEPА/ OPRA і COPP

Неходжкінські лімфоми (НХЛ)

Це гетерогенна група клональних лімфопроліферативних захворювань, які розрізняються за гістологічною картиною, клінічними проявами та прогнозом.

На долю НХЛ припадає 4-5% щорічно виявлених злоякісних пухлин. Захворювання частіше зустрічається у чоловіків.

Найчастіше захворювання виникає у європеїдів, рідше за все - у осіб азіатського походження. Для деяких видів НХЛ характерні вузькі географічні особливості: у дітей найвищий рівень захворюваності виявляється на Близькому Сході, ендемічна форма лімфоми Беркітта реєструється виключно в країнах Африки; Т-клітинний лейкоз / лімфома дорослих - в країнах Карибського басейну та в Японії.

Етіологія. Патогенез.

Як і при лейкозі етіологічні фактори НХЛ умовно поділяються на екзогенні та ендогенні.

Патогенез різних видів НХЛ багато в чому подібний. Вивчення біології НХЛ тісно пов'язане з прогресом у вивченні механізмів нормального диференціювання лімфоцитів. Це

зумовлено тим, що генетичні поломки, які визначають форму та перебіг лімфоми, можуть виникати на будь-якому з етапів нормального диференціювання, тому пухлинні клітини можуть мати морфологічне подібність як до лімфобластів (при лімфобластних лімфомах), так і до зрілих лімфоцитів (наприклад, при хронічному лімфолейкозі / лімфома з малих лімфоцитів).

Порушення нормального диференціювання лімфоїдної клітини виникає внаслідок змін її генома під впливом етіологічним фактора. Генетичний дефект, який виникає в дебюті захворювання, може запускати ланцюг інших змін генома пухлинної клітини, специфічного для кожного виду НХЛ.

Класифікація.

У 2001 ВООЗ була прийнята класифікація НХЛ згідно гістологічних, імунологічних та цитохімічних критеріїв.

Крім того використовується клінічна класифікація НХЛ (Murphy S.B.).

Клінічна картина

Клінічна картина НХЛ різноманітна, в залежності від морфологічного варіанту захворювання. Лімфома може проявлятися ураженням будь-якого екстранодального органу (первинна екстрано-дальній НХЛ). У ряді випадків пухлинні утворення відсутні і початок захворювання нагадує лейкоз.

Класичним і найбільш частим варіантом початку НХЛ є ураження периферичних лімфовузлів однієї або декількох груп. Лімфатичні вузли зазвичай безболісно, консистенція їх варіює від м'яко-еластичної при лімфомі з малих лімфоцитів та хронічному лімфолейкозі до щільно-еластичної при дифузній крупноклітинній В-клітинній лімфомі. Шкіра над лімфатичними вузлами зазвичай не змінена. По мірі прогресувала лімфатичні вузли утворюють конгломерати (в ряді випадків гігантських розмірів), спаяні зі шкірою і оточуючими тканинами.

Вісцеральні лімфаденопатія в більшості випадків при фізикальному дослідженні виявити не вдається. Частою при обстеженні органів черевної порожнини у хворого НХЛ виявляється гепато- та спленомегалія.

При НХЛ в пухлинний процес може залучатися практично будь-який орган. Найбільш часто зустрічаються первинні екстранодальні лімфоми шлунково-кишкового тракту, рідше - ураження кільця Вальдейера, головного мозку, шкіри та ін. Лімфоми шлунка та / або кишечника не мають специфічних клінічних ознак і за перебігом нагадують хронічні захворювання з подібними проявами у вигляді синдромів шлункової та кишкової диспепсії. Ураження кільця Вальдейера може проявлятися утрудненням носового дихання, зниженням слуху; при огляді часто виявляється значне збільшення піднебінних мигдаликів. Лімфоми головного мозку часто супроводжуються загально-мозковою та вогнищевою неврологічною симптоматикою і практично не відрізняються від інших пухлин ЦНС. Клінічна картина лімфом шкіри різноманітна (від одиничних пухлинних вузлів до тотального ураження шкірного покриву).

Лікування

Неходжкінські лімфоми дитячого віку є передусім дуже чутливими до хіміопрепаратів, тому **поліхіміотерапія є ультимативним видом їх лікування**. Навіть для обмежених за локалізацією НХЛ без системної полі хіміотерапії (далі ПХТ) виживання хворих можливе лише у 20-30% випадків.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

- дати визначення гострого лейкозу, гострого лімфобласного лейкозу, гострого мієлобласного лейкозу, хронічного лейкозу, хронічного мієлобласного лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ) (хвороба Ходжкіна), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- скласти план обстеження дитини з підозрою на лейкоз;
- скласти план обстеження дитини з підозрою на лімфому;

- поставити діагноз гострого лейкозу згідно класифікації гемобластозів за морфологічним, цитохімічним, гістологічним та клінічному принципам;
- знати патофізіологічні механізми лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- навести загальні характеристики клінічних проявів лейкозу у дітей;
- навести загальні характеристики клінічних проявів лімфом у дітей
- знати особливості клінічних проявів гострого лімфобласного лейкозу, гострого мієлобласного лейкозу, хронічного мієлобласного лейкозу, лімфогранулематозу (ЛГМ), неходжкінських лімфом (НХЛ) (лімфома Беркетта);
- знати критерії лабораторної діагностики гемобластозів;
- призначити лікування хворих на гострий лейкоз з урахуванням сучасних програм лікування;
- призначити невідкладну допомогу дітям з синдромом стискування;
- визначити схему диспансеризації дітей хворих на гемобластози;

Б. Тести для самоконтроля:

1. Гострі та хронічні лейкози відрізняються:

- а) перебігом захворювання
- б) гостротою клінічних проявів
- в) ступенем диференціювання пухлинних клітин
- г) тривалістю захворювання

