

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## **ХВОРОБИ СИСТЕМИ КРОВІ У ДІТЕЙ**

Навчальний посібник для студентів вищих  
медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації

Харків  
ХНМУ  
2012

УДК 616.15.-053.2(07)

ББК 57.33+54.11

X 57                   Рекомендовано  
                             № протоколу

**Автори:**           Г.С.Сенаторова, О.В.Ніколаєва, Н.І.Макєєва, О.О.Ріга,  
                             Т.Б.Іщенко

**Рецензенти:**     д-р мед. наук, проф. Крючко Т.О. (Українська стоматологічна академія)  
                             д-р мед. наук, проф. Дудник В.Н. (Вінницький національний медичний університет)

X 57                   Хвороби системи крові у дітей / Г.С.Сенаторова, О.В.Ніколаєва,  
                             Н.І.Макєєва та ін. – Харків: ХНМУ, 2012. – 132 с.

ISBN

Навчальний посібник призначений для поглибленого вивчення хвороб системи крові у дітей та передбачає засвоєння принципів патогенезу, діагностики, лікування та реабілітації дітей з захворюваннями системи гемопоезу. З цією метою передбачено послідовне методичне вивчення вмінь, навичок за даними нозологіями з урахуванням кінцевої мети фахової підготовки лікарів-педіатрів на основі кваліфікаційних вимог державного стандарту вищої медичної освіти України (2003 р.). Навчальний посібник повністю відповідає вимогам Програми навчання та **Освітній кваліфікаційній характеристиці спеціаліста за спеціальністю 7.110.104 педіатрія та Освітній професійній програмі підготовки спеціаліста за спеціальністю 7.110.104 педіатрія**. Інформація подана з урахуванням сучасних підходів та з урахуванням існуючих протоколів надання медичної допомоги дітям.

У навчальному посібнику наведені матеріали для активного їх засвоєння у вигляді таблиць, алгоритмів, тестових завдань.

Рекомендовано студентам вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації .

УДК 616.15.-053.2(07)

ББК: 57.33+54.11

ISBN

2012

©ХНМУ, 2012

©Колектив           авторів,

# ЗМІСТ

|  |           |
|--|-----------|
| ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....   | 5         |
| ВСТУП.....   | 8         |
| <b>1. АНЕМІЇ У ДІТЕЙ.....</b>  | <b>11</b> |
| 1.1. Етапи і регуляція еритропоезу.....  | 11        |
| 1.2. Класифікація анемії.....  | 12        |
| 1.3. Залізодефіцитні анемії.....   | 13        |
| 1.4. Вітамінодефіцитні анемії.....   | 16        |
| 1.4.1. Анемії, пов'язані з дефіцитом вітаміну В <sub>12</sub> .....                | 17        |
| 1.4.2. Фолієводефіцитні анемії.....  | 17        |
| 1.5. Білководефіцитні анемії.....  | 18        |
| 1.6. Посгеморагічні анемії.....  | 19        |
| 1.7. Лікування дефіцитних анемії.....  | 20        |
| 1.8. Питання для самоконтролю до розділу «Анемії у дітей».....                     | 21        |
| 1.9. Тестові завдання до розділу «Анемії у дітей».....                             | 22        |
| 1.10. Перелік практичних навичок до розділу «Анемії у дітей».....                  | 27        |
| <b>2. ГЕМОРАГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ.....</b>                                    | <b>28</b> |
| 2.1. Основні механізми гемостазу.....  | 28        |
| 2.2. Гемофілія.....  | 33        |
| 2.3. Тромбоцитопенії.....  | 36        |
| 2.3.1. Ідопатична тромбоцитопенічна пурпура.....                                   | 38        |
| 2.4. Тромбоцитопатії.....  | 41        |
| 2.4.1. Спадкові тромбоцитопатії.....   | 43        |
| 2.4.2. Набуті тромбоцитопатії.....   | 44        |
| 2.5. Лікування геморагічних захворювань.....                                       | 46        |
| 2.5.1. Лікування гемофілії.....  | 46        |
| 2.5.2. Лікування тромбоцитопеній та тромбоцитопатій.....                           | 51        |
| 2.6. Питання для самоконтролю до розділу «Геморагічні захворювання у дітей».....   | 55        |
| 2.7. Тестові завдання до розділу «Геморагічні захворювання у дітей».....           | 55        |
| 2.8. Перелік практичних навичок до розділу «Геморагічні захворювання у дітей»..... | 62        |

|   |     |
|---|-----|
| <b>3. ГЕМОБЛАСТОЗИ У ДІТЕЙ</b> .....  | 62  |
| 3.1. Лейкемії у дітей.....  | 62  |
| 3.1.1. Етіологія і патогенез .....  | 62  |
| 3.1.2. Класифікація гострих лейкемій.....                                     | 66  |
| 3.1.3. Клініка гострих лейкемій.....  | 68  |
| 3.1.4. Діагностика гострих лейкемій .....                                     | 70  |
| 3.2. Лімфогранулематоз у дітей.....   | 74  |
| 3.2.1. Етіологія і патогенез .....  | 75  |
| 3.2.2. Класифікація лімфогранулематозу.....                                   | 77  |
| 3.2.3. Клініка лімфогранулематозу.....  | 79  |
| 3.2.4. Діагностика та диференційна діагностика<br>лімфогранулематозу.....     | 81  |
| 3.3. Неходжкінські лімфоми .....  | 84  |
| 3.3.1. Класифікація неходжкінських лімфом.....                                | 84  |
| 3.3.2. Клініка неходжкінських лімфом.....                                     | 85  |
| 3.3.3. Діагностика та диференційна діагностика<br>неходжкінських лімфом ..... | 88  |
| 3.4. Лікування гемобластозів .....  | 89  |
| 3.4.1. Лікування гострої лейкемії .....                                       | 89  |
| 3.4.2. Лікування лімфогранулематозу .....                                     | 96  |
| 3.4.3. Лікування неходжкінських лімфом .....                                  | 97  |
| 3.5. Ускладнення гемобластозів.....   | 98  |
| 3.6. Питання для самоконтролю до розділу<br>«Гемобластози у дітей».....       | 104 |
| 3.7. Тестові завдання до розділу «Гемобластози у дітей».....                  | 104 |
| 3.8. Перелік практичних навичок до розділу<br>«Гемобластози у дітей».....     | 111 |
| 3.9. Еталони відповідей до тестових завдань.....                              | 112 |
| ДОДАТКИ 1-7 .....   | 113 |
| СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....  | 123 |
| ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК.....  | 129 |

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АА – апластична анемія
- АГП - антигемофільні препарати
- АІГА – аутоімунні гемолітичні анемії
- АКТ - аутокоагуляційний тест
- АКК - амінокапронова кислота
- АЛК – 5-амінолевуленова кислота
- АПТЧ – активований парціальний тромбoplastиновий час
- АС – анемічний синдром
- АТ – артеріальний тиск
- апоТФ – апотрансферин
- БД – білководефіцитна анемія
- В1ГР – група високого ризику 1
- В2ГР – група високого ризику
- В<sub>12</sub>ДА – В 12-дефіцитна анемія
- ГА – гемолітична анемія
- ГЛЛ – гостра лімфобластна анемія
- ГМЛ – гостра мієлобластна лейкемія
- ГНН - гострий гломерулонефрит
- ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
- ГУС - гемолітико-уремічний синдром
- ДВЗ - синдром дисемінованого внутрішньо
- ЗДА – залізодефіцитна анемія
- ЗЗС – загальна залізосполучна здатність сироватки
- ІТП - ідіопатично-тромбоцитопенічна пурпура
- ІЛ – інтерлейкін
- ІК - імунні комплекси
- Іл5 – інтерлейкін 5
- КЛБ - кислотно-лужний баланс
- КЛС - кислотно-лужний склад

КНТЗ – коефіцієнт насичення трансферину залізом  
КП – кольоровий показник  
КТ – комп'ютерна томографія  
ЛВ – лімфатичні вузли  
ЛГМ - лімфогранулематоз  
ЛЗЗС – латентна залізосполучна здатність сироватки  
ЛДЗ – латентний дефіцит заліза  
НХЛ – неходжкінські лімфоми  
НвА – гликований гемоглобін  
НвF – фетальний гемоглобін  
ОЦК – об'єм циркулюючої крові  
ПОЛ – перекісне окислення ліпідів  
ПБГ – порфобіліноген  
ПТ – променева терапія  
ПСК – поліпотентна стовбурова клітина  
РЕС - ретикуло-ендотеліальна система  
СтГР - група стандартного ризику  
СЗ – сироваткове залізо  
СЗП – свіжезаморожена плазма  
СМФ - система мононуклеарних фагоцитів  
СЧВ - системний червоний вовчак  
СФ – сироватковий ферритин  
ТК – тромбоконтрат  
ТКМ – трансплантація кісткового мозку  
Тр - тромбоцити  
ТСГК – трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин  
ТФ – трансферин  
ТФ-Р – рецептор трансферину  
ФДА – фолієводефіцитна анемія

WF - фактор Віллібранта

ЦВТ – центральний венозний тиск

ЦНС – центральна нервова система

ЧСС – частота серцевих скорочень

ХНН - хронічна ниркова недостатність

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

ШВЛ - штучна вентиляція легень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

## ВСТУП

Фізіологія гемопоезу дуже важлива для розуміння патологічних станів, які виникають у дітей, починаючи з періоду новонародженості. У нашій країні поширеність дефіциту заліза становить від 17,5% у школярів до 76% у дітей раннього віку. Крім дефіцитних анемій, які найчастіше діагностуються у дітей, не викликає сумніву важливість діагностики та невідкладної допомоги при захворюваннях крові. Не менш важливим в підготовці лікаря займає діагностика онкопатології кровотворної системи. Хоча хвороби системи крові в цілому не займають в дитячому віці перше місце за показниками розповсюдженості і захворюваності, деякі з них вносять суттєвий вклад в летальність і інвалідізацію дітей. Крім того, гематологічні синдроми, такі як анемічний, геморагічний, входять до структури клінічної картини багатьох соматичних нозологічних форм. Усе вищезазначене можна вважати обґрунтуванням необхідності поглибленого вивчення хвороб системи крові для майбутніх лікарів різних фахів. Протягом останніх трьох років інформація стосовно цієї проблеми у виданнях була освітлена лише окремими підрозділами або включала у себе лише загальні відомості, перераховані у тезовому порядку. Враховуючи використання кредитно-модульної системи навчання студентів, навчальний посібник містить у додатках дуже широку інформацію у вигляді таблиць, що поліпшує засвоєння знань студентами, а також тестові завдання з еталонами відповідей для контролю та самоконтролю знань з даної проблеми.

Вивчення хвороб системи крові у дітей передбачає засвоєння принципів патогенезу, діагностики, лікування та реабілітації дітей. З цією метою передбачається послідовне методичне вивчення вмінь, навичок за даними нозологіями з урахуванням кінцевої мети фахової підготовки лікарів-педіатрів на основі кваліфікаційних вимог державного стандарту вищої медичної освіти України (2003 р.).

Згідно з **Освітньою кваліфікаційною характеристикою спеціаліста за спеціальністю 7.110.104 педіатрія** студент має:



1. Визначати попередній клінічний діагноз захворювання (*ПФ.Д.01.ПР.Р.01.01 – 51, ПФ.Д.01.ПР.Р.02.01 – 275, ПФ.С.01.ПР.Р.03.01 – 275, ПФ.Д.01.ПР.Р.04.01 – 275, ПФ.Д.01.ПР.Р.05.01 – 275*).
2. Діагностувати невідкладні стани (*ПФ.Е.02..ПР.Р06.01-25*).
3. Збирати інформацію про пацієнта (*З.ПФ.С.01.ПР.Р.01*).
4. Оцінювати результати лабораторних та інструментальних досліджень (*З.ПФ.Д.02.ЗР.Р.09.01-53*).
5. Визначати принципи лікування захворювання (*З.ПФ.С.04.ПР.Р.11.01-275*).
6. Визначати необхідні дієти при лікуванні захворювань (*З.ПФ.С.06.ПР.Р.13.01-275*).
7. Визначати тактику ведення контингенту осіб, що підлягають диспансерному нагляду (*З.ПФ.С.07.П.Р.0.14, З.ПФ.С.07.П.Р.0.15, З.ПФ.С.07.П.Р.0.16*).

Вивчення теми має чіткий практично орієнтований характер та передбачає засвоєння студентами умінь і навичок лікувальної роботи стосовно питань клінічних аспектів еритропоезу діагностики, диференційної діагностики, лікування, реабілітації та профілактики порушень. Кінцеві цілі вивчення проблем еритропоезу у дітей передбачають обов'язкове досягнення мети фахової підготовки на основі **Освітньої професійної програми підготовки спеціаліста за спеціальністю 7.110.104 педіатрія**, згідно якої студент повинен вміти: 1. Аналізувати та робити висновки щодо етіології, патогенезу функціональних порушень органів та систем / ПП.107. 2. Трактувати основні поняття загальної нозології / ПП 271 3. Планувати обстеження хворої дитини та інтегрувати отримані результати при найбільш поширених захворюваннях у дітей різного віку ті підлітків / ПП 234. 4. Інтерпретувати особливості фізіологічного стану та розвитку патологічних процесів на основі лабораторних досліджень / ПП 032. 5. Діагностувати невідкладні стани і надавати допомогу на до госпітального етапі / ПП.075. 6. Скласти план диспансеризації хворих / ПП.097. 7. Проводити опитування і фізикальне обстеження дитини та аналізувати їх результати у клініці дитячих хвороб / ПП.274. 8. Оцінювати загальний стан дитини, її фізичний, нервово-психічний і статевий розвиток і шкіль-

ну зрілість / ПП. 225. 9. Планувати та проводити раціональне харчування, профілактичні заходи виникнення захворювань серед дітей різного віку / ПП.236.

# 1. АНЕМІЇ У ДІТЕЙ

## 1.1. ЕТАПИ І РЕГУЛЯЦІЯ ГЕМОПОЕЗУ

Кровотворення у внутрішньоутробному періоді починається з перших тижнів розвитку. На другому тижні у ембріона еритроцити продукуються жовтковим мішком, з 12–16-го тижня – печінкою, селезінкою, з 20-го тижня – кістковим мозком. Зріла клітина еритропоезу – еритроцит – є унікальною у багатьох відношеннях: вона не має ядра і відрізняється низьким рівнем обміну речовин, що обумовлює можливість її існування протягом тривалого часу. Основну масу еритроцита (95-98 %) складає гемоглобін, до складу якого входять гем і глобін. Гем включає залізо і протопорфірин ІХ, що має 4 пірольних кільця.