2. До препаратів, що зменшують агрегацію тромбоцитів відносяться:

- а) трентал
- б) дипіридамол
- в) преднізолон
- г) стугерон
- д) (а+б)

3. В індукцію ремісії гострого лейкозу не включається призначення:

- а) глюкокортикоїдів
- б) полі хіміотерапії
- в) променевої терапії

4. Діагноз гострого лейкозу не викликає сумнівів при:

- а) появі бластних клітин в гемограмі
- б) бластозі в кістковому мозку до 30%
- в) бластозі в кістковому мозку більше 30%
- г) анемічному та геморагічному синдромах
- д) пригніченні всіх ростків кровотворення

5. Для гострого мієлолейкозу не характерна така цитохімічна реакція в бластних клітинах:

- а) дифузне розподілення глікогену
- б) позитивна реакція з мієлопероксидазою
- в) негативна реакція з мієлопероксидазою
- г) позитивна реакція з суданом
- д) позитивна реакція з хлорацетатестеразою

В. Задача для самоконтроля:

Хлопчик Р., 12 років, поступив у відділення зі скаргами на слабкість, нудоту, блювоту, підвищення температури, біль в кінцівках.

З анамнеза відомо, що протягом останніх 3 місяців хлопчик почав швидко втомлюватися, погіршився апетит. 2 тижні тому батьки помітили, що дитина зблідла. Справжнє погіршення стану відмічалось 10 днів потому, коли підвищилася температура до 39,3 °С, збільшились підщелепні лімфатичні вузли. В амбулаторному аналізі крові виявлений гіперлейкоцитоз, з підозрою на хронічний лейкоз хлопчик був госпіталізований.

При надходженні до стаціонару стан дитини тяжкий. Різко виражені симптоми інтоксикації. Шкірні покриви та слизові оболонки бліді, на кінцівках багаточисленні екхімози. Пальпуються підщелепні, шийні лімфатичні вузли розмірами до 1,5 см, рухливі, безболісні; пахвові, пахвинні лімфатичні вузли до 1,0 см в діаметрі. В легенях дихання везикулярне, в нижніх відділах праворуч ослаблене, хрипи не вислуховуються. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка +4,0 см, селезінка +2,0 см нижче края реберної дуги. Відмічається ригідність потиличних м'язів, позитивний симптом Керніга.

Загальний аналіз крові: Hb – 86 г/л, Ер – $3,2 \times 10^{12}$ /л, Тромб – поодинокі, лейкоц - 20×10^9 /л, бласти – 76%, п/я – 1%, с – 4%, л – 19%, ШОЕ – 64 мм/год.

Мієлограма: кістковий мозок гіперплазований, бласти – 96%, нейтрофільний росток – 3%, еритроїдний росток – 1%, мегакаріюцити – не визначені.

Цитохімічне дослідження кісткового мозку: ШИК-реакція гранулярна в 95% бластів, реакція на мієлопероксидазу і судан від'ємна.

Імунологічне дослідження кісткового мозку: виявлені маркери зрілої Т-клітини.

Дослідження ліквору: цитоз – 200/3, білок – 960 ммоль/л, реакція Панді - +++, бласти – 100%.

Завдання

1. Поставте діагноз згідно прийнятої класифікації.
2. Що було вирішальним у постановці Вашого діагнозу?
3. Які методи дослідження необхідно ще провести цій дитині?
4. Назвіть основні етапи лікування даного захворювання.
5. Що було причиною розвитку неврологічної симптоматики?

Основна література

1. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія". - Наказ МОЗ України від 30.06.2010 № 647.
2. Свінціцький А.С. Діагностика та лікування захворювань системи крові / А.С.Свінціцький, С.А.Гусева, С.В.Скрипниченко, І.О.Родіонова. - К.: Медкнига, 2011. – 336 с.

Додаткова література

1. Мари Э. Вуд, Пол А. Банн. Секреты гематологии и онкологии. – М.: Бином, 1997. – 560 с.
2. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Лабораторные тесты у здоровых людей. – М.: Триада-Х, 2004. – 64 с.
3. Курек В.В., Кулагин А. Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. – М.: Мед. литература, 2008. – 960 с.
4. Долгов В.В., Свирич П.В. Лабораторная диагностика нарушенной гемостаза. – М.: Триада, 2005. – 230 с.
5. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Учебное пособие. – Спб., 1999. – 456 с.
6. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Sixth Edition, 2003. – 1980 с.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

“ЗАТВЕРДЖЕНО”

на методичній нараді кафедри педіатрії №4
зав. кафедри, академік НАМН України,
професор _____

В.Г. Майданник

“ _____ ” _____ 2016 р.

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДЛЯ СТУДЕНТІВ**

Навчальна дисципліна	педіатрія
Модуль № 2	«Диференційна діагностика захворювань ендокринної та кровотворної систем у дітей; диференційна діагностика захворювань новонароджених дітей, курація дітей в умовах поліклініки»
Змістовий модуль № 6	Диференційна діагностика найбільш поширених захворювань системи кровотворення у дітей. Невідкладна допомога при основних невідкладних станах.
Тема заняття 3	Диференційна діагностика геморагічного синдрому у дітей. Синдром десимінованого внутрішньо судинного згортання.
Курс	6
Факультет	Медичний ІІІ

I. Актуальність теми.

Кров – найважливіша інтегруюча система, що забезпечує обмін метаболітами та інформацією між тканинами та клітинами, пластичну та захисну функції організму. Гемостаз повинен підтримувати нормальний агрегатний стан крові. Зміни в системі гемостазу можуть спричинити як розвиток геморагічних, так і тромботичних ускладнень, які виникають на тлі самих різних захворювань. Неправильно та несвоєчасно діагностовані геморагічні захворювання є причиною смерті, особливо в акушерсько-гінекологічному та педіатричному стаціонарі. Крім того, без контролю використання препаратів, які прямо або посередньо впливають на гемостаз, може бути небезпечніше самої хвороби. Отже, діагностика стану системи гемостазу – важливіший фактор ефективності лікування багатьох захворювань.

II. Конкретні цілі:

- 10) знати принципи класифікації патології системи гемостазу;
- 11) знати основні прояви геморагічного синдрому в залежності від порушень різних компонентів системи гемостазу;
- 12) визначати етіологію та патогенез гемофілії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП), тромбоцитопатії Гланцмана, хвороби Віллебранда;
- 13) аналізувати типову клінічну картину гемофілії, ІТП;
- 14) скласти план обстеження та аналізувати дані лабораторних та інструментальних обстежень при геморагічному синдромі у дітей;
- 15) демонструвати володіння принципами лікування, реабілітації та профілактики кровотеч при спадкових коагулопатіях та тромбоцитопатіях, принципи курації хворих з ІТП;
- 16) Знати невідкладну допомогу при синдромі ДВЗ
- 17) демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації у відділенні дитячої онкогематології.

III. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Нормальна фізіологія людини	Знати структуру та основні аспекти функціонування системи гемостазу; основні тести для оцінки судинно-тромбоцитарного та плазменного компонентів гемостазу. Вміти визначати групи крові за системою АВО
2. Біохімія	Знати діапазон норми основних біохімічних показників крові у дітей.
3. Патологічна фізіологія	Знати основні порушення функції компонентів гемостазу
4. Фармакологія	Знати лікарські засоби, що впливають на систему гемостазу (гемостатики, антикоагулянти)
5. Пропедевтична педіатрія	Знати анатомо-фізіологічні особливості шкіри та слизових оболонок, володіти навичками дослідження периферичних лімфо-вузлів, пальпації печінки та селезінки.

IV. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття.

IV.1 Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття

Термін	Визначення
Геморагічні захворювання	Група захворювань, для яких характерна спадкова або набута, тимчасова або постійна кровоточивість обумовлена порушенням в системі гемостазу.
Гемофілія А	Геморагічне захворювання, яке є наслідком спадкового дефіциту зчепленого зі статтю ф. VIII
Гемофілія В	Геморагічне захворювання, яке є наслідком спадкового дефіциту зчепленого зі статтю ф. IX
Хвороба Віллебранда	Геморагічне захворювання, яке є наслідком якісного або кількісного порушень фактора Віллебранда; хвороба може бути спадковою та набутою
Тромбастенія Гланцмана	Геморагічне захворювання, яке є наслідком дефекту міжтромбоцитарної взаємодії (агрегації) внаслідок дефіциту або аномалії глікопротеїда П _b /Ш _a
Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП)	Аутоімунне захворювання, для якого характерним є: - ізольована тромбоцитопенія при відсутності інших відхилень з боку формених елементів крові; - нормальне або підвищене число мегакаріоцитів у кістковому мозку; - відсутність у пацієнта інших клінічних проявів

Теоретичні питання до заняття:

- Класифікація порушень системи гемостазу;
- визначення гемофілії А, В, тромбоцитопатій, ІТП;
- патофізіологічні механізми розвитку гемофілії, тромбастенії Гланцмана, хвороби Віллебранда, ІТП;
- характеристики основних клінічних проявів гемофілії (в залежності від віку), тромбастенії Гланцмана, хвороби Віллебранда, ІТП;
- критерії лабораторної діагностики геморагічних захворювань;
- диференціальна діагностика захворювань, що в своєму перебігу мають геморагічний синдром;
- основні принципи терапії, профілактики та спостереження хворих на гемофілію, хворобу Віллебранда;
- принципи лікування гострої та хронічної форм ІТП;
- показання до трансфузій тромбоконцентрату та еритроцитарної маси.
- поняття вазопатії, геморагічний васкуліт Шенляйн-Геноха.
- Поняття синдрому ДВЗ

Зміст теми.

Гемостаз – це функція організму, що забезпечує з одного боку збереження крові в рідкому агрегатному стані в судинному руслі, з іншого боку – зупинку кровотечі та запобігання крововтрати при пошкодженні кровоносних судин. Морфологічними складовими системи гемостазу є 1) судинна стінка, 2) тромбоцити та інші клітинні елементи крові, 3) компоненти плазми – білки та небілкові медіатори гемостазу, цитокіни, гормони. У випадку виникнення значного дисбалансу компонентів системи гемостазу розгортаються порушення, що характеризуються підвищеною кровоточивістю, або схильністю до тромбоутворення, або одночасно двома цими явищами. В дитячому віці більш актуальним питанням є стани з підвищеною кровоточивістю.

Лабораторна діагностика порушень системи гемостазу є однією з самих дорогих в лабораторній практиці. Проведення всіх можливих тестів для уточнення характеру порушень для всіх пацієнтів – практично нереальна задача. Тому досить важливо слідувати етапності діагностичних лабораторних досліджень з урахуванням клінічних даних та анамнезу захворювання. На першому етапі для уточнення направленості порушень необхідно провести тести, які відображають стан цілих ланок системи гемостазу. Існує набір первинних тестів, які традиційно називаються скринінговими для діагностики стану системи гемостазу.

Скринінгові тести:

- активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ)
- протробіновий час (за Квіком)
- тромбі новий час і /або фібриноген

Основні типи кровоточивості. Для порушень з боку судинної стінки та тромбоцитів (патологія **судинно-тромбоцитарного гемостазу**) найбільш характерна поява кожного геморагічного синдрому у вигляді петехій, екхимозів, гематом (при незначному травмуванні), кровотеч зі слизових оболонок (ясеневі, носові), маточних кровотеч. Для порушень **плазменного гемостазу** характерні обширні кровотечі в м'язи, порожнини, крововиливи в суглоби (гемартрози). Гематурія зустрічається при обох видах порушень гемостазу.