При народженні у доношеної дитини визначається високий вміст гемоглобіну, що в умовах підвищеного, порівняно з внутрішньоутробним споживанням кисню, є надмірним. Переважає фетальний гемоглобін, який має вищу спорідненість до кисню і повільнішу віддачу кисню тканинам, ніж гемоглобін дорослих.

У механізмах регуляції кровотворення та диференціювання беруть участь стромальні ростові чинники, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий чинник, еритропоетин, тромбопоетин, ІЛ-5, макрофагальний стимулюючий чинник. На еритропоез також впливають системні гормони гіпофіза, щитоподібної залози, надниркових залоз.

Таким чином, регуляція еритропоезу здійснюється за участю практично всіх регулюючих систем: нервової, імунної, ендокринної, які можуть як стимулювати його так і пригнічувати. Крім того еритропоез здійснюється за участю вітамінів: рибофлавіну (В<sub>2</sub>), ціанокобаламіну (В<sub>12</sub>), піридоксину (В<sub>6</sub>), фолієвої та аскорбінової кислот.

## 1.2. КЛАСИФІКАЦІЯ АНЕМІЙ

Існують класифікації анемії за причинами виникнення (табл. 1.1), ступенем важкості (табл. 1.2), кольоровим показником (табл. 1.3) та за ступенем регенерації кісткового мозку (табл. 1.4).

Таблиця 1.1

Класифікація анемії за причиною виникнення

| Вид анемії                                  | Патологічні стани  |
|---|--|
| Анемії внаслідок крововтрат                 | Постгеморагічні – гостра та хронічна крововтрата   |
| Анемії внаслідок порушення кровотворення    | Дефіцитні (вітаміно-, білково-, залізодефіцитні), гіпопластичні та апластичні  |
| Анемії внаслідок надмірного кроворуйнування | Гемолітичні – спадкові (гемоглобінопатії, ферментопатії, мембранопатії) та набуті (аутоімунні, герероімунні, трансімунні, ізоімунні) |

Таблиця 1.2

Класифікація анемії за ступенем тяжкості

| Ступінь тяжкості   | Кількість гемоглобіну                                       | Кількість еритроцитів   |
|--------------------|---|-------------------------|
| Легкий             | 91-110 г/л (діти до 6 років)<br>91-120 г/л (діти > 6 років) | $3-3,5 \cdot 10^{12}/л$ |
| Середньої важкості | 71-90 г/л   | $2,5-3 \cdot 10^{12}/л$ |
| Тяжкий             | < 70г/л   | < $2,5 \cdot 10^{12}/л$ |

Таблиця 1.3

Класифікація анемії за кольоровим показником

| Вид анемії  | Кольоровий показник | Патологічні стани   |
|-------------|---------------------|---|
| Нормохромні | 0,85–1,05           | Гострі постгеморагічні, гемолітичні, гіпопластичні анемії               |
| Гіпохромні  | < 0,85              | Залізодефіцитна, хронічна постгеморагічна, сидеробластна, таласемія     |
| Гіперхромні | > 1,05              | $V_{12}$ – дефіцитна, фолієводефіцитна, підгостра і хронічна апластична |

Таблиця 1.4

Класифікація анемії залежно від рівня ретикулоцитів у периферичній крові

| Вид анемії         | Рівень ретикулоцитів | Патологічні стани                                    |
|--------------------|----------------------|--|
| Норморегенераторна | 6-12%                | Дефіцитні стани та порушення продукції еритропоетину |
| Гіперрегенераторна | > 12%                | Гемоліз, гостра крововтрата                          |
| Гіпорегенераторна  | 0-6%                 | Гіпо- та апластичні анемії                           |

**Постгеморагічні анемії** розвиваються в результаті втрати значної кількості крові в зовнішнє середовище або в порожнину тіла.

**Дефіцитні анемії** виникають унаслідок недостатнього надходження в організм дитини речовин, необхідних для утворення гемоглобіну;

Під **апластичною** і **гінопластичною анемією** розуміють стан, при якому відбувається зменшення кількості всіх клітин крові (панцитопенія) через зниження активності кровотворення в кістковому мозку. Вони можуть бути як спадкові так і набуті, та по ступеню пошкодження кісткового мозку можуть бути з ураженням одного еритроцитарного паростка кровотворення (парціальна красно клітинна аплазія), та з ураженням трьох паростків (лімфоїдного, мієлоїдного, та мегакаріоцитарного).

Основною ознакою **гемолітичних анемії** є підвищений розпад (гемоліз) еритроцитів та скорочення тривалості їх життя. Усі гемолітичні анемії поділяються на дві великі групи: **спадкові і набуті**. Спадкові гемолітичні анемії є наслідком різних генетичних дефектів в еритроцитах, які стають функціонально неповноцінними і нестійкими. Набуті гемолітичні анемії пов'язані з дією різних чинників, які сприяють руйнуванню еритроцитів.

### **1.3. ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІ АНЕМІЇ**

#### ***Поширеність залізодефіцитних станів***

Анемії широко поширені в дитячій популяції. Серед усіх анемії в дитячому віці найчастіше зустрічається залізодефіцитна форма. У самій назві – залізодефіцитна анемія (ЗДА) – визначена основна патогенетична причина захворювання – нестача в організмі заліза. За даними ВООЗ (1998) дефіцит заліза, різного ступеня вираженості, є у 30% населення планети. Особливо ця проблема актуальна для країн, що розвиваються, де у половини дітей раннього віку спостерігається ЗДА. У нашій країні поширеність дефіциту заліза (латентні і маніфестні клінічні форми) становить від 76% у дітей раннього віку до 17,5% у школярів. Досить високу поширеність даної патології можна

пояснити тим, що, потрапляючи в організм у відносно великих кількостях і маючи окислювальну токсичність, залізо дуже погано всмоктується. Відбувається це завдяки еволюційно виробленим механізмам активної участі залізо-зв'язуючих білків, які ізолюють іони заліза від внутрішнього середовища організму і забезпечують оптимальні умови його цілеспрямованого використання. Одночасно ці самі механізми сприяють розвитку дефіциту заліза.

### ***Кругообіг заліза в організмі***

Залізо, що надійшло в організм, усмоктується в тонкій кишці. Необхідною умовою всмоктування заліза є наявність його двовалентної форми ( $\text{Fe}^{2+}$ ) або перехід його з тривалентної в  $\text{Fe}^{2+}$ . Залізо у  $\text{Fe}^{2+}$  зв'язується з  $\text{CD71}^+$ -рецептором трансферину на поверхні мікрворсинок ентероцитів інтерстиція слизової оболонки. Шляхом ендоцитозу комплексу  $\text{Fe}^{2+}$  і  $\text{CD71}^+$ -рецептора трансферину частина заліза може затримуватися в епітеліальних клітинах слизової оболонки тонкого кишечника в сполученні з феритином (надалі воно разом із епітелієм, що злущується, видаляється з організму). При цьому велика частина заліза надходить у кров і з'єднується там з білком мобіліферином, потім передається трансферину (ТФ), який здійснює транспорт заліза по організму. Зазвичай ТФ (мається на увазі весь циркулюючий пул ТФ) насичений залізом лише на третину. ТФ переносить залізо зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) до еритрокаріоцитів кісткового мозку, у клітинні залізовмісні ферментативні системи і в тканинні депо. Також ТФ здійснює зворотний транспорт заліза в кістковий мозок з тканинних депо і з макрофагів, де відбувається реутилізація заліза з еритроцитів, що природно руйнуються. Залізо, доставлене ТФ в кістковий мозок, надходить у мітохондрії нормобластів, де відбувається взаємодія заліза з протопорфірином з утворенням гема.

Депонування заліза здійснюється **феритином** (особливо інтенсивно відкладається в печінці і м'язах) і **гемосидерином** (макрофаги кісткового мозку і паренхіматозні органи – селезінка, печінка). Гемосидерин на відміну від феритину не розчинний у воді, швидкість утилізації заліза з гемосидерину значно нижча.

У **природних** умовах залізо виділяється з калом, сечею, потом, а також втрачається з волоссям і нігтями. Фізіологічні втрати заліза у дітей становлять 0,1-0,3 мг/на добу.

**Основні причини розвитку дефіциту заліза у дітей:**

1. Підвищена потреба організму в залізі.
2. Недостатнє надходження заліза з їжею.
3. Вживання продуктів, які гальмують абсорбцію заліза.
4. Втрати заліза, що перевищують фізіологічні.
5. Захворювання шлунково-кишкового тракту (синдром порушеного кишкового всмоктування).
6. Дефіцит запасів заліза при народженні.
7. Анатомічні природжені аномалії (дивертикул Меккеля, поліпоз кишечника).

**Діагностичні критерії залізодефіцитних анемії**

Діагностика ЗДА здійснюється за клінічними і лабораторними критеріями.

**Клінічні критерії**

Провідними клінічними синдромами ЗДА є анемічний і сидеропенічний. Їх прояви представлені у табл. 1.5.

Таблиця 1.5

| Основні клінічні синдроми ЗДА |   |
|-------------------------------|---|
| Синдром                       | Прояви  |
| Анемічний                     | Блідість шкіри і слизових оболонок, тахікардія, анемічний систолічний шум, загальні астено-невротичні порушення |
| Сидеропенічний                | Епітеліальні зміни (трофічні порушення шкіри, нігтів, волосся, слизових оболонок)                               |

**Лабораторні критерії**

- Гемограма - зниження рівня гемоглобіну, гіпохромія, анізоцитоз.
- Сироваткове залізо (СЗ) < 10,0 мкм/л.
- Загальна залізосполучна здатність сироватки (ЗЗЗС) > 60 мкмоль/л.
- Латентна залізосполучна здатність сироватки (ЛЗЗС) > 50 мкмоль/л.
- Сироватковий феритин (СФ) < 15 мкг/л.

## Диференціальна діагностика гіпохромних анемії

Ураховуючи гіпохромний характер ЗДА, диференціальний діагноз проводиться насамперед з іншими гіпохромними анеміями, включаючи сидероахрестичні, залізоперерозподільні і деякі види гемолітичних анемії (таласемія) (табл. 1.6).

Таблиця 1.6

### Основні диференціально-діагностичні ознаки гіпохромних анемії

| Показники                             | ЗДА           | Сідероахрестичні анемії | Таласемії        | Залізоперерозподільні анемії |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------|------------------|------------------------------|
| Сироваткове залізо                    | ↓             | ↑, N (зрідка)           | ↑, N             | N, ↓                         |
| ЗЗЗС                                  | ↑             | ↓, N                    | ↓                | N, ↓                         |
| Сироватковий ферритин                 | ↓             | ↑, N                    | ↑                | ↑                            |
| Кількість ретикулоцитів               | N             | N, ↑                    | ↑                | N, ↑                         |
| Мішенеподібність еритроцитів          | Можлива       | Можлива                 | Часто виражена   | Можлива                      |
| Базофільна пунктуація еритроцитів     | Не характерно | Характерно              | Характерно       | Не характерно                |
| Вміст протопорфірину в еритроцитах    | ↑             | ↑, ↓*                   | ↑, N             | ↑, N                         |
| Кількість сидеробластів і сидероцитів | ↓             | ↑                       | ↑                | ↑                            |
| Непрямий білірубін                    | N             | N                       | ↑                | N                            |
| Проба з дисфєралом                    | «-»           | «+»                     | «+»              | «+»                          |
| Ознаки гіпосидерозу                   | Характерно    | Не характерно           | Не характерно    | Не характерно                |
| Ефект від препаратів заліза           | Характерно    | Не характерно **        | Не характерно ** | Не характерно                |

Примітки: 1. ↑ - вище за норму, N – норма, ↓ - нижче за норму.

2. \* - при спадкових формах вміст протопорфірину в еритроцитах знижений, а для свинцевої інтоксикації характерне підвищення вмісту протопорфірину.

3. \*\* - препарати заліза категорично протипоказані.

## 1.4. ВІТАМІНОДЕФІЦІТНІ АНЕМІЇ

Набуті вітамінодефіцитні та залізодефіцитні анемії спостерігаються частіше у недоношених дітей, при порушеному кишковому всмоктуванні, неправильному вигодовуванні. Спадкова фолієводефіцитна анемія виявляється зазвичай на першому році життя, а спадкова В<sub>12</sub>-дефіцитна – у віці близько 2



років. Вони нерідко супроводжуються затримкою фізичного і психомоторного розвитку дитини.

#### 1.4.1. Анемії, пов'язані з дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>

##### *Етіологія, патогенез*

Ідіопатична форма В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії (перніціозна анемія) розвивається в результаті недостатнього надходження в організм екзогенного ціанокобаламіну (вітаміну В<sub>12</sub>). Патогенез дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> частіше пов'язаний з порушенням вироблення глікопротеїну, що з'єднується з харчовим вітаміном В<sub>12</sub> і забезпечує його всмоктування (внутрішній чинник).

##### *Критерії діагностики*

Клінічні та лабораторні критерії діагностики анемії пов'язаної з дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub> представлені у табл. 1.7 та 1.8.

Таблиця 1.7

Клінічні критерії В<sub>12</sub>-дефіцитних анемії

| Клінічні синдроми         | Прояви   |
|---------------------------|--|
| Анемічний синдром         | Загально-анемічна симптоматика   |
| Ураження ШКТ              | Диспепсичні прояви, афтозний стоматит, «лакований язик», виразки шлунка та ДПК |
| Гепатолієнальний синдром  | Помірне збільшення печінки та селезінки  |
| Жовтяниця                 | Жовтушність шкіри, субектеричність склер                                       |
| Неврологічна симптоматика | Парестезії, фунікулярний мієлоз, поліневрит                                    |

Таблиця 1.8

Лабораторні критерії В<sub>12</sub>-дефіцитних анемії

| Показники периферичної крові  | Біохімічні критерії   | Мієлограма  |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Макроцитоз</li> <li>▪ Тільця жолі</li> <li>▪ Кільця кебота</li> <li>▪ КП підвищений</li> <li>▪ Ретикулоцити знижені або у межах норми</li> </ul> | Гіпербілірубінемія за рахунок непрямого в наслідок внутрішньокісткового руйнування еритрокаріоцитів | Підвищений рівень мієлокаріоцитів, мегалобластний тип кровотворення |

#### 1.4.2. Фолієводефіцитні анемії (ФДА)

ФДА виникають при дефіциті фолієвої кислоти. Основні прояви її схожі з клінікою В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії. Порушення всмоктування фолієвої кислоти можуть спостерігатися у недоношених дітей, особливо при вигодову-

ванні їх козиним молоком, тривалому прийомі протисудомних препаратів фенобарбіталу, дифеніну.

### **Критерії діагностики**

Клінічні і лабораторні діагностичні критерії ФДА представлені у таблицях 1.9 та 1.10.