Гемофілії.

Етіологія та епідеміологія. Спадкові коагулопатії, як правило, пов'язані з генетично детермінованим дефіцитом фактора згортання крові. Серед спадкових геморагічних коагулопатій найбільш розповсюджені **гемофілія А (дефіцит ф. VIII) та гемофілія В (дефіцит ф. IX)**. За даними ВООЗ гемофілія А зустрічається з частотою 1 випадок на 10 000 чоловічого населення, гемофілія В – 1 випадок на 50 000 чоловічого населення. Значно рідше зустрічається дефіцит ф. VII (гіпопроконвертинемія). Дефіцит інших факторів згортання крові ще більш рідке явище, їх розповсюдженість залежить від особливостей популяції. Наприклад, гомозиготний дефіцит ф. X (хвороба Стюарта-Прауера), що призводить до тяжких геморагічних проявів, трапляється в популяціях, де існують споріднені шлюби. Дефіцит ф. XI з аутосомно-рецесивним типом спадкування (раніше визначалось як гемофілія С) широко розповсюджений в популяції євреїв-ашкеназі, а в інших популяціях зустрічається лише спорадично.

Гени факторів VIII та IX розташовані на X-хромосомі.

Класифікація та клінічна картина.

Клінічна класифікація гемофілії

Важкість перебігу	Активність фактору	Поява геморагічного синдрому (вік)	Клінічні прояви
важкий	< 1 %	на 1-му році життя	Гематомний тип крово- виливів (в шкіру, м'язи), рецидивуючі гемартрози з ураженням кількох суглобів, важкі кровотечі зі слизових, ниркова кровотеча, важкі післяопераційні кровотечі
середньої важкості	1 % – 5 %	між 1 та 3 роком	Шкірний геморагічний синдром за гематомним типом (але менш вира-женим), крововиливи у м'які тканини та м'язи після травми, рецидивуючі гемартрози з ураженням 1–2 суглобів, кровотечі зі слизових оболонок, важкі після операційні кровотечі
легкий	> 5 % – < 30 %	в будь-якому віці	Аномально довгі кровотечі після травм та хірургічного втручання. Інші геморагічні прояви рідко

Середній вік, в якому діагностується гемофілія, становить 9 місяців при важкій формі і 22 місяця при формі середньої важкості.

За статистичними даними частота найбільш характерних **проявів** гемофілії:

- гемартрози – 70-80 % ,
- міжм'язеві та внутрішньом'язеві гематоми – 10-20 % ,
- гематурія – 10-15 % ,
- кровотечі зі слизової ротової порожнини – 10-15 % ,
- шлунково-кишкові кровотечі – 7-10 % ,
- крововиливи в ЦНС – до 5 %.

Терапія захворювань, пов'язаних зі спадковим дефіцитом факторів згортання, переважно полягає в корекції дефіциту препаратами, які містять відсутній в організмі фактор. Оскільки ф.VIII та ф.IX знаходяться в цільній крові та плазмі, це були перші препарати, які використовувались для зупинки кровотечі.

Свіжозаморожена плазма (СЗП) містить усі фактори згортання крові. При застосуванні СЗП необхідно враховувати групу крові хворого. Частіше вона використовується при лікуванні гемофілії В. Для зупинки кровотечі СЗП вводиться тільки внутрішньовенно **струйно**, тому що ф.IX є лабільним й досить швидко руйнується при введенні крапельно.

Кріопреципітат (КПП). У 1959 році Pool і Robinson показали, що ф.VIII можна отримувати шляхом кріопреципітації, осаджуючи його із плазми при температурі +4° С. В порівнянні із кров'ю КПП містить більшу кількість ф.VIII в одиниці об'єму, а також ф. Віллебранда, фібриноген, ф. XIII. Однак вміст ф. VIII у КПП не стандартизовано і залежить від багатьох складових. Використовувати КПП хворим з гемофілією В не рекомендується, тому що в ньому відсутній ф.IX.

Приведені вище препарати мають ряд істотних недоліків. По-перше, низьку активність факторів згортання крові. Крім того, препарати не стандартизовані і технологія їх виробництва не передбачає сучасних методів вірусної інактивації, тому вони можуть бути джерелом передачі цілого ряду вірусних агентів.

Револьюційним кроком була розробка концентратів факторів VIII та IX. Це дозволило отримувати препарати з високою активністю даних факторів в малому об'ємі, а також вирішило проблему забезпечення будь-якої концентрації фактору в крові реципієнта. Для приготування препаратів використовується пул плазми, заготовленої від великої кількості донорів. Розроблені методи вірусного контролю дозволяють звести до нуля ризик зараження найбільш значимими інфекціями – ВІЛ, гепатити В та С. Для вираження чистоти концентратів фактора застосовується поняття «специфічна активність» – число міжнародних одиниць фактору (МО). Сучасні препарати уявляють собою ліофілізований порошок з точно визначеною активністю фактору. Вони можуть зберігатися до 2 років в умовах + 2 - +8° С, що дозволяє легко використовувати препарат в домашніх умовах. Представниками даного класу препаратів є концентрат ф.VIII **Імунат** та ф.IX **Імунін**.

В останні роки з'явився принципово новий клас препаратів – рекомбінантні препарати, отримані шляхом гібридомної технології (без використання донорської крові). Мінусом всіх концентратів є дуже висока ціна.

Лікувальна доза залежить від конкретної клінічної ситуації. В табл. 2 наведені принципи призначання дози концентрату фактора VIII.