Таблиця 1.9

| Клінічні критерії ФДА    |   |
|--------------------------|---|
| Клінічні синдроми        | Прояви  |
| Анемічний синдром        | Загально-анемічна симптоматика                |
| Ураження ШКТ             | Диспепсичні прояви, діарея                    |
| Гепатолієнальний синдром | Помірне збільшення печінки, рідше – селезінки |

Таблиця 1.10

| Лабораторні критерії ФДА   |                                  |                                  |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Показники периферичної крові   | Біохімічні критерії              | Мієлограма                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Анемія</li> <li>▪ Анізоцитоз</li> <li>▪ Пойкілоцитоз</li> <li>▪ КП підвищений</li> <li>▪ Ретикулоцити знижені або у межах норми.</li> <li>▪ Лейкопенія</li> </ul> | Зниження фолатів сироватки крові | Мегалобластний тип кровотворення |

## **1.5. БІЛКОВОДЕФІЦИТНІ АНЕМІЇ**

В сучасних умовах білководефіцитні (БДА) анемії зустрічаються лише при квашіоркорі (білково-калорійному голодуванні), що є найбільш характерним для мешканців країн Африки. Патогенез БДА пов'язаний зі зменшенням продукції нирками еритропоетинів з послідовним пригніченням еритропоезу. Дефіцит білка впливає на активність ферментів, що призводить до зниження всмоктування заліза та вітамінів. БДА маніфестує як залізо-, В<sub>12</sub>-, фолієводефіцитні анемії.

### **Критерії діагностики БДА**

Клінічні та лабораторні діагностичні критерії БДА представлені у табл. 1.11-1.12.

Клінічні критерії БДА

| Клінічні синдроми        | Прояви  |
|--------------------------|---|
| Анемічний синдром        | Сухість шкіри, кератомалаяція, загально-анемічна симптоматика |
| Інфекційний індекс       | Часті ГРВІ  |
| Ураження ШКТ             | Анорексія, діарея   |
| Зміни психіки            | Сонливість, апатія, загальмованість                           |
| Гепатолієнальний синдром | Збільшення печінки, рідше селезінки                           |
| Набряковий синдром       | Набряки кінцівок, внутрішніх органів                          |

Таблиця 1.12

Лабораторні критерії БДА

| Показники периферичної крові  | Біохімічні критерії | Мієлограма                       |
|---|---------------------|----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Зниження Нв і кількості еритроцитів</li> <li>▪ Нормоцитарна анемія</li> <li>▪ КП знижений</li> <li>▪ Лімфоцитопенія</li> <li>▪ Ретикулоцити у межах норми</li> </ul> | Гіпопротеїнемія     | Мегалобластний тип кровотворення |

## 1.6. ПОСТГЕМОРАГІЧНІ АНЕМІЇ

Постгеморагічні анемії розвиваються в результаті втрати значної кількості крові в зовнішнє середовище або в порожнини тіла. Провідною патогенетичною ланкою даних анемій є зменшення ОЦК, що веде до гіпоксії, зрушень кислотно-основного балансу, дисбалансу іонів у клітинах і поза ними. Залежно від швидкості крововтрати відокремлюють гостру і хронічну постгеморагічні анемії.

### *Критерії діагностики гострих та хронічних постгеморагічних анемій*

Клінічні та лабораторні критерії діагностики постгеморагічних анемій представлені в табл. 1.13.

Таблиця 1.13

Діагностичні критерії постгеморагічних анемій

| Характеристика     | Гострі                              | Хронічні   |
|--------------------|-------------------------------------|--|
| Причина розвитку   | Масивна крововтрата за короткий час | Тривалі кровотечі внаслідок розладів гемостазу, соматичної патології |
| Клінічні прояви    | Колапс, шок                         | Загально-анемічний синдром   |
| Лабораторні ознаки | Зниження Нв і КП, ретикулоцитоз     | Зниження Нв і КП, нормальний рівень ретикулоцитів                    |

Загальний план обстеження хворих для діагностики анемії, поетапний діагностичний пошук при анемічному синдромі, загальна диференціальна діагностика анемії за клінічними та лабораторними показниками та приклади формулювання діагнозу представлені у додатках 1, 2 і 3.

## 1.7. ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТНИХ АНЕМІЙ

Лікування дефіцитних анемії полягає в усуненні причин захворювання, нормалізації харчування і режиму, призначенні відповідних препаратів. Рациональна терапія починається з дієти, особливо у дітей раннього віку.

### Принципи лікування ЗДА

- Рациональне харчування згідно з віком (пропаганда грудного вигодовування, своєчасне введення прикормів, дієта з включенням м'ясних, овочевих блюд, та фруктів згідно з віковими потребами. **ЗДА-I ст. лікується тільки дієтотерапією**).
- При ЗДА II-III ступеню неможливо покрити дефіцит заліза тільки за допомогою дієтотерапії без препаратів заліза, тому призначається феротерапія в загальній дозі 5мг/кг/добу.
- Терапія ЗДА повинна проводитись переважно пероральними препаратами заліза з метою адекватного насичення залізом органів-депо; парентеральні препарати застосовуються у випадках патології ШКТ. З метою точності дозування перевагу слід надавати пероральним рідким формам препаратів заліза.
- Терапія ЗДА не повинна припинятися після нормалізації рівня гемоглобіну; загальна тривалість курсу зазвичай складає 6 місяців. Розрахунок загальної курсової дози проводиться за формулою:

$$\text{Fe (мг)} = P \cdot (78 - 0,35 \cdot \text{Hb}),$$

де P – вага пацієнта (кг), Hb – показник гемоглобіну (г/л) у пацієнта

- Гемотрансфузії проводяться тільки за життєвими показниками (анемічна кома,  $\text{Hb} \leq 70$  г/л). Препарат вибору для гемо трансфузій – еритроцитарна маса.

## **Лікування вітаміно- та білководефіцитних станів**

За рахунок переважання в педіатричній практиці аліментарного генезу анемії, більшість їх має сполучений генез з розвитком дефіциту білків, вітамінів, заліза та фолатів. У цих випадках терапія спрямована на раціональне вигодовування зі збільшенням білків, заліза, вітамінів та фолатів.

## **Лікування постгеморагічних станів**

- Лікування починають із припинення кровотечі.
- Швидке зниження вмісту гемоглобіну нижче за 70 г/л, гематокриту нижче за 25%, білків плазми нижче за 50 г/л є підставою для трансфузійної терапії. Для гемотрансфузії використовують еритроцитарну масу та свіжезаморожену плазму (СЗП).
- Невеликі крововтрати компенсують введенням сольових розчинів, альбуміну.
- Хронічні постгеморагічні анемії лікують за загальними принципами дефіцитних анемії.

## **ПРОГНОЗ**

Для життя – сприятливий.

Для одужання – сприятливий, за умов дотримання принципів диспансерного спостереження.

## **1.8. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ до розділу «АНЕМІЇ У ДІТЕЙ»**

1. Визначення поняття анемії. Класифікація анемії у дітей.
2. Етапи ембріонального кровотворення.
3. Механізми регуляції еритропоезу.
4. Залізодефіцитні анемії у дітей. Причини виникнення.
5. Основні клінічні прояви, етапи діагностики.
6. Диференціальна діагностика гіпохромних анемії.

7. Дефіцитні анемії у дітей ( $V_{12}$ , фолієво-, білководефіцитні). Причини виникнення.
8. Основні клінічні прояви, лабораторна діагностика.
9. Диференціальна діагностика дефіцитних анемії.
10. Визначення гострих та хронічних постгеморагічних анемії у дітей.
11. Патогенез, діагностика постгеморагічних станів.
12. Лікування та профілактика дефіцитних анемії у дітей.
13. Невідкладна допомога при кровотечах.

### 1.9. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ до розділу «АНЕМІЇ У ДІТЕЙ»

**№1.** Хлопчик 9 років госпіталізований із скаргами на підвищену втомлюваність, зниження апетиту, іктеричність склер, біль у животі. У періоді новонародженості була затяжна кон'югаційна жовтяниця. Фізичний розвиток нормальний. Об'єктивно: стан середньої тяжкості, шкіра бліда, слизові оболонки і склери іктеричні. Печінка +2 см, незначно болюча при пальпації. Випорожнення і сечовиділення в нормі. Гемограма: Ер –  $3,8 \times 10^{12}/л$ , Hb - 116 г/л, Лейк. –  $7,5 \times 10^9/л$ , ШОЕ – 10 мм/год., Білірубін: пр. – 10 мкмоль/л, непр. – 39 мкмоль/л. АсАТ- 0,48 ммоль/год·л, АлАТ – 0,72 ммоль/год·л. У крові матері: білірубін пр. – 15 мкмоль/л, непр. – 28 мкмоль/л. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Хронічний вірусний гепатит
- Б. Синдром Жильбера
- С. Дискінезія жовчовивідних шляхів
- Д. Гемолітична анемія
- Е. Синдром Криглера – Найяра

**№2.** Вкажіть вміст фетального гемоглобіну у дитини при народженні (у % від загального гемоглобіну):

- А. 90
- Б. 70
- С. 50
- Д. 40
- Е. 30

**№3.** У дівчинки 7 років протягом останніх 3-х місяців зростають лихоманка, слабкість, геморагічний синдром (екхімози на шкірі, кровотечі з носу). Лімфатичні вузли, печінка та селезінка не збільшені. Гемограма: Hb - 55г/л, Ер -  $1,6 \times 10^{12}/л$ , КП-1,0, Л- $1,7 \times 10^9/л$ , п/я нейтр. -1%, с/я нейтр. -28%, еоз. -1%,

лімф.-6%, моноц. -5%, тромб. -  $33 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 65 мм/год. Вкажіть імовірний діагноз?

- А. Гострий лейкоз
- Б. Залізодефіцитна анемія
- С. Гемолітична анемія
- Д. Апластична анемія
- Е.  $\text{V}_{12}$ -дефіцитна анемія

**№4.** Мати 6-місячної дівчинки скаржиться на підвищення температури до  $37,2^\circ\text{C}$ , поганий апетит, блідість та пожовтіння шкіри. Дитина від I вагітності і пологів, група крові матері В(III) Rh(+), дитини 0(1) Rh(+). Мати здорова, у батька – ретикулоцитоз. Об'єктивно: стан тяжкий, неспокійна, виражена блідість, жовтяниця. Живіт збільшений в об'ємі, печінка на 3 см, селезінка на 4 см виступають з-під краю реберної дуги. Сеча насичена, випорожнення не змінені. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Гемолітична хвороба новонароджених
- Б. Вроджена гемолітична анемія
- С. Вроджений гепатит
- Д. Гострий лейкоз
- Е. Жовтяниця Луцея

**№5.** Мати 4-річного хлопчика скаржиться на різке зниження апетиту, загальну слабкість, блідість шкіри. Вважається хворим з перших місяців життя. Об-но: відстає у фізичному розвитку, різка блідість шкіри, відзначається гіпертелоризм. Блондин. Периферичні лімфовузли дрібні, печінка і селезінка не збільшені. Гемограма: Ер  $-1,6 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв-46г/л, КП- 0,9, ретикулоцити - 1%, тр.  $-200 \times 10^9/\text{л}$ , Л- $7,510^9/\text{л}$ , ШОЕ-20 мм/год. Мієлограма: різке пригнічення еритроїдного паростка. Білірубін - 18,4 мкмоль/л за рахунок непрямой фракції. Діагноз?

- А. Залізодефіцитна анемія
- Б. Набута гіпопластична анемія
- С. Вроджена апластична анемія Фанконі
- Д. Гемолітична анемія
- Е. Вроджена гіпопластична анемія Даймонда – Блекфена

**№6.** На обстеженні у дитячому відділенні знаходиться дівчинка 10 місяців, мати якої скаржиться на поганий апетит, виражену блідість шкіри, збільшений живіт. У період новонародженості дитина лікувалась у неонатальному стаціонарі з приводу жовтяниці та анемії. Об'єктивно: шкіра бліда із жовтізним відтінком, зубів немає, живіт збільшений, печінка +3 см, селезінка +1 см. Гемограма: Нв - 92 г/л, Ер -  $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$ , КП - 0,9, мікрофероцитоз, ретикулоцитоз - до 26%. Загальний білірубін сироватки - 37 мкмоль/л, непрямий - 28 мкмоль/л. Який тип анемії наявний у дитини?

- А.  $\text{V}_{12}$ -дефіцитна анемія
- Б. Залізодефіцитна анемія

- С. Гемолітична анемія
- Д. Білководефіцитна анемія
- Е. Спадковий еліптоцитоз

**№7.** Вкажіть вік дитини (у тижнях внутрішньоутробного розвитку), коли починається кістково-мозкове кровотворення:

- А. 12
- Б. 15
- С. 20
- Д. 28
- Е. 32

**№8.** Хлопчик 2-ох років госпіталізований до дитячого відділення зі скаргами на зниження апетиту, блідість шкіри. У раціоні переважають молочні та борошняні продукти. Гемограма: Ер -  $1,7 \times 10^{12}/л$ , НЬ - 62 г/л, Л -  $4,8 \times 10^9/л$ , еоз. - 6%, с/я нейтр. - 42 %, лімф. - 48 %, моноц. - 4%, ШОЕ - 19 мм/год. Сироваткове залізо - 5 мкмоль/л. З якого препарату найдоцільніше розпочати лікування дитини?

- А. Вітамін В<sub>12</sub>
- В. Лактат заліза
- С. Вітамін С
- Д. Фолієва кислота
- Е. Еритроцитарна маса

**№9.** На прийомі у лікаря мати з хлопчиком 2-х місяців, у якого відзначається блідість шкіри. Народився недоношеним на 34-ому тижні вагітності. Період новонародженості без особливостей. У крові: НЬ-94 г/л, Ер- $3,5 \times 10^{12}/л$ , КП-0,85, ретикулоцити - 2%, осмотична стійкість еритроцитів - 0,44-0,3% розчин NaCl. Яка найбільш імовірна причина анемії?

- А. Дефіцит заліза
- Б. Незрілість кровотворення
- С. Гемоліз еритроцитів
- Д. Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>
- Е. Інфекційний процес

**№10.** У дитини 8-и місяців, яка з 2-х місяців знаходиться на штучному вигодовуванні, з'явилися блідість шкіри, млявість, зниження апетиту. В гемограмі: Ер -  $2,7 \times 10^{12}/л$ , НЬ - 75 г/л, КП - 0,78. Діагностована залізодефіцитна анемія. Укажіть тактику ведення даної дитини:

- А. Парентеральне введення препаратів заліза
- Б. Харчування продуктами, збагаченими залізом
- С. Переливання еритроцитарної маси
- Д. Ентеральне введення препаратів заліза
- Е. Вітаміни групи В, фолієва кислота



**№11.** У 6-річного хлопчика, що приймав бісептол, відзначається блідість шкіри, субіктеричність склер. Печінка + 2,5 см, селезінка + 3 см. Гемограма: Ер  $-1,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Л  $-15,2 \times 10^9/\text{л}$ , ретикулоц. - 30%, міелоц.-1%, юн. -2 %, п/я нейтр.- 8 %, с/я нейтр. - 66%, лімф. - 20%, моноц.-3%. Непрям. білірубін - 36,7 мкмоль/л. Реакція Кумбса пряма (+). Осм. резистентність еритроцитів: max -0,46%, міні -0,34% розчину NaCl. Яке захворювання можна припустити у даного пацієнта?

- А. Спадкова мікросфероцитарна гемолітична анемія Мінковського-Шоффара, гемолітичний криз
- Б. Набута гемолітична анемія, імунна форма, гемолітичний криз
- С. Вірусний гепатит В
- Д. Набута гіпопластична анемія
- Е. Хронічний мієлоїдний лейкоз

**№12.** Хлопчик 7 місяців протягом останнього місяця недостатньо додав у масі тіла. У нього знизився апетит, наростає слабкість, з'явилися сухість шкіри, ламкість і поперечна покресленість нігтів, ангулярний стоматит, атрофія сосочків язика. При проведенні загального аналізу крові виявлено зниження рівня еритроцитів до  $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобіну - до 68 г/л. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Залізодефіцитна анемія
- Б. Інфекційно-токсична анемія
- С. Гемолітична анемія
- Д. Постгеморагічна анемія
- Е. Гіпопластична анемія

**№13.** Недоношеній дівчинці трьох тижнів з метою профілактики залізодефіцитної анемії необхідно призначити препарат заліза. Який вибір буде найбільш оптимальним?

- А. Тардиферон per os
- Б. Гемостимулін
- С. Актиферин (краплі)
- Д. Ферум-лек в/м
- Е. Фероплекс per os

**№14.** Хлопчик 5 міс. народився недоношеним, у період новонародженості та в подальшому не хворів. При огляді в поліклініці відзначається блідість шкіри, сонливість. У крові: Нв - 92 г/л, Ер  $-3,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , ретикулоцити - 9%, КП - 0,7. Осмотична стійкість еритроцитів 0,44-0,33% розчину NaCl. Сироваткове залізо - 4,9 мкмоль/л. Вкажіть причину анемії у дитини.

- А. Гемоліз еритроцитів
- Б. Незрілість кровотворення
- С. Інфекційний процес
- Д. Дефіцит заліза
- Е. Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>

**№15.** Дівчинка 13-ти років, надійшла до стаціонару зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,5 °С, головний біль, слабкість, геморагічний висип на шкірі тулуба і кінцівок. Тиждень тому хворіла на ГРВІ. При огляді - дівчинка в'яла, шкіра та слизові оболонки різко бліді. На шкірі тулуба та кінцівок екхімози. Дихання везикулярне. Тони серця гучні, систолічний шум на верхівці. Лімфатичні вузли, печінка, селезінка не збільшені. Гемограма: Ер -  $1,8 \times 10^{12}/л$ , НЬ - 50 г/л, КП - 1,0, ретикулоцити - 1%, Л -  $3,8 \times 10^9/л$ , тромб. -  $50 \times 10^9/л$ , ШОЕ - 42 мм/год. Вкажіть найбільш імовірний діагноз.

- А. Гостра гіпопластична анемія
- Б. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- С. Гострий лейкоз
- Д. Дефіцитна анемія
- Е. Тромбастенія

**№16.** У дівчинки 7-ми років після ГРЗ з'явилась слабкість, підвищена втомлюваність, запаморочення, зниження апетиту, Нь дорівнював 90 г/л. Були призначені вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, препарати заліза. Через 3 тижні стан погіршився, з'явилась жовтяниця, t° (37,6 - 38°C). Об'єктивно: стан тяжкий, шкіра суха, бліда з жовтим відтінком, іктеричність склер, періорбітальні тіні. Тони серця приглушені, систолічний шум на верхівці, ЧСС 115 за хв., АТ 85/50 мм рт.ст. Живіт збільшений, печінка + 2,5 см, селезінка + 1 см. Кал і сеча звичайного кольору. Ан. крові: Ер.  $2,6 \times 10^{12}/л$ , Нь 82 г/л, Л  $11 \times 10^9/л$ , тромбоцити  $180 \times 10^9/л$ , ШОЕ-36 мм/год. Білірубін пр. 5 мкмоль/л, непр. 51 мкмоль/л. Вкажіть механізм розвитку захворювання дитини:

- А. Утворення антитіл до антигеннонезмінних еритроцитів дитини
- Б. Спадкове порушення структури мембрани еритроцитів
- С. Пригнічення кровотворення під впливом інфекційного агенту
- Д. Порушення кон'югації непрямого білірубину в печінці
- Е. Утворення антитіл до еритроцитів, антигенність яких змінилась під впливом інфекційного агенту

**№17.** У дитини 3-х років при обстеженні виявлені: висока температура, інтоксикація, блідість шкіри, геморагічні та некротичні елементи висипу на шкірі та слизових оболонках. У загальному аналізі крові: панцитопенія, агранулоцитоз, ретикулоцити відсутні, ШОЕ значно збільшена. Вірогідний діагноз?

- А. В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія
- Б. Апластична анемія
- С. Гемоглобінопатія
- Д. Залізодефіцитна анемія
- Е. Білководефіцитна анемія

**№18.** До лікаря звернулася жінка з 6-місячною дитиною, в якій після детального клініко-лабораторного обстеження було виявлено залізодефіцит-

ну анемію. Лікар призначив дитині гемофер. З якого розрахунку на вміст елементарного заліза здійснювалось призначення?

- А. 1-3 мг/кг
- Б. 5-8 мг/кг
- С. 15-20 мг/кг
- Д. 20-30 мг/кг
- Е. 30-40 мг/кг

**№19.** Дівчинка 8-и років надійшла до стаціонару із скаргами на періодично виникаючу підвищену втомлюваність, млявість, зниження апетиту, іктеричність склер, біль у животі. У фізичному розвитку не відстає. Об'єктивно: стан середньої тяжкості, шкіра бліда, помірно волога, слизові оболонки і склери іктеричні. Тони серця гучні, ритмічні, ЧСС 88 за хв. Живіт м'який. Печінка +2 см, трохи болюча при пальпації. Випорожнення і сечовиділення в нормі. При дослідженні крові: Ер. $3,6 \times 10^{12}$ /л, Нб - 111 г/л, лейкоцити -  $7 \times 10^9$ /л, ШОЕ-8 мм/год, білірубін прямий - 10 мкмоль/л, непрямої - 39 мкмоль/л, АСТ -0,45, АЛТ-0,7 г/(год\*л). У крові матері загальний білірубін 30 мкмоль/л за рахунок непрямої фракції. Який найбільш вірогідний діагноз?

- А. Хронічний вірусний гепатит
- Б. Синдром Криглера-Найяра
- С. Синдром Жильбера
- Д. Дискінезія жовчовивідних шляхів
- Е. Гемолітична анемія

**№20.** У хворої 10-ти років на фоні хронічної ниркової недостатності продовжує прогресувати анемічний синдром. Вкажіть препарат вибору для патогенетичного лікування зазначеного синдрому:

- А. Еритропоетин
- Б. Ціанокобаламін
- С. Ферум-лек
- Д. Еритроцитарна маса
- Е. Фолієва кислота

## **1.10. ПЕРЕЛІК ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК до розділу «АНЕМІЇ У ДІТЕЙ»**

1. Провести клінічне обстеження (анамнез хвороби, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) дітей з захворюваннями кровотворної системи.
2. Вміти оцінити загальний аналіз крові у дітей різного віку в нормі та патології.
3. Оцінити показники негемоглобінного заліза в нормі та патології.
4. Розрахунок загальної кількості заліза на курс лікування.

## **2. ГЕМОРАГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ**

Геморагічні захворювання – це група патологічних станів, основним синдромом яких є кровоточивість. Будь-яке ізольоване або комбіноване порушення в одній або декількох ланках гемостазу може привести до розвитку геморагічного синдрому.

### **2.1. ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ ГЕМОСТАЗУ ТА ГРУПИ ГЕМОРАГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Біологічна система, яка забезпечує з одного боку зберігання рідкого стану крові, а з іншого – попередження та зупинення кровотечі шляхом підтримки структурної цілісності кровоносних судин і достить швидкого тромбування останніх при їх ушкодженні, визначається як система гемостазу.

Гемостаз здійснюється трьома взаємодіючими між собою функціонально-структурними компонентами:

- стінками кровоносних судин;
- клітинами крові, в першу чергу, тромбоцитами;
- плазмовими ферментними (протеолітичними) системами – системою зсідання, плазміновою (фібринолітичною), калікреїн-кініновою системою і комплементом.

У складному процесі зупинки кровотечі умовно розрізняють 3 етапи:

1. Первинний (тимчасовий) гемостаз
2. Вторинний (заключний) гемостаз
3. Фібриноліз

Схема гемостазу представлена на рис.1.

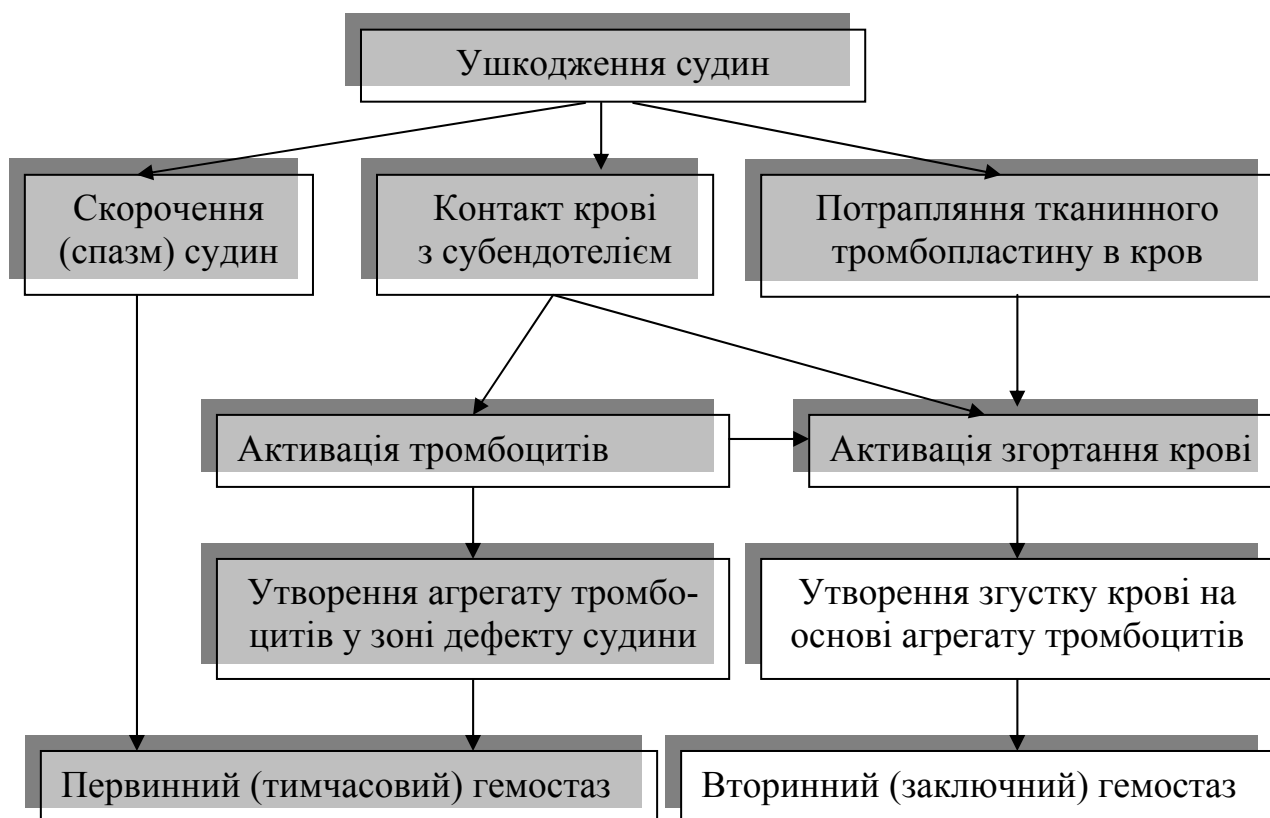


Рис. 2.1. Схема гемостазу

Першими у відповідь на ушкодження реагують кровеносні судини та клітини крові (тромбоцити і частково еритроцити). Саме цій реакції належить провідна роль у попередженні та зупинці кровотечі з мікросудин. У зв'язку з цим судинно-тромбоцитарна реакція на ушкодження визначається як «первинний гемостаз», а процес зсідання крові як «вторинний», хоч обидва ці механізми взаємно індукують один одного і функціонують на великому відрізку часу сполучено. Основні механізми гемостазу представлені у таблицях 2.1, 2.2.

Активізація фібринолізу здійснюється за внутрішнім та зовнішнім шляхом. Внутрішня активація зумовлена комплексом XIIA з калікреїном, високомолекулярним кініногеном та активованим протеїном С. Зовнішня активація здійснюється плазминогеном. Номенклатура плазмових факторів згортання крові представлена у таблиці 2.3.