При гемартрозі із значним збільшенням суглоба, різко вираженому больовому синдрому з метою декомпресії показана його пункція з подальшим введенням в суглоб протизапальних препаратів (кортикостероїдів) та при необхідності антибіотиків. Оскільки повного розсмоктування крові, що вилілася в суглоб, не відбувається, це стає однією з причин хронічного синовііту та руйнування хряща. При повторних гемартрозах може бути запропонований курс внутрішньо суглобових введень кортикостероїдів протягом 7 днів під прикриттям факторів згортання. Пункція суглобу дуже відповідальна процедура, яка повинна проводитись виключно фахівцем в спеціалізованому лікувальному закладі.

Принципи зупинки кровотеч у хворих на гемофілію

Тип крововиливу	Необхідний рівень фактору	Доза МО/кг
В суглоби	40 %	20
В м'язи	40 %	20
В м'язи клубової ділянки	100 %	50
Ниркова кровотеча	50 %	25
Екстракція зуба, кровотеча зі слизової оболонки порожнини рота	80 %	40
Хірургічне втручання:		
• початкова доза	100 %	50
• підтримуюча доза	50 %	25

В даний час у світі прийняті наступні види лікування:

- терапія «за вимогою» («кризова») – екстрена необхідність введення препаратів концентрату факторів при перших ознаках кровотечі,
- профілактичне лікування – препарати вводять завчасно для попередження кровотеч і крововиливів:
 - а) одноразова профілактика – препарат вводять перед подією, яка збільшує ризик кровотечі (наприклад, перед лікуванням зубів),
 - б) тривале профілактичне лікування – регулярне введення препарату для попередження кровотеч і розвитку гемофілічних артропатій у пацієнтів з важкою формою захворювання.

Найбільш суттєвим специфічним ускладненням терапії препаратами ф. VIII є розвиток **інгібіторної форми гемофілії**. Приблизно у 5 – 20 % пацієнтів з важкою формою гемофілії, що отримували препарати фактору, в крові з'являються антитіла до нього. При високому титрі антитіл весь препарат фактору, що вводиться, швидко зв'язується та елімінується з крові. Це створює значні труднощі при проведенні гемостатичної терапії. В даний час для здійснення допомоги пацієнтам з інгібіторною формою гемофілії використовують препарати, які запускають коагуляційний каскад «нижче» факторів VIII та IX. Прикладом таких препаратів є FEIBA (активованій концентрат факторів протромбінового комплексу – IX, X та VIIa) та NovoSeven (концентрат рекомбинантного фактора VII).

В комплексному лікуванні хворих на інгібіторну форму гемофілії введення препаратів факторів комбінують з курсами імуносупресивної терапії (кортикостероїди частіше за все), використовують плазмаферез/імуноадсорбцію, в/в високодозний імуноглобулін G.

Ускладненням гемофілії є гостра або хронічна постгеморагічна анемія.

Тромбоцитопатії. Це поняття використовується для позначення всіх порушень гемостазу, пов'язаних з якісною неповноцінністю або дисфункцією тромбоцитів. Вроджені порушення функції тромбоцитів досить гетерогенна група тромбоцитопатій. До теперішнього часу досліджуються внутріклітинні механізми активації та функціонування тромбоцитів, які забезпечуються різноманітними механізмами.

Індукована агрегація на різні активатори (адреналін, АДФ, колаген, ристоцетин, арахідонова кислота) є одним з найважливіших лабораторних тестів для виявлення спадкових порушень функції тромбоцитів.

Клінічні прояви вроджених порушень функції тромбоцитів для більшості захворювань подібні. Характерні різного ступеню кровоточивість за мікроциркуляторним типом: петехії, екхімози, довгі первинні кровотечі після травм слизових оболонок, первинні післяопераційні кровотечі, носові, маточні кровотечі. В більшості випадків геморагічний синдром виражений не сильно та рідко погрожує життю. Виключенням є тромбастенія Гланцмана та синдром Бернара-Сул'є.

Для адгезії та агрегації тромбоцитів потрібні два важливіших мембранних рецептори. **Фактор Віллебранда** забезпечує адгезію тромбоцитів, зв'язуючись з глікопротеїдом Ib/IX, в

той час як фібриноген зв'язує тромбоцити в агрегати через глікопротеїд Пб/Ша. З дефектами цих рецепторів пов'язані дві рідкі спадкові хвороби.

При дефіциті або аномалії глікопротеїда **Пб/Ша (тромбастенія Гланцмана)** тромбоцити не здатні зв'язувати фібриноген, агрегація не здійснюється, не зважаючи на нормальний розмір та здібність клітин до зміни форми. Хвороба унаслідкується аутосомно-рецесивно. Характерними проявами є **небезпечні для життя** внутрішньочерепні крововиливи, тяжкі маточні та носові кровотечі, кровотечі зі слизових інших локалізацій, постопераційні кровотечі.

Постійні лабораторні ознаки тромбастенії Гланцмана : відсутність агрегації тромбоцитів при дії колагеном адреналіном, АДФ, тромбіном при збереженні нормальної ристоцетин-агрегації, нормальної кількості та розміру тромбоцитів; характерно подовження часу кровотечі та різке послаблення ретракції кров'яного згустку.

Єдиним методом терапії є трансфузії донорських тромбоцитів (тромбоконтрату). Але ефективність обмежується аллоїмунізацією, яка скорочує строк життя перелитих тромбоцитів.

Макроцитарна тромбоцитодистрофія Бернара-Сул'є (геморагічна тромбоцитодистрофія). Причина – первинна аномалія мегакаріоцитів та тромбоцитів, яка проявляється наступними ознаками: гігантськими розмірами тромбоцитів (до 6-8 мкм в діаметрі), помірною тромбоцитопенією, відсутністю в цитоплазматичній мембрані мегакаріоцитів і тромбоцитів глікопротеїна I, який взаємодіє з комплексом «фактор Віллебранда – фактор VIII» та деякими іншими плазменими факторами згортання. Крім того, знижені електричний заряд та вміст сіалових кислот в оболонках тромбоцитів, порушена адгезія цих клітин до колагену та скла. Клінічна картина схожа на тромбастенію Гланцмана. Також єдиним направленням допомоги є замісна терапія – трансфузії донорського тромбоконцентрату.