Таблиця 2.1

## Основні механізми судинно-тромбоцитарного гемостазу (первинного гемостазу)

| Фізіологічні етапи   | Патологічні прояви   |  |
|--|--|--|
| Механізми  | Клінічні прояви  | Лабораторні методи діагностики   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спазм судин при ушкодженні стінки судин.</li> <li>• Адгезія тромбоцитів до субендотеліального шару.</li> <li>• Агрегація тромбоцитів у місці ураження.</li> <li>• Звільнення тромбоцитарних гемостатичних факторів.</li> <li>• Наступна агрегації тромбоцитів під впливом тромбоцитарних та інших факторів.</li> <li>• Утворення первинного гемостатичного тромбу.</li> <li>• Ретракція кров'яного тромбу.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наявність геморагічного висипу на шкірі та на слизових оболонках (пурпура, екхімози, петехії).</li> <li>• Кровотеча із слизових (носові, з ясен, маткові, із ШКТ).</li> <li>• Кровотеча під час або відразу після операцій та маніпуляцій.</li> <li>• Позитивний симптом джгута (слід від шкарпеток, резинки від трусиків, манжетки для вимірювання АТ).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кількість тромбоцитів у периферичній крові (N=150-400 тис. в мкл).</li> <li>• Час кровотечі: за Дюком (N=2-5 хв), за Айві (не більш ніж 8 хв), за Ваалером (N=10-12 хв).</li> <li>• Оцінка тромбоцитарних функцій: <ul style="list-style-type: none"> <li>- дослідження адгезії (N=30-40%),</li> <li>- дослідження агрегації (N=30-40%).</li> </ul> </li> <li>• Ретракція кров'яного згустку (N більш ніж 80%).</li> <li>• Резистентність капілярів (кількість петехій за манжетною пробою не більше ніж 5).</li> <li>• Морфологічні дослідження тромбоцитів (тромбоцитометрія).</li> </ul> |

## Основні механізми плазмового гемостазу (вторинного гемостазу)

| Фізіологічні етапи  | Патологічні прояви  |   |
|---|---|---|
| Механізми   | Клінічні прояви   | Методи лабораторної діагностики   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Утворення протромбінази.</li> <li>• Утворення тромбіну.</li> <li>• Утворення фібрину та його стабілізація.</li> <li>• Ретракція кров'яного згустку.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гематомний тип кро-воточивості.</li> <li>• Глибокі геморагії (крововиливи у сугло-би, м'язи, міжфасці-альний простір).</li> <li>• Підвищені екхімози.</li> <li>• Відстрочені посттрав-матичні і післяопераційні кровотечі та крововиливи.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Час зсідання венозної крові за Лі-Уайтом ( N=5-8 хвилин).</li> <li>• Час зсідання капілярної крові за Г.В.Сухаревим (N = початок 1-3 хв., кінець 3-5 хв).</li> <li>• Визначення часу зсідання капілярної крові мікрокоагулометром (N = початок 1-3 хв., кінець 3-5 хв).</li> <li>• Визначення часу рекальцифікації плазми ( N= 60-120 сек).</li> <li>• Активованій парціальний тромбопластиновий час (N= 35-46 сек).</li> <li>• Протромбіновий час (N 80-100%).</li> <li>• Аутокоагуляційний тест – мікрометод, що дає уяву про стан, як прокоагулянтного так і антикоагулянтного ланцюгів системи зсідання та кінетики цих процесів. Визначають наступні показники АКТ :             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. А – активність зсідання на другій хвилині інкубації гемолізаткальцієвої суміші ( N= 15,4±2,9%).</li> <li>2. МА – максимальна активність системи зсідання (N= 100±1,1%).</li> <li>3. Т<sub>1</sub> – час досягнення половини МА (N= 3,7±0,2 , хв.).<br/>Т<sub>2</sub> – час досягнення максимальної активності системи зсідання (N= 10 хв).</li> <li>4. ІПТ – індекс інактивації тромбіна і тромбопластина, що обчислюється співвідношенням МА/А (N 2,1±0,1).</li> <li>5. Фібринолітична активність: визначення рівню спонтанного фібринолізу N= 15,5±0,68 %).</li> </ol> </li> </ul> |

## Номенклатура плазмових факторів згортання крові

| Цифрове позначення за міжнародною номенклатурою | Синоніми  |
|---|---|
| I   | Фібриноген  |
| II  | Протромбін  |
| III   | Тканинний тромбопластин   |
| IV  | Іони кальцію  |
| V   | Проакцелерин, лабільний фактор  |
| VII   | Проконвертин, аутопротромбін I  |
| VIII  | Антигемофільний глобулін (АГГ)  |
| IX  | Плазмовий компонент тромбопластину, фактор Кристмаса, аутопротромбін II |
| X   | Фактор Стюарта-Прауера, протромбіназа, аутопротромбін III               |
| XI  | Плазмовий попередник тромбопластину                                     |
| XII   | Фактор Хагемана, контактний фактор                                      |
| XIII  | Фібрин-стабілізуючий фактор, фібриназа                                  |

Обидва шляхи замикаються на факторі X, після чого вони змикаються аж до утворення фібрину. Однак, зовнішній та внутрішній механізми початкового етапу системи зсідання крові не відокремлені повністю один від одного. Вони взаємодіють між собою шляхом взаємної активації факторів XII та VII, VII та IX.

Групи геморагічних захворювань та притаманні їм механізми порушення гемостазу представлені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

## Групи геморагічних захворювань

| Захворювання                      | Механізм порушення гемостазу  |
|-----------------------------------|---|
| Вазопатії                         | Порушення у судинній ланці гемостазу  |
| Тромбоцитопенії і тромбоцитопатії | Порушення у тромбоцитарній ланці гемостазу - кількісні і якісні порушення тромбоцитів |
| Коагулопатії                      | Порушення у зсіданні крові і фібринолізі  |
| Змішані                           | Одночасне порушення у різних ланках системи гемостазу                                 |

Типи кровоточивості та їх клінічні прояви надані в табл. 2.5.



Типи кровоточивості (за З.С. Баркаганом, 1969 г.)

| Тип кровоточивості           | Клінічні прояви  |
|------------------------------|--|
| Гематомний                   | Характерний для патології плазмової ланки гемостазу і проявляється тривалими кровотечами з ран, болючими крововиливами в м'які тканини, суглоби, звичайно, після травм, ін'єкцій.  |
| Петехіально-плямистий        | Характеризується тривалою кровотечею з ран, наявністю несиметричних геморагічних висипів від петехій до екхімозів в різній ступіні зрілості.   |
| Мікроциркуляторно-гематомний | Характерний для патології тромбоцитарної ланки гемостазу. Характерні спонтанні, переважно нічні, несиметричні крововиливи у шкіру та слизові оболонки, періодично виникаючи носові кровотечі і мікрогематурія, що виникають періодично мелена, тривала кровотеча після малих хірургічних операцій. |
| Васкулітно-пурпурний         | Геморагії зумовлені очаговим запаленням частіш імуного генезу у мікросудинах шкіри та внутрішніх органів (нирки, кишечник, легені) спостерігається при інфекційних та алергійних васкулітах (частки симетричні, еритематозні або геморагічні висипи).  |
| Мікроангіоматозний           | При телеангіоектазіях, ангіомах (тривалі, локалізовані і обумовлені локальною судинною патологією кровотечі). Джерело кровотечі телеангіоектази.   |

## 2.2. ГЕМОФІЛІЯ

Назва походить від двох слів: haema – кров і philia – схильність. Захворювання описане Шендейном у 1920 році, при цьому варто зазначити, що у 1864 році А.А. Шмідт виявив уповільнення зсідання крові при цьому захворюванні.

### *Етіологія. Патогенез*

Гемофілія зумовлена генетичним дефіцитом або молекулярною аномалією прокоагулянта факторів VIII або IX. Дефіцит їх успадковується як рецесив-на, зчеплена з X-хромосомою ознака. Розрізняють: гемофілію А – дефіцит VIII фактору (антигемофільного глобуліну),

гемофілію В – дефіцит фактору ІХ (плазмового компонента тромбопластину, фактору Кристмаса),

гемофілію С - дефіцит ХІ фактору.

Зменшена здатність крові до зсідання у хворих на гемофілію зумовлена зниженою прокоагулянтною активністю антигемофільного фактора при нормальному і навіть підвищеному вмісті відповідного білка – антигена, у зв'язку із зміною його молекулярної структури.

Гемофілія виявляється виключно в осіб чоловічої статі, які успадковують змінену хромосому від своїх матерів. Симптоми захворювання у цих матерів відсутні. Усі дочки, хворі на гемофілію, стають носіями захворювання. Діти жінок-гетерозигот мають однакові шанси отримати патологічну хромосому, тобто можуть бути хворими на гемофілію сини та дочки - кондуктори і здорові сини і дочки (на 50%). Шлюб жінки - носія і хворого на гемофілію може дати гомозиготну дочку з усіма ознаками захворювання, хоч це буває дуже рідко.

### ***Діагностичні критерії гемофілії***

Для діагностики гемофілії враховують клінічні і лабораторні критерії. Провідні клінічні синдроми, притаманні гемофілії, та їх конкретні прояви складають клінічні критерії гемофілії (табл. 2.6).

Клініка гемофілій має вікову еволюцію:

- При народженні рідко спостерігаються великі кефалогематоми, шкірні крововиливи, пізні кровотечі з пупкового канатика.
- Зазвичай крововиливи виникають на 6-9 місяці життя: можуть бути з ясен при прорізуванні зубів, підрізанні вуздечки язика, із слизової порожнини рота, травмованої іграшкою. Іноді хвороба виявляється при першому внутрішньом'язовому щепленні або введенні ліків, які можуть стати причиною розвитку великої міжм'язової гематоми. Коли дитина починає рухатися, падати, виникають підшкірні крововиливи на лобі, сідницях на зразок гематом.

## Клінічні критерії гемофілії

| Клінічні синдроми | Прояви   |
|-------------------|--|
| Геморагічний      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Гематомний тип крововиливів, завжди відсутні петехії.</li> <li>▪ Глибокі підшкірні, міжм'язові й внутрішньом'язові гематоми.</li> <li>▪ Внутрішньотканні гематоми зі стинканням м'язів, нервів та кровоносних судин.</li> <li>▪ Ретроперітоніальні крововиливи.</li> <li>▪ Великі та тривалі кровотечі при порізах (через 30-40 хвилин від моменту травми).</li> <li>▪ Рідше спостерігаються ниркові кровотечі – гематурії, заочеревинні гематоми, крововиливи в органи черевної порожнини, шлунково-кишкові кровотечі, внутрішньочерепні крововиливи.</li> </ul> |
| Суглобовий        | Крововиливи у крупні суглоби кінцівок з формуванням гемартрозів, анкілозів зі стійкою деформацією суглобів   |
| Анемічний*        | Виникає внаслідок крововтрати з формуванням постгеморагічної анемії, що має загально анемічні клініко-лабораторні прояви   |

Примітка: \*- виникає вторинно, не є обов'язковим проявом гемофілії.

- На 2-3 році з'являються іноді носові кровотечі, кровотечі в суглоби при тяжкій формі хвороби. Крововиливи у крупні суглоби з'являються при середньотяжкій формі гемофілії.
- На 4-6 році життя; при легкій формі, кровотечі як правило, відсутні. У цей період частіше уражаються колінні суглоби, потім ліктьові, рідше - гомілковостопні, променезап'ясткові, плечові, кульшові.

**Лабораторна діагностика гемофілії** здійснюється у два етапи: перший – якісна неповноцінність плазмового ланцюга гемостазу, другий – кількісна неповноцінність (табл. 2.7).

Лабораторні критерії якісної діагностики гемофілії

| Показники периферичної крові  | Загальні біохімічні критерії   | Діагностика дефіциту плазмових факторів  |
|---|--|--|
| <p>Може спостерігатись:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ гіпер- та норморегенаторна анемія (ретикулоцити 6-12% та &gt;),</li> <li>▪ лейкоцитоз</li> <li>▪ прискорена ШОЕ</li> </ul> | <p>Внутрішній механізм першої фази зсідання крові:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ гіпокоагуляція та АКТ,</li> <li>▪ збільшення загального часу згортання крові та плазми,</li> <li>▪ зниження протромбіну</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Якісна та кількісна ступінь дефіциту факторів апаратним методом «гемокоагулограф».</li> <li>▪ Тести змішування: до плазми досліджуваного додають зразки плазм хворих з уже встановленою формою гемофілії, тобто з майже нульовим вмістом фактору VIII, IX або XI. Форма гемофілії визначається на тій плазмі, яка не виправляє в досліджуваного хворого час згортання.</li> </ul> |

### 2.3. ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ

Це група захворювань, основною ознакою яких є зниження кількості тромбоцитів до рівня нижчого за  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ . Зниження кількості тромбоцитів може бути обумовлене підвищенням використанням та утворенням у патогенезі тромбоцитопеній. Найчастіше діє механізм підвищеного руйнування тромбоцитів у результаті появи антитромбоцитарних антитіл.

Відокремлюють спадкові та набуті форми тромбоцитопеній.

#### Первинна тромбоцитопенічна пурпура

##### I. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа):

- a. Аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура (хронічна форма хвороби Верльгофа).
- б. Гетероімунна тромбоцитопенічна пурпура (гостра форма хвороби Верльгофа).

##### II. Ізоімунна тромбоцитопенічна пурпура:

- a. Тромбоцитопенічна пурпура новонароджених як наслідок несумісності плоду та матері за тромбоцитарними антигенами.
- б. Тромбоцитопенічна пурпура після переливання крові та тромбоцитарної маси.

##### III. Трансімунна тромбоцитопенічна пурпура новонароджених, що народились від матерів, хворих на ІТП.

#### *IV. Спадкова тромбоцитопенічна пурпура.*

### **Вторинна (симптоматична) тромбоцитопенічна пурпура**

#### *I. Тромбоцитопенії, асоційовані з аутоімунними захворюваннями:*

- a. Синдром Еванса-Фішера.
- б. У хворих з неорганоспецифічними аутоімунними захворюваннями (системний червоний вовчанк, ревматоїдний артрит та ін.).
- в. У хворих з органоспецифічними аутоімунними захворюваннями (тиреоїдит Хашимото, хронічний дифузний гломерулонефрит тощо).

#### *II. Тромбоцитопенічна пурпура в період розпалу інфекційних захворювань (цитомегалія, краснуха, вітряна віспа, септичний ендокардит та ін.)*

#### *III. Коагулопатіїспоживання:*

- a. Гемолітико-уремічний синдром;
- б. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (синдром Мошковіца);
- в. Тяжкі форми геморагічного васкуліту тощо.

#### *IV. Тромбоцитопенічна пурпура при захворюваннях системи крові:*

- a. гіпопластичні анемії;
- б. фолієво- та вітамін В<sub>12</sub>-дефіцитні анемії;
- в. пароксизмальна нічна гемоглобінурія;
- г. лейкоз, лімфогранулематоз та інші гемобластози.

#### *V. Токсична тромбоцитопенічна пурпура:*

- a. глистна інвазія;
- б. отруєння;
- в. обмінні розлади при уремії, печінковій комі.

#### *VI. Перерозподільні тромбоцитопенії при портальній гіпертензії та захворюваннях, що супроводжуються спленоменгальією.*

#### *VII. Тромбоцитопенії, зумовлені механічною травматизацією кров'яних пластинок (при гемангіомах, ангіоматозі тощо.)*

#### *VIII. Тромбоцитопенічна пурпура при променевій хворобі.*

Таким чином, розвиток тромбоцитопенії може бути обумовлений трьома основними механізмами: підвищеним руйнуванням тромбоцитів, недостатнім їх утворенням та підвищеним використанням.

Відзначимо, що підвищене руйнування тромбоцитів – це механізм, що найчастіше зустрічається у патогенезі тромбоцитопеній.

### **2.3.1. ІДІОПАТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА ПУРПУРА (ІТП)**

ІТП – первинний геморагічний діатез, зумовлений кількісною та якісною недостатністю тромбоцитарної ланки гемостазу. Характерними ознаками хво-роби є:

- пурпура,
- екхімози на тілі та слизових оболонках,
- кровоточивість із слизових оболонок,
- зменшення кількості тромбоцитів у периферійній крові,
- нормальна або підвищена кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку,
- відсутність інтоксикації та спленомегалії.

#### ***Етіологія. Патогенез***

Етіологія ІТП не встановлена. Це підкреслюється у назві хвороби – ідіопатична, тобто така, чинники якої невідомі.

Фактори, що передують початку ІТП, можуть бути різними: вірусні інфекції, профілактичні щеплення, введення  $\gamma$ -глобуліну, травми, операції, прийом ліків (біцилін, белоїд, піперазин), переохолодження, перегрівання на сонці.

Незважаючи на єдність поглядів усіх дослідників на аутоімунний патогенез ІТП, початкові пускові ланки появи антитромбоцитарних антитіл до кінця не виявлені. Пусковим моментом імунопатологічного процесу, що призводить до ІТП, є порушення перетравлювальної функції макрофагів під впливом інфекції, медикаментів, інсоляції та інших причин. Це зменшує нормальну дезінтеграцію тромбоцитів у макрофагах. У таких випадках до макрофагів надходять тромбоцитарні антигени (у нормі вони не з'являються), що призводить до контакту лімфоцитів з «прихованими» від них тромбоцитарними антигенами. Аутоімунний процес (синтез антитромбоцитарних антитіл) є причиною різкого скорочення тривалості життя тромбоцитів у хворих на ІТП до декількох годин при середній тривалості їх життя у здорових дітей 7-10 днів.

Кровоточивість у хворих на ІТП пов'язана з кількісною (тромбоцитопе-

нія) та якісною (тромбоцитопатія) недостатністю тромбоцитарної ланки гемостазу та виникає при зниженні тромбоцитів до рівня меншого за  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Внаслідок тромбоцитопенії знижується вміст серотоніну, який забезпечує спазм дрібних судин, що відіграє певну роль у розвитку кровоточивості при ІТП після невеликих травм.

### ***Класифікація ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури***

#### **За періодами хвороби віокремлюють:**

1. Гостру кризу, яку за тяжкістю поділяють на легку, середню та тяжку.
2. Клінічну ремісію (відсутність кровоточивості за наявності тромбоцитопенії).
3. Клініко-гематологічну ремісію.

#### **За перебігом хвороби виокремлюють:**

1. Гострі (що тривають до 6 міс.) ІТП.
2. Хронічні ІТП.
3. З нечастими рецидивами.
4. З частими рецидивами.
5. Безперервно рецидивуючі.

#### **За механізмом виникнення відокремлюють:**

1. Алоімунні.
2. Трансімунні.
3. Гетероімунні.
4. Аутоімунні.

Патогенетичні механізми різних форм ІТП представлені в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Патогенетичні механізми набутої ІТП

| Форми        | Патогенетичний механізм   |
|--------------|---|
| Алоімунна    | Несумісність за тромбоцитарними антигенами між матір'ю та дитиною                                   |
| Трансімунна  | Трансплацентарне проникнення до дитини антитіла матері, хворої на ІТП або системний червоний вовчак |
| Гетероімунна | Порушення антигенної структури тромбоцитів під впливом вірусу або медикаментів                      |
| Аутоімунна   | Напрацювання антитіл проти власного плазматичного антигену тромбоцитів хворого                      |

## Діагностичні критерії ІТП

Клінічні і лабораторні критерії ІТП представлені у табл. 2.9, 2.10.

Таблиця 2.9

### Клінічні критерії ІТП

| Клінічні синдроми | Провідні причини   | Прояви   |
|-------------------|--|--|
| Геморагічний      | Внаслідок тромбоцитопенії                                  | <p><b>Шкіряний:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ поліхромний, поліморфний, асиметричний геморагічний висип від петехій до екхімозів, з ураженням слизових оболонок,</li> <li>○ ранні кровотечі (<b>перші 3-5 хвилин від моменту травми</b>),</li> <li>○ позитивні ендотеліальні проби на резистентність стінки капілярів: проба джгута, щипка, баночна, уколочна.</li> </ul> |
|                   | Внаслідок порушення тромбоцитарної трофіки ендотелія судин | <b>Кровотеча</b> – спонтанна при травмах   |
| Анемічний         | Крововтрата  | Клінічні прояви постгеморагічної анемії  |

Таблиця 2.10

### Лабораторні критерії ІТП

| Ступінь | Рівень тромбоцитів (*10 <sup>9</sup> /л) | Мієлограма   |
|---------|--|--|
| Легкий  | 70-100                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Нормальний або підвищений рівень напруцювання мегакаріоцитів (молоді форми з круглими ядрами та синьою цитоплазмою), порушення їх відшнуровки.</li> <li>○ При напруцюванні антитромбоцитарних антитіл - зменшення кількості мегакаріоцитів у мієлограмі.</li> <li>○ Збільшення кількості еозинофілів та еозинофільних мієлоцитів у зв'язку з аутоімунною реакцією.</li> </ul> |
| Середій | 30-70                                    |  |
| Важкий  | <30                                      |  |



## 2.4. ТРОМБОЦИТОПАТІЇ

Термін „тромбоцитопатії” об’єднує усі види якісної неповноцінності тромбоцитів при нормальній або субнормальній їх кількості (рекомендації комітету експертів ВООЗ, 1969 р.). Відокремлюють спадкові та набуті тромбоцитопатії. Вони зустрічаються з однаковою частотою у хлопчиків та дівчат.

Спадкові тромбоцитопатії – найбільш поширений генетично зумовлений дефект гемостазу, виявляється у 60-80% дітей з рецидивуючою кровоточивістю судинно-тромбоцитарного типу. Поширеність тромбоцитопатій не встановлена, але існує думка, що їх можна діагностувати у 5-10% населення.

У хворих, які мають спадкову тромбоцитопатію, епізоди підвищеної кровоточивості виникають під впливом факторів зовнішнього середовища (вірусні та інші інфекційні захворювання, прийом аспіріну, травми, вакцинації, фізіотерапевтичні процедури, надлишкова інсоляція). Кровоточивість більш виражена упродовж вісняно-літнього періоду та осіннього сезону року. Спадкові форми згруповуються за типами дисфункцій, морфологічними та біохімічними порушеннями тромбоцитів.

Тромбоцитопатії можуть мати перебіг з більш або менш вираженою тромбоцитопенією, а також зі зниженням активності фактора з цих клітин. Обидва ці порушення відносяться до діагнозу.

***При діагностиці тромбоцитопатій враховують наступне:***

1. До тромбоцитопатій відносять усі ті форми, при яких виявляються стабільні (у тому числі генетично зумовлені) функціональні, морфологічні та біохімічні порушення тромбоцитів, які не зникають при нормалізації їх кількості у крові.
2. Для тромбоцитопатій характерна невідповідність вираженості геморагічного синдрому ступеню тромбоцитопенії. Кровоточивість часто попереджує останній та не зникає при підвищенні вмісту тромбоцитів в крові до нормального та субнормального рівня.

3. Генетично зумовлені форми патології тромбоцитів у переважній більшості випадків належать до тромбоцитопатій, особливо, якщо вони сполучаються з іншими спадковими дефектами - альбінізмом, дисплазіями сполучної тканини, аномаліями інших клітин крові, ферментопатіями.
4. Якщо у тієї або іншої категорії хворих якісний дефект тромбоцитів непостійний та зникає після ліквідації тромбоцитопенії, то таку тромбоцитопенію слід розглядати як вторинне порушення.

### **Класифікація тромбоцитопатій та дисфункцій тромбоцитів**

(за З.С.Баркаганом, 1988, з доповненням)

#### **А. Спадкові та вроджені форми:**

##### *1. Основні патогенетичні групи*

- Пов'язані з аномаліями мембран.
- Внутрішньоклітинні аномалії.
- Змішані тромбоцитарні порушення (аномалія Віскота-Олдріча та ін.).
- Дисфункції плазматичного генезу (дефіцит та аномалії фактора Вілебранда, афібреногенемія).
- Порушення взаємодії з колагеном та субендотелієм (хвороба Вілебранда, Еларса-Данло).

##### *2. Функціонально-морфологічні форми*

- Форми з переважним порушенням агрегаційної функції.
- Форми з порушенням реакції вивільнення з відсутністю другої хвилі агрегації –аспіриноподібний синдром.
- Хвороба недостатнього пулу збереження (дефіцит гранул та їх компонентів).
- Форми з переважним порушенням адгезії тромбоцитів до колагену та скла.
- Форми з дефіцитом та зниженням доступності фактора III (без істотного порушення адгезивно-агрегаційної функції).
- Складні аномалії дисфункції тромбоцитів, які сполучаються з іншими генетичними дефектами.
- Недостатньо ідентифіковані форми.

#### **Б. Набуті тромбоцитопатії:**

- При гемобластозах.
- При мієлопроліферативних синдромах.

- При В<sub>12</sub>-дефіцитній анемії.
- При уремії.
- При ДВЗ-синдромі та активації фібринолізу.
- При цирозах, пухлинах, паразитарних захворюваннях печінки.
- Блокада тромбоцитів макро- і парапротеїнами (мієломна хвороба).
- При цинзі (порушення АДФ-агрегації).
- При гормональних порушеннях.
- Лікові та токсигенні.
- При променевої хворобі.
- При масивних гемотрансфузіях, інфузіях реополіглюкіну.
- При великих тромбозах та гігантських ангіомах (тромбоцитопенія споживання).

## 2.4.1. СПАДКОВІ ТРОМБОЦИТОПАТІЇ

### *Діагностичні критерії спадкових тромбоцитопатій*

Клінічні та лабораторні діагностичні критерії представлені в табл. 2.11, 2.12.

Таблиця 2.11

Клінічні критерії спадкових тромбоцитопатій

| Форми                                      | Характеристика шкіряного геморагічного синдрому та соматичних порушень      | Характер кровотеч  |
|--|---|--|
| Макроцитарна тромбоцистозія Бернара-Сул'є  | Проявляється у перші місяці життя у вигляді пурпури                         | Проявляється у перші місяці життя у вигляді ясневих, шлунково-кишкових кровотеч, крововиливів у внутрішні органи: до 1-го року – носові кровотечі. |
| Синдром “сірих” тромбоцитів                | Петехії та екхімози   | Носові кровотечі, сильний біль у суглобах  |
| Дезагрегаційна тромбоцитопатія Мея-Хетліня | Виражений мало або відсутній  | Геморагічний синдром у більшості випадків відсутній або маловиражений.   |
| Синдром Віскота-Олдріча                    | Генералізована екзема, гнійні захворювання, гіпотрофія, петехії та екхімози | Діарея з кров'ю, тривала кровотеча після незначних травм. Більшість хворих гинуть у ранньому віці, одиниці доживають до 7-9 років.                 |
| Хвороба Вілебранда                         | Петехії, екхімози, гематоми   | Найчастіше мають місце десневі, носові, маточні кровотечі  |
| Тромбастенія Гланцмана                     | Петехії та екхімози   | Гематурія, гемартрози, крововиливи у сітківку ока, у мозок   |

Таблиця 2.12

## Лабораторні критерії спадкових тромбоцитопатій

| Форми   | Характерні риси   |   | Загальні ознаки  |
|---|---|---|--|
|   | Характерні зміни  | Рівень показника                            |  |
| Макроцитарна тромбоцистозія<br>Бернара-Сул'є  | Скорочення тривалості життя тромбоцитів                           | <12 діб                                     | Зниження адгезії, агрегації тромбоцитів, та зниження ретракції кров'яного згустку <44% |
|   | Тромбоцитопенія   | <150*10 <sup>9</sup> /л                     |  |
|   | Порушення зв'язування плазмових факторів крові                    |   |  |
| Синдром "сірих" тромбоцитів                   | Тромбоцитопенія   | 25- 150*10 <sup>9</sup> /л                  |  |
|   | Тромбоцити та мегакаріоцити великих розмірів з сіруватим кольором |   |  |
| Дезагрегаційна тромбоцитопатія<br>Мея-Хетліня | Тільця Деле, вважають, що це фагоцитовані тромбоцити              | Блакитні включення 0,2-0,8 мкм у цитоплазмі |  |
|   | Кількість тромбоцитів   | 80-120*10 <sup>9</sup> /л.                  |  |
|   | Скорочення тривалості життя тромбоцитів                           | <12 діб                                     |  |
|   | Позитивні ендотеліальні проби: проба Дюке підвищується            | >12 хвилин                                  |  |
| Синдром Віскота-Олдріча                       | Тромбоцитопенія   | <150*10 <sup>9</sup> /л                     |  |
|   | Анемія  | <110/л                                      |  |
|   | Лейкоцитоз  | >9,5*10 <sup>9</sup> /л                     |  |
|   | Тромбоцити малі, без α-гранул                                     | Діаметр <2 мкм                              |  |
| Хвороба Вілебранда                            | Підвищення тривалості кровотечі                                   | >30 хвилин                                  |  |
|   | Зниження адгезії і агрегації тромбоцитів з ристоміцином           | <18%  |  |
|   | Підвищення рівня АПТЧ   | >80 хвилин                                  |  |
|   | Дефект синтезу WF   |   |  |
| Тромбостенія Гланцмана                        | Зниження вмісту АТФ у тромбоцитах                                 |   |  |

## 2.4.2. НАБУТІ ТРОМБОЦИТОПАТІЇ

Дисфункція тромбоцитів, пов'язана з ліковими або токсичними впливами. За домінуючим ефектом впливу ліків поділяють на такі групи (Paskhat M, 1980, Vermylen Y., 1980):

1. *Препарати з інгібіторною дією:*

- ❖ Інгібітори фосфоліпаз – перешкоджають утворенню арахідонової кислоти та інгібують колаген, АДФ та адреналін-агрегацію (типовий представник – хінідин).
- ❖ Інгібітори циклооксигенази. До цієї групи входять практично всі нестероїдні протизапальні препарати (ацетилсаліцилова кислота, індометацин,

- ❖ Інгібітори тромбоксан-синтетази порушують синтез тромбоксану  $A_2$ , але не впливають на синтез простагланіну в судинному ендотелії (простациклін та його аналоги, імдірол, нікотинова кислота).

### 2. *Препарати, які підвищують у тромбоцитах рівень цАМФ:*

- ❖ Стимулятори аденілатциклази (простациклін, простагландин  $E$ ).
- ❖ Інгібітори фосфодіестерази, які попереджують деградацію цАМФ (дипіридамола, трентала, еуфіліна, папаверина).
- ❖ Препарати, які стимулюють синтез простагланіну, його вивільнення з ендотелією судин (нікотинова кислота, вазопресин).