Хвороба Віллебранда – геморагічне захворювання, яке є наслідком якісного або кількісного порушень фактора Віллебранда. Хвороба може бути спадковою та набутою. Безпосередньо до групи тромбоцитарних порушень це захворювання віднести неможна, тому що тромбоцити при хворобі Віллебранда не страждають.

Причиною спадкової хвороби Віллебранда є мутація гена фактору Віллебранда (vWF). Доведено, що спадкова форма є найбільш розповсюдженим геморагічним захворюванням. Частота носіїв дефектного гена vWF в популяції сягає 1:100, але лише 10-30 % з них мають клінічні прояви.

Згідно загальноприйнятій класифікації (Sadler, 1994) хвороба Віллебранда розділяється на 3 типи:

- 1-й тип – спадкове захворювання з частковим дефіцитом vWF у крові (vWF і ф.VIII знижені пропорційно – 20-50 %), нормальний розподіл мультимеров vWF; аутосомно-домінантний тип спадкування;

- 2-й тип – спадкова патологія з якісним зміненням vWF (можливе зниження vWF, його активності та фактору VIII); аутосомно-домінантний тип спадкування;

- 3-й тип – практично повна відсутність vWF у крові; аутосомно-рецесивний тип спадкування.

Клінічна характеристика хвороби Віллебранда. Основним клінічним проявом є підвищена кровоточивість при травмах та патологічних процесах. При хворобі Віллебранда страждає функція зупинки кровотечі, таким чином, характерні первинні кровотечі, які починаються відразу після травми.

Діагностичні критерії хвороби Віллебранда:

- Типовий геморагічний синдром
- Можливе подовження часу кровотечі (не для всіх типів хвороби)
- Збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ)
- Ознаки зниження специфічної активності vWF

Ускладнення геморагічних проявів: постгеморагічна анемія, артропатії у дітей з рецидивуючим гемартрозом при 3-му типі хвороби Віллебранда, рідко формування псевдопухлин.

Терапія. Гемостатичні препарати, які використовують для лікування та профілактики прояв хвороби Віллебранда можна розділити на 2 групи: специфічні гемостатичні препарати, що підвищують активність vWF у крові, та неспецифічні гемостатичні препарати.

Специфічна гемостатична терапія. Десмопресин – синтетичний аналог антидіуретичного гормону вазопресину, стимулює вихід vWF із депо, що призводить до підвищення його концентрації в плазмі. Найбільш ефективним є застосування десмопресину при типі 1 хвороби Віллебранда, лише інколи парціальний ефект спостерігається при типі 2. В інших випадках слід використовувати концентрат ф.VIII+vWF.

Неспецифічні гемостатичні препарати. Інгібітор фібринолізу – ϵ -амінокапронова кислота – може використовуватися внутрішньовенно, перорально та місцево.

При оперативному лікуванні, в стоматологічній практиці показано застосування місцево гемостатичної губки, фібринового клею.

Етамзилат (дицинон) застосовується лише в якості допоміжного гемостатичного препарату, інколи для профілактики носових кровотеч.

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа) – захворювання, що найчастіше (40 %) в гематологічній практиці є причиною геморагічного синдрому. Розповсюдженість ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП) серед дітей та дорослих складає приблизно від 1 до 13 % на 100 000 населення.

Симптоми ІТП описав ще Гіппократ, але лише в 1735 році Werlhof виділив ІТП в окрему самостійну нозологічну одиницю. Werlhof описав також випадки спонтанного та повного одужання. Майже через 150 років було доведено, що причиною геморагій при хворобі Верльгофа є зменшення кількості тромбоцитів в крові.

Визначення. ІТП – аутоімунне захворювання, для якого характерно:

- ізольована тромбоцитопенія при відсутності інших відхилень з боку формених елементів крові;
- нормальне або підвищене число мегакаріоцитів у кістковому мозку;
- відсутність у пацієнта інших клінічних проявів (що характерно для інших захворювань, які мають в своєму перебігу в тому числі і тромбоцитопенію, - СЧВ, ВІЛ-інфекція, лейкемія, CMV-інфекція, гістіоцитоз).

Патогенез. Для ІТП характерна підвищена деструкція тромбоцитів внаслідок утворення антитіл до мембранних антигенів. Провокуючими факторами можуть бути: ГРВІ, вітряна віспа, кір, краснуха, вакцинації, рідше – медикаменти.

Клініка. Історія хвороби типова: раптова поява геморагічного синдрому за мікроциркуляторним типом у дитини, яка в іншому абсолютно здорова. Геморагічний синдром представлений звичайно шкірними екстравазатами (петехії, екхимози, гематоми при незначній травмі), крововиливами у слизові оболонки, кровотечі носові, ясневі, маточні, значно рідше мелена та гематурія. При об'єктивному обстеженні дитини, крім геморагічного синдрому, підтверджується відсутність інших уражень (інтоксикація, гіперплазія лімфовузлів, гепатоспленомегалія).

Ускладнення. У випадку значного зниження тромбоцитів зростає ризик профузних кровотеч із розвитком важкої постгеморагічної анемії, яка може загрожувати життю. Основна причина смерті (хоч й досить рідка – менш 1 %) – внутрішньочерепні крововиливи. Фактори ризику останнього наступні: крайній ступінь проявів шкірного геморагічного синдрому із локалізацією петехій на вухах, крововиливи на слизовій ротової порожнини, в склеру, кровотечі зі слизових з рівнем тромбоцитів менш 20×10^9 /л, різке занепокоєння та плач дитини.