### 3. *Препарати, які порушують транспорт іонів кальцію (ізонітин, коринфар, фуросемід).* Вони істотно порушують адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів.

Великі дози пеніциліну (вище 20 млн МО) викликають не тільки порушення функції тромбоцитів, але й кровоточивість. Слабку інгібіруючу дію на функцію тромбоцитів мають протисклеротичні препарати.

Виражену антитромботичну та антиагрегантну дію має реополіглюкін (Harris W.N. et all, 1972). Потужна але короткочасна дія відносно гальмування агрегації тромбоцитів притаманна також алкоголю та оцту.

### *Діагностичні критерії набутих тромбоцитопатій*

Клінічні і лабораторні діагностичні критерії НТП представлені у табл. 2.13, 2.14.

Таблиця 2.13

Клінічні критерії набутих тромбоцитопатій

| Синдром      | Провідна причина           | Прояв  |
|--------------|----------------------------|--|
| Геморагічний | В наслідок тромбоцитопенії | <b>Шкіряний:</b> поліхромний, поліморфний, асиметричний геморагічний висип від петехій до екхімозів, з ураженням слизових оболонок, ранні кровотечі ( <b>перші 3-5 хвилин від моменту травми</b> ) |
|              |                            | <b>Кровотеча:</b> посттравматична, спонтанна*  |
| Анемічний    |                            | Клінічні прояви постгеморагічної анемії  |

Примітка: \* в наслідок порушення тромбоцитарної трофіки ендотелія судин

Таблиця 2.14

## Лабораторні критерії набутих тромбоцитопатій

| Клінічний аналіз крові  |   | Біохімічний аналіз крові  |                                   |
|---|---|---|-----------------------------------|
| Показник  | Значення  | Показник  | Значення                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Кількість тромбоцитів нормальна або знижена.</li> <li>▪ Можлива постгеморагічна анемія.</li> </ul> | $\geq 100 \cdot 10^9 / \text{л}$<br><br>Нв < 110 г/л* | Зниження усіх або одного з показників: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ адгезії тромбоцитів,</li> <li>▪ агрегації тромбоцитів,</li> <li>▪ ретракції кров'яного згустку</li> </ul> | <br><br>< 18%<br>17 -25%<br>< 44% |

Примітка: \* - згідно віковим нормативам

План обстеження хворих з геморагічними захворюваннями та приклади формулювання діагнозів надані в додатках 1 і 3.

## 2.5. ЛІКУВАННЯ ГЕМОРАГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Лікування геморагічних захворювань є складною задачею та залежить, насамперед, від виявлення типу порушення гемостазу та нозологічної форми.

### 2.5.1. ЛІКУВАННЯ ГЕМОФІЛІЇ

Основним методом лікування гемофілії є замісна терапія, а саме, внутрішньовенне введення гемостатичних факторів, що мають у дефіциті у хворого. Замісна терапія, що є патогенетично обґрунтованою, використовується як при динамічному спостереженні за хворими на гемофілію, так і в разі невідкладних станів.

#### 1. Динамічне спостереження за хворими з гемофілією

1) Сучасні світові стандарти диспансеризації хворих на гемофілію передбачають щомісячне визначення рівню факторів зсідання крові.

2) При наявності дефіциту того чи іншого гемостатичного плазматичного фактору розраховується доза препарату, що містить дефіцитну сполуку, та означена кількість вводиться хворому внутрішньовенно. Зазначена тактика спостереження забезпечує надійну профілактику спонтанних і масивних крововиливів.

3) Найбільш ефективні при гемофілії фірмові концентрати фактора VIII, які відрізняються ступенем очищення та різним вмістом фактору VIII (фанді, нанатив, агемофіл, імунат, октанат, рекомбінат) (табл.2.15), існують

Таблиця 2.15

### Сучасні антигемофільні препарати

| Назва препарату | Характеристика  | Особливості використання   |
|-----------------|---|--|
| Октанат         | Концентрат високоочищеного фактору VIII (FVIII) і фактору фон Вілебранда, який пройшов подвійну вірусну інактивацію.  | Для профілактики і лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією А. Для профілактики і індукції імунної толерантності. |
| Нанотив         | Концентрат високоочищеного фактору IX (FIX), який пройшов сольвент / детергентну вірусну інактивацію і нанофільтрацію.  | Для профілактики і лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією В.  |
| Вілате          | Концентрат фактору VIII (FVIII) і фактору фон Вілебранда нового покоління. Крім сольвент/детергентної вірусної інактивації проходить обробку сухим теплом (100°C, 120 хв.). | Для лікування хвороби фон Вілебранда і гемофілії А.  |

також неплазматичні препарати – рекомбінантні, які отримуються за допомогою генної технології, з їх специфічною активністю більш 1000 МО.

4) При відсутності факторів хворим вводиться кріопреципітат, виділений з плазми за допомогою кріоосадження. Це білковий концентрат, що містить у значній кількості фактор VIII, фактор Вілебранда, фібриноген. Низький вміст у препараті альбуміну дозволяє вводити його у кровоток хворих в дуже великій кількості та підвищувати концентрацію фактора VIII до 100% й більше, не побоюючись перевантаження кровообігу.

За даними Р.А.Руберга, Ю.Н.Андрєєва (1972) кожна одиниця фактору VIII, введена на 1 кг маси тіла хворого, підвищує концентрацію цього фактору в плазмі на  $1,3 \pm 0,6\%$ . Звідси йде розрахунок необхідної дози препаратів:  $D = (M \cdot P\Phi) \cdot 1,3$ , де D – доза кріопреципітату (од.), M – маса тіла хворого (кг), PΦ – заданий рівень фактору VIII у відсотках.

## ***2. Терапевтична тактика при травмах та медичних втручаннях у хворих на гемофілію***

При наявності у хворого на гемофілію кровотечі при травмах, малих та великих хірургічних втручаннях також проводиться введення антигемофільних препаратів.

*При визначенні доз препарату фактору VIII керуються такими умовами:*

1. При помірних гемартрозах, невеликих кровотечах, малих хірургічних втручаннях (видаленні 1-2 зубів, крім III моляра), концентрацію фактору VIII слід підтримувати вищою за 10%, для чого можна обмежитись введенням 15-20 мл антигемофільної плазми або кріопреципітату в дозі 15-20 од/кг/добу. Тривалість лікування 1-3 дні.
2. При тяжких гемартрозах, підшкірних та міжм'язових гематомах, видаленні декількох зубів, макрогематуріях, ортопедичних втручаннях, включаючи накладання апарату Волкова-Слізарова, рівень фактора слід підтримувати вищим за 25-30%. Можуть застосовуватись тільки кріопреципітат або концентрований фактор VIII у дозах 20-40 од/кг/добу в одній-двох ін'єкціях. Тривалість лікування 3-4 дні та більше.
3. Кровотеча при великих травмах, порожнинних операціях на легенях, печінці, тонзилектомії, профузних шлунково-кишкових кровотечах потребує концентрації фактора VIII вище за 40%, а в цілому ряді випадків – 50-60%, для чого добову дозу кріопреципітату підвищують до 60-100 од/кг/добу. Тривалість лікування від 3-4 днів до загоєння рани.
4. При небезпечних для життя кровотечах (внутрішньочерепних, внутрішньогрудних), тяжких травмах (ранах, переломах, розривах) доза кріопреципітату складає – 80-100 од/кг/добу. Тривалість лікування (підтримка вказаного рівня) 10-14 днів (до повного загоювання рани).
5. За відсутності кріопреципітату вводиться втричі концентрована (розведена на 1/3 флакону) антигемофільна плазма по 10-20 мл/кг маси двічі на добу.
6. Якщо відсутні кріопреципітат та антигемофільна плазма можна вводити свіжозаморожену плазму, яка має 0,6 од. в 1 мл плазми. При введенні 10-20



мл/кг свіжозамороженої плазми рівень фактору VIII може досягти не більш ніж 15%. Повторювати вливання слід через 8-12 годин.

**N.B. Препарати фактора VIII необхідно переливати струменево, зразу після розморожування (кріопреципітат при температурі 38°C).**

Для лікування хворих на гемофілію B, використовуються:

- Антигемофільноа плазма.
- Ліофілізований концентрат PPSB (Франція), ППСБ (Росія) – комплексний препарат факторів II, VII, IX та X.
- Препарти вводять струменево. Розрахунок дози такий самий, як і при гемофілії А. При введенні препаратів в дозі 1 од/кг в організмі створюється 1,5% концентрація фактора IX. Добова доза вводиться 1 раз на 1-2 доби, бо період напівжиття фактора IX триває 15-30 годин.
- Фактор IX добре зберігається у плазмі та інших гемопрепаратах, тому при відсутності антигемофільної плазми та PPSB можна використовувати і кріопреципітат та плазму.

### **3. Лікування гемартрозів**

Наявність гемартрозу у хворого потребує окрім замісної терапії антигемофільними препаратами тривалого лікування, спрямованого на максимальне відновлення функції ураженого суглоба. Важливим моментом для попередження тяжких ушкоджень опорно-рухового апарату є введення кріопреципітату не пізніше 6-12 годин від початку симптомів крововиливу у суглоб. Найбільш сприятливий ефект від лікування виявляється при введенні антигемофільних препаратів одразу після перших скарг на неприємні відчуття у суглобі або незабаром після травми.

*Етапи лікування гемартрозу після припинення крововиливу:*

1. Струменево введення антигемофільної плазми у половинній дозі 1 раз на добу після припинення кровотечі (болю) ще 2-3 дні для закріплення

гемостатичного ефекту.

2. Імобілізація суглоба при транспортуванні та в перші 2-4 дні після крововиливу.
3. Зігрівання суглоба (компрес, тепла грілка).
4. Не накладати пов'язок, які тиснуть.
5. При сильному болю в суглобі – повторна трансфузія антигемофільної плазми, анальгетики внутрішньовенно.
6. При великому гемартрозі в першу добу – пункція суглоба, аспірація крові з наступним введенням глюкокортикоїдів у дозі 40-60 мг, гідрокортизону 10-15 мг на 10 кг маси хворого під прикриттям трансфузійних препаратів.
7. З 5-7 доби призначають фізіотерапію: електрофорез з кеналонгом або гідрокортизоном, потім 5% розчином йодистого калію. Для знищення місцевого фібринолізу в ураженому суглобі для зменшення кровоточивості з 3-4 доби використовують іонофорез з розчином  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти (5-8 процедур на курс).

***Протипоказами є:***

1. Внутрішньом'язові ін'єкції.
2. Застосування саліцилатів та піразолонових похідних.
3. Тривала імобілізація кінцівки.
4. Прийом холоду при гемартрозах.
5. Вливання великої кількості рідини.
6. Небажано введення наркотиків; больовий синдром доцільно купірувати трансфузійною терапією.

***4. Терапевтична тактика при кровотечах іншої локалізації у хворих на гемофілію:***

1. Місцева терапія: обробка ділянки, що кровоточить, гемостатичною губкою, 3% розчином перекису водню, 1-2% тромбіном, тромбoplastином, охолодженою 5%  $\epsilon$ -амінокапроновою кислотою, 5-10% феракрилом, 0,025%

адроксоном; також застосовуються судиннозвужуючі засоби (нафтізін, галазолін).

2. При носових кровотечах слід уникати тугої тампонади, особливо задньої, бо після видалення тампона кровотеча відновлюється з більшою силою. Крім того, туга тампонада може викликати утворення гематом у м'яких тканинах ділянки носа, зіву та глотки, які більш небезпечні та важче піддаються терапії.

3. Шлунково-кишкові кровотечі лікують великими дозами антигемофільних препаратів у сполученні з  $\epsilon$ -амінокапроною кислотою до 0,2 г/кг з одночасним застосуванням інгібітора протонної помпи ланзапу у дозі 30 мг на добу.

## **2.5.2. ЛІКУВАННЯ ІДІОПАТИЧНОЇ ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНОЇ ПУРПУРИ ТА ТРОМБОЦИТОПАТІЙ**

Лікування ІТП повинно бути комплексним та передбачати: ліквідацію геморагічного синдрому, виявлення і лікування хронічних осередків інфекції, супутніх захворювань, вплив на імунopatологічний процес, диспансерне спостереження, рекомендації для запобігання рецидиву хвороби дітям, які перебувають у стані ремісії.

1. Дієта №5 з виключенням прянощів, оцту, консервованих, алергогенних продуктів. Їжа мусить бути механічно щадливою, але з достатньою кількістю мінеральних солей та вітамінів (свіжі фрукти, овочі, ягоди).

2. Режим охоронний з виключенням фізичних навантажень, процедур, що викликають механічне подразнення шкіри або слизових оболонок (одяг, що стискає, чищення зубів тощо).

3. Етіопатогенетична терапія ІТП включає наступні етапи:

*При легких формах ІТП використовують:* препарати, що підвищують функції тромбоцитів, стабілізують клітинні мембрани та покращують метаболічні процеси. Позитивний ефект дають переміжні курси препаратів, які стимулюють адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів:

- √ літію карбонат в разовій дозі 0,025- 0,3мг залежно від віку 3 рази на день внутрішньо після їжі (курс до 7 днів);
- √ адроксон 0,025%-1-2 мл х 2-4 рази на день в\м (курс - 1 тиждень);
- √ рибоксин 0,05-0,2мг х 2-3 рази на добу (2-3 тижні);
- √ вітамін В<sub>5</sub> (пантотенат кальцію) 0,025-0,2мг х 3 рази на день (курс - 2 тижні);
- √ дицинон (етамзилат) 0,05-0,25-0,5мг х 3 рази на день або 12,5% розчин 2-4 мл внутрішньо (5-14 днів);
- √ ε-амінокапронова кислота 0,2 г/кг/добу (курс лікування до 2 тижнів).

*При середньому та важкому ступені захворювання призначають:* кортикостероїди (у стартовій дозі від 1-2мг/кг/добу) протягом 3-4 тижнів.

***При неефективності зазначених заходів в терапії використовуються:***

Антилімфоцитарні та антитимоцитарні імуноглобуліни, які впливають на Т-клітиний ланцюг імунітету, протягом 3-4 тижнів. Ведення імуноглобулінів пригнічує утворення антитіл, викликає більш швидке підвищення тромбоцитів, ніж при застосуванні глюкокортикоїдів. Призначення імуноглобулінів показано первинним хворим з рівнем тромбоцитів менш  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  і хворим, у яких спостерігаються загрожуючі життю кровотечі. Імуноглобуліни призначаються у дозах 0,4 - 1 г/кг на добу в залежності від важкості перебігу.