Класифікація. За перебігом визначають *гостру* (менше 6 місяців) та *хронічну* форми ІТП, за періодом захворювання – *загострення*, *клінічну ремісію* (відсутність геморагічного синдрому при збереженні тромбоцитопенії) та *клініко-гематологічну ремісію*.

Перебіг захворювання. У більшості дітей (майже 85 %) спостерігається гостра форма ІТП із спонтанним одужанням внаслідок терапії або без неї. Одужання настає, як правило, протягом 3 – 6 місяців. У дітей молодшого віку частіше спостерігається гостра форма ІТП, у дітей старше 10 років, як правило, хронічна ІТП. У дітей першого року життя – **тільки** гостра, хронічна ІТП в грудному віці – **прояв іншої хвороби** (гістіоцитоз, наприклад, або CMV-інфекція).

Диференціальний діагноз проводиться з наступними захворюваннями: гостра лейкемія, апластична анемія, анемія Фанконі, гемолітико-уремічний синдром, синдром Віскотта-Олдрича, СЧВ, синдром Фішера-Еванса, мієлодиспластичний синдром, ВІЛ-інфекція, вірусні інфекції (CMV, EBV, парвовірус В19), гістіоцитоз (для дітей молодшого віку).

Діагностичні тести. Як правило, встановлення діагнозу ІТП необхідно підтвердити наявність *ізолюваної тромбоцитопенії* та виключити інші можливі її причини, аналізуючи анамнез, дані об'єктивного дослідження, результати клінічного аналізу крові. Значимість додаткових методів дослідження (наприклад, виявлення анти-ДНК, антитромбоцитарних антитіл, проба Кумбса та ін.) в типових випадках ІТП відсутня.

В мієлограмі при ІТП змін не буде, відмічається нормальна або **підвищена кількість мегакаріоцитів**, що свідчить про тромболітичний характер тромбоцитопенії. У зв'язку з цим дослідження кісткового мозку слід проводити тоді, коли є симптоми, які вказують на можливість іншого діагнозу: втрата ваги, біль в кістках, гепатоспленомегалія, гіперплазія лімфовузлів, хронічний перебіг хвороби в сукупності з анемією, лейкопенією або лейкоцитозом. Дослідження кісткового мозку обов'язково для тих пацієнтів, кому показана терапія кортикостероїдами (КС). Якщо дитині з гострою лейкемією встановлено помилково діагноз ІТП та проводиться терапія КС, це може сприятиме гіршому прогнозу.

Оскільки віруси герпесу, CMV, EBV, парвовірус В19 можуть сприяти виникненню ІТП, повинно проводитися тестування на ці інфекції, особливо у випадку хронічної ІТП.

Лікування гострої форми ІТП. Всі хворі з наявністю геморагічного синдрому повинні бути госпіталізовані. В першу чергу вирішується питання: *лікувати чи не лікувати хворого?* Оскільки у дітей частіше буває гостра форма й можливе спонтанне одужання, при відсутності кровотечі слід тільки спостерігати за хворим та рівнем тромбоцитів. Якщо шкірний геморагічний синдром не наростає, терапія не показана. Як правило, в такому випадку геморагії зникають протягом 7 – 10 діб, кількість тромбоцитів нормалізується пізніше – індивідуально у кожного хворого. Тривалість тромбоцитопенії визначається часом циркуляції в крові антитромбоцитарних антитіл – від 3-6 тижнів до 3-6 місяців.

Тромбоцитопенія при відсутності геморагічного синдрому **лікування не потребує**.

При прогресуванні шкірного геморагічного синдрому в процесі спостереження або приєднанні кровотечі показана імуносупресивна терапія КС. Преднізолон як початкова терапія призначається в дозі 3 мг/кг протягом 3 тижнів. Цей термін обумовлений періодом полурозпаду антитромбоцитарних антитіл. При досяжності повної клініко-лабораторної ремісії доза преднізолону поступово знижується до повної відміни (на 5-10 мг в 3 дні).

Альтернативні методи лікування:

- 1) пульс-терапія метилпреднізолоном в дозі 30 мг/кг протягом 3 днів (інфузійно) з обов'язковим контролем АТ;
- 2) в/в імуноглобулін G (*сандоглобулін, октагам*) 0,4 г/кг на добу протягом 5 днів. Це найбільш важливе досягнення в терапії ІТП. Основний механізм дії IgG – блокада Fc-рецепторів на макрофагальних клітинах, внаслідок цього зменшується опсонізація тромбоцитів, таким чином запобігається їх руйнування в крові. Завдяки Ig швидко, вже через 24-48 годин, підвищується рівень тромбоцитів у більшості хворих вище 100×10^9 /л.

Рандомізовані дослідження продемонстрували приблизно однаковий ефект терапії КС та IgG. Перевага Ig G полягає у відсутності токсичного ефекту, недоліком є висока вартість лікування (від 3000 до 5000 \$).

NB! Трансфузії тромбоконцентрату протипоказані при ІТП через сенсibiliзацію й різке підвищення утворення антитромбоцитарних антитіл.

В період тромбоцитопенії з наявністю геморагій слід обмежувати активність. Симптоматична терапія: ангіопротектори (етамзилат), препарати кальцію, інгібітори фібринолізу.

Диспансерне спостереження при гострій ІТП проводиться протягом 5 років. Протипоказані вакцинації живими вірусними вакцинами, застосування аспірину, нітрофуранів, УВЧ, УФО, не рекомендується зміна клімату, протипоказана інсоляція.

При безперервно рецидивуючому перебігу хронічної ІТП або частих загостреннях з кровотечею зі слизових при рівні тромбоцитів менш $30 \times 10^9/\text{л}$ необхідно вирішувати питання **планової спленектомії**. При цьому клініко-лабораторна ремісія досягається у 70-90 % хворих. Спленектомія – це велика операція, ризик постспленектомічного сепсису перевищує ризик кровотеч. Тому спленектомія повинна проводитися не раніше ніж 12 місяців після встановлення діагнозу з урахуванням всіх обставин перебігу геморагічного синдрому. З метою застереження (профілактики) розвитку менінго- та пневмококового сепсису після спленектомії (тому що селезінка є своєрідним «фільтром» для інкапсульованих бактерій) за 1-1,5 місяці перед операцією рекомендується проведення вакцинації менінго- та пневмококовими вакцинами.

- **Матеріали для самоконтролю:**

- А. Завдання для самоконтролю:**

1. Скласти план обстеження дитини за допомогою скринінгових тестів з метою діагностики стану системи гемостазу.
2. Скласти план обстеження дитини з гемофілією. Провести диференціацію різних форм гемофілії за результатами АКТ(аутокоагуляційного тесту).
3. Призначити замісну терапію при наданні невідкладної допомоги хворим на гемофілію.
4. Визначити поняття тромбоцитопатії. Класифікація.
5. Навести характеристики основних клінічних проявів тромбастенії Гланцмана, хвороби Віллебранда, ІТП.
6. Навести характеристики основних клінічних проявів гемофілії (в залежності від віку).
7. Визначити тактику ведення дітей з тромбоцитопатіями.
8. Призначити лікування хворих на ІТП з урахуванням альтернативної схеми лікування.
9. Визначити схему диспансеризації дітей хворих на ІТП.
10. Призначити невідкладну допомогу при кровотечі хворим на ІТП.
11. Поняття – вазопатії. Етіологія, патогенез, клінічні форми, діагностика. Принципи лікування.

- Б. Тести для самоконтроля:**

1. Мікроциркуляторний тип кровоточивості є характерним для:
 - а) гемофілії
 - б) лейкозу
 - в) апластичної анемії
 - г) ДВЗ-синдрому
 - д) тромбоцитопатії
2. До препаратів, що зменшують агрегацію тромбоцитів відносяться:
 - а) трентал
 - б) дипіридабол
 - в) преднізолон
 - г) стугерон
 - д) продектин (пармідин)
3. Діагноз тромбоцитопатії встановлюється при наявності:
 - а) тромбоцитопенії
 - б) геморагічного синдрому

- в) неповноцінної функції тромбоцитів
- г) змін у мієлограмі
- д) змін у коагулограмі

4. Патогенез тромбастенії Гланцмана пов'язаний з:

- а) мембранними аномаліями тромбоцитів
- б) недостатнім пулом збереження
- в) порушенням реакції вивільнення

5. Які зміни в загальному аналізі крові не характерні для геморагічного васкуліту:

- а) еозінофілія
- б) тромбоцитопенія
- в) нейтрофільний лейкоцитоз
- г) прискорене ШОЕ
- д) гіпертромбоцитоз

Ситуаційна задача

Хворий П., 10 років, поступив у відділення з носовою кровотечею. З анамнезу відомо, що за два тижні до даного захворювання переніс ГРВІ, після чого на різних ділянках тіла, без певної локалізації з'явилися екхімози різноманітної величини і дрібнокрапкова геморагічна висипка. Дільничим лікарем встановлено діагноз: геморагічний васкуліт. При надходженні до відділення стан дитини важкий. При огляді звертає на себе увагу рясний геморагічний синдром у вигляді екхімозів різноманітної величини і давності, на обличчі, шиї та руках петехіальні елементи. В носових ходах тампони, просякнені кров'ю. Периферичні лімфатичні вузли дрібні, рухливі. Серцево-легенева діяльність задовільна. Живіт м'який, безболісний. Печінка, селезінка не пальпуються.

Загальний аналіз крові: Нв – 101г/л, Ер – $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, Тромб. – $12 \cdot 10^9$ /л, Лейк. – $6,4 \cdot 10^9$ /л, п/я – 2%, с – 59%, е – 3%, л – 28%, м – 8%, ШОЕ – 5мм/год.

Мієлограма: кістковий мозок клітинний, бластні клітини – 2%, нейтрофільний паросток – 62%, еозинофільний паросток – 4%, лімфоцити – 5%, еритроїдний паросток – 27%, мегакаріоцити – 1 на 120 мієлокаріоцитів, відшнурування тромбоцитів не порушено.

Загальний аналіз сечі: колір – солом'яно жовтий, питома вага – 1008, білок – немає, епітелій плоский – 2 – 4 в полі зору, лейкоцити – 2 – 4 в полі зору, еритроцити – немає, циліндри – немає, слиз – немає, бактерії – немає.

Завдання.

1. Чи згодні Ви з діагнозом дільничого лікаря? Сформулюйте правильно діагноз.
2. Приведіть класифікацію даного захворювання.
3. Які симптоми і дані лабораторного обстеження виявились важливими для встановлення діагнозу?
4. Які клінічні проби допоможуть Вам у встановленні діагнозу?
5. Призначте лікування даному хворому.

Література

Основна література

3. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія". - Наказ МОЗ України від 30.06.2010 № 647.
4. Свінціцький А.С. Діагностика та лікування захворювань системи крові / А.С.Свінціцький, С.А.Гусєва, С.В.Скрипниченко, І.О.Родіонова. - К.: Медкнига, 2011. – 336 с.

Додаткова література

1. Мари Э. Вуд, Пол А. Банн. Секреты гематологии и онкологии. – М.: Бином, 1997. – 560 с.
2. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Лабораторные тесты у здоровых людей. – М.: Триада-Х, 2004. – 64 с.
3. Курек В.В., Кулагин А. Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. – М.: Мед. литература, 2008. – 960 с.
4. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.: Триада, 2005. – 230 с.
5. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Учебное пособие. – Спб., 1999. – 456 с.
6. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Sixth Edition, 2003. – 1980 с.