Сеанси лікувального плазмаферезу

Пульс-терапія з застосуванням глюкокортикостероїдів та цитостатиків. Пульс-терапія метилпреднізолоном (метипред, урбазан) проводиться у дозі 20 мг/кг/на добу внутрішньовенно 3 дні поспіль. Преднізолон вводиться з урахуванням добового ритму секреції адренкортикотропного гормону гіпофізу і кортикостероїдами надниркових залоз у першу половину дня з інтервалом у 3 години; останнє введення не пізніше 16 годин.

Препарати моноклональних антитіл – анти-CD<sub>40</sub>, анти-CD<sub>20</sub> (Rituximab). У більшості хворих, рефрактерних до базової та еферентної терапії, Rituximab у дозі 375 мг/м<sup>2</sup> на тиждень протягом 4 тижнів індукує повну відповідь.

Існують також дані про успішне лікування хворих на ІТП даназолом, який представляє андроген, що має імуномодельючий ефект та викликає стимуляцію мегакаріоцитарного паростку (доза 10-20 мг/кг на добу).

Виявлено також терапевтичний ефект від аутологічної та аlogenної трансплантації кісткового мозку або периферійних стовбурових клітин (див. додаток 6, 7).

***При неефективності вищезазначеної терапії протягом 6 місяців наступним етапом є спленектомія.***

Показаннями до спленектомії є:

- тривала тромбоцитопенія;
- гіперспленізм;
- анемізація (в наслідок хронічної крововтрати).

### ***Невідкладна допомога при кровотечах***

До терапії, спрямованої на ліквідацію геморагічного синдрому, входять наступні заходи:

#### **Місцева терапія:**

- *при носових кровотечах:* інтраназально розчин тромбіну (20 мг в ампулі), і адроксону 0,025%-2 мл, розчинених у 50 мл 5% розчину ε-амінокапронової кислоти (по 3-5 крапель у кожну ніздрю кожні 3-5 хв.), а також тампонади гемостатичною губкою, фібриновою плівкою;
- *при шлунково-кишкових кровотечах:* рекомендується охолоджена механічно та хімічно щадлива їжа – стіл 5а; охолоджений розчин ε-амінокапронової кислоти з адроксоном, тромбіном (по 1 чайній – столовій ложці 4-6 разів на добу);

- *при маточних кровотечах* застосовуються засоби, що посилюють скорочувальну здатність матки: прегнін по 0,01мг 2 рази на добу під язик та ін. При доведеному порушенні гормонального фону призначають ест-рогенні препарати: фолікулін у дозі 5000-10000 ОД, синестрол по 2 мл 0,1% розчину внутрішньом'язово. Призначення гормональних препаратів повинно контролюватися гінекологом.

### **Замісна терапія:**

- при наявності кровотечі та при рівні тромбоцитів менш  $30 \cdot 10^9$ /л необхідне введення тромбоконтрату (10 мл/ на кг/добу), виготовленого апаратним методом;
- при наявності анемії важкого ступеня показане введення еритроцитарної маси.

### **Патогенетична терапія:**

- Внутрішньовенне введення преднізолону в дозі 2-3 мг/кг коротким курсом 5-7 діб. Кортикостероїди ущільнюють судинну стінку, знижують фібриноліз, підвищують зсідання крові, а головне – зупиняють імуні-патологічний процес.
- Внутрішньо призначають інгібітори фібринолізу, протектори судинної стінки, стабілізатори біологічних мембран: літію карбонат, рибоксин, дицинон, АТФ з паленою магнезією), препарати, що підвищують функцію тромбоцитів (амінокапронова кислота, дицинон).

### **Лікування тромбоцитопатій**

Крім етіопатогенетичної терапії ( див. лікування легких форм ІТП), місцевої гемостатичної терапії патогенетично обгрунтованим є застосування у складі комплексної терапії препаратів літію ( 0,05-0,15 г. тричі на добу per os терміном до 14 днів), що підвищують чутливість тромбоцитів до агрегуючих

агентів, зменшують дезагрегацію внаслідок зниження активності аденілатциклази.

При важких формах тромбоцитопатій, що супроводжуються кровотечами із слизових оболонок, вважається доцільним введення тромбоконтрату.

## **2.6. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ до розділу «ГЕМОРАГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ»**

1. Поняття про геморагічні діатези. Класифікація.
2. Гемофілія А та В. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика. Прогноз у дітей.
3. Замісна терапія при наданні невідкладної допомоги хворим на гемофілію. Антигемофільні препарати (концентрати факторів згортання крові, свіжезаморожена плазма) та їх застосування.
4. Тромбоцитопенічна пурпура у дітей. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, диференціальна діагностика, лікування, прогноз. Невідкладна допомога при кровотечах.

## **2.7. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ до розділу «ГЕМОРАГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ»**

**№1.** В дитячу лікарню доставлений 14-річний хлопчик, хворий на гемофілію А. Неодноразово лікувався з приводу гемартрозу. Через 3 години після удару в живіт з'явився абдомінальний біль, поступово наросла блідість шкіри. ЧСС - 115 у хв., АТ 85/50 мм.рт.ст. Нв 87 г/л, Тр.  $3,0 \times 10^{12}$ /л. Час згортання крові по Лі-Уайту 17 хв. Хірург діагностував закриту травму органів черевної порожнини, внутрішньочеревну кровотечу. Яку одномоментну дозу кріопреципітату необхідно ввести?

- А. 20-30 Од/кг
- Б. 35-40 Од/кг
- В. 10-15 Од/кг
- Г. 60-80 Од/кг

**№2.** У дитини 8 років нудота, блювота, відмовляється від їжі, скаржиться на переймоподібний біль у животі. На кінцівках та сідницях симетричні, міс-цями зливні петехіально-папульозні геморагічні висипи. Вкажіть метод про-філактики вторинного гломерулонефриту у дитини.

- А. Призначення нестероїдних протизапальних препаратів
- Б. Ентеросорбенти
- В. Санація осередків хронічної інфекції
- Г. Адекватна антикоагулянтна терапія
- Д. Глюкокортикоїди препарти

**№3.** Мати дівчинки 9 років скаржиться на виникнення на шкірі дитини висипу у вигляді плям червоного кольору розміром до 5 мм. Елементи розташовані симетрично, переважно в ділянці ліктьових суглобів. Яким методом можна відрізнити геморагічну пляму від судинної?

- А. Натисненням
- Б. Пальпаторно
- В. Скарифікаційно
- Г. Розтиранням
- Д. Пункційно

**№4.** Для ураження тромбоцитарної ланки гемостазу характерні:

- А. Масивні крововиливи в підшкірну клітковину та суглоби
- Б. Плямисто-папульозний симетричний висип в ділянці суглобів
- В. Генералізоване збільшення лімфатичних вузлів
- Г. Пізні профузні післяопераційні кровотечі
- Д. Петехії та екхімози на шкірі

**№5.** Після перенесеної ГРВІ у дівчинки 5 років з'явилася носова кровотеча та поліморфна, поліхромна несиметрична висипка (петехії та екхімози) на тулубі і кінцівках. Лімфатичні вузли не збільшені. Патології з боку шлунково-кишкового тракту не виявлено. Нв 105 г/л, Ер. -  $3,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. -  $7,2 \times 10^9$ /л, тромбоц. -  $25 \times 10^9$ /л. Час згортання крові по Лі-Уайту – 7 хв., час кровотечі по Дюке – 9 хв., позитивна проба джгута (15 петехій). Ваш діагноз?

- А. Хвороба Вілебранда
- Б. Гемофілія
- В. Геморагічний васкуліт
- Г. ДВЗ-синдром
- Д. Тромбоцитопенічна пурпура

**№6.** У новонародженої дитини на 3 добу життя виникла мелена. Встановлено діагноз геморагічної хвороби новонародженого. Назвіть головний па-тогенетичний механізм розвитку цього захворювання.

- А. Дефіцит VII фактора зсідання крові
- Б. Ізоімунна тромбоцитопенічна пурпура
- В. Дефіцит вітамін -К-залежних факторів зсідання крові



- Г. Природжена тромбоцитопатія
- Д. ДВЗ - синдром

**№7.** Вкажіть тип спадковості гемофілії:

- А. Зчеплений з Х-хромосомою
- Б. Аутосомно-домінантний
- В. Аутосомно-рецесивний
- Г. Зчеплений з Y-хромосомою

**№8.** Дитина 12 років скаржиться на біль у колінних суглобах, симетричний геморагічний висип на гомілках та на сідницях. Після обстеження був поставлений діагноз: геморагічний васкуліт, шкіряно-суглобна форма. Яку дієту слід призначити дитині?

- А. Зі збагаченням білком
- Б. Загальний стіл
- В. Гіпоалергенну
- Г. Зі збагаченням вітамінів
- Д. З обмеженням білку

**№9.** Вкажіть препарат вибору при лікуванні II стадії ДВЗ-синдрому:

- А. Кріопреципітат
- В. Гепарин
- С. Преднізолон
- Д. Свіжезаморожена плазма
- Е. Контрікал

**№10.** Що характерно для гематомного типу кровоточивості?

- А. Патологічні зміни ендотелію судин
- Б. Петехії та екхімози на шкірі і слизових оболонках
- В. Масивні крововиливи в підшкірну клітковину та суглоби
- Г. Порушення функції тромбоцитів
- Д. Плямисто-папульозний симетричний висип в ділянці суглобів

**№11.** Дівчинка 7 років поступила до гематологічного відділення з носовою кровотечею. Напередодні хворіла на ГРВІ. Лікувалась антипіретиками, інтерфероном (інтраназально). Об'єктивно: на шкірі тулубу та кінцівок поліморфний, поліхромний несиметричний геморагічний висип. В аналізі крові: еритроц. -  $3,5 \times 10^{12}/л$ , Нв - 90 г/л, КП - 0,8, лейкоц. -  $10 \times 10^9/л$ , п/я. - 1%, с/я. - 61%, еоз. - 8%, лімф. - 20%, мон. - 10%, тромб. -  $25 \times 10^9/л$ , ШОЕ - 12 мм/год, тривалість кровотечі по Дюке - 6 хв. Оберіть найбільш раціональний варіант лікування.

- А. Вікасол, глюконат кальцію
- Б. Трансфузії еритроцитарної маси
- В. Курантіл, реополіглюкін
- Г. Гепарин, амінокапронова кислота

Д. Преднізолон, діцинон, амінокапронова кислота

**№12.** Дівчинка 12 років поступила до гематологічного відділення з носовою кровотечею та наявністю поліморфного, поліхромного несиметричного геморагічного висипу (петехій та екхімозів) на шкірі обличчя, тулубу та кінцівок. З анамнезу відомо, що “синці” без наявних причин стали виникати у дитини 2 місяці тому. Клін. ан. крові: Ер –  $3,2 \times 10^{12}$ /л, Нв – 90 г/л, КП – 0,88, тромбоцити –  $14 \times 10^9$  /л, лейкоцити –  $4,0 \times 10^{12}$  /л, б -1%, е-3%, п/я -3%, с/я -37%, лімф.-48%, моноц. -8%, ШОЕ – 12 мм/год. Вкажіть вирішальний метод визначення первинного або вторинного характеру тромбоцитопенії.

- А. Визначення часу згортання
- Б. Аутокоагуляційний тест
- В. Мієлограма
- Г. Визначення рівню функціональної активності тромбоцитів
- Д. Визначення часу кровотечі

**№13.** Хлопчик 5 років хворіє на гемофілію А. Після травми коліна через 6 годин з'явився біль у колінному суглобі, суглоб збільшився у розмірі, шкіра над ним гіперемірована, гаряча на дотик, рухи у суглобі різко обмежені. Який лікувальний захід слід призначити дитині в першу чергу?

- А. Введення вікасолу
- Б. Введення  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти
- В. Введення кріопреципітату
- Г. Пункція суглоба
- Д. Ін'єкція адреналіну

**№14.** При гемофілії час кровотечі:

- А. Не змінюється
- Б. Скорочується
- В. Подовжується

**№15.** У дівчинки 7 років спостерігаються часті носові кровотечі, періодично з'являється висип на тулубі після сну. Елементи висипу середньо- та великоплямисті, різнобарвні (симптом “шкіри леопарда”). В гемограмі – лейкоцити  $12 \times 10^9$  /л, тромбоцити  $55 \times 10^9$  /л, ШОЕ 15 мм/год. Ваш діагноз?

- А. Гемолітична анемія
- Б. Залізодефіцитна анемія
- В. Гострий лейкоз
- Г. Тромбоцитопенічна пурпура
- Д. Сепсіс

**№16.** Який тип кровоточивості характерний для гемофілії?

- А. Ангіоматозний
- Б. Васкулітно-пурпурний
- В. Петехіально-плямистий

- Г. Гематомний
- Д. Мікроциркуляторний

**№17.** Мати дівчинки 4 років скаржиться на часті носові кровотечі, що виникають вночі, без наявних причин. В клін. ан. крові: Ер –  $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв – 100 г/л, КП – 0,88, тромбоцити –  $148 \times 10^9 /\text{л}$ , лейкоцити –  $5,4 \times 10^9 /\text{л}$ , б -1%, е - 3%, п/я-3%, с/я -37%, лімф. - 48%, м -8%, ШОЕ – 6 мм/год . Який метод дослідження слід вважати найбільш інформативним у даному випадку?

- А. Визначення рівню функціональної активності тромбоцитів
- Б. Визначення часу кровотечі
- В. Визначення часу згортання
- Г. Мієлограма
- Д. Аутокоагуляційний тест

**№18.** Яке критичне число тромбоцитів небезпечне для розвитку тяжких кровотеч?

- А.  $20 \times 10^9/\text{л}$
- Б.  $30 \times 10^9/\text{л}$
- В.  $50 \times 10^9/\text{л}$
- Г.  $70 \times 10^9/\text{л}$
- Д.  $90 \times 10^9/\text{л}$

**№19.** Дитина народилася від першої вагітності, що перебігала на фоні аутоімунної форми ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури у матері. Під час вагітності мати спостерігалася гематологом. Рівень тромбоцитів був у межах  $100-140 \times 10^9/\text{л}$ . Клінічні ознаки захворювання не відзначалися. На 2 добу життя у дитини з'явився несиметричний поліморфний, поліхромний геморагічний висип на шкірі тулуба та кінцівок, мелена. Рівень тромбоцитів у дитини  $48 \times 10^9/\text{л}$ . Яка форма тромбоцитопенії має місце у дитини?

- А. Аутоімунна
- Б. Гетероімунна
- В. Трансімунна
- Г. Ізоімунна
- Д. Спадкова

**№20.** Молоде подружжя звернулося у медико-генетичний центр за консультацією у зв'язку з вагітністю дружини. Батько майбутньої матері страждає на гемофілію А. Яка вірогідність народження хворого на гемофілію хлопчика у цій сім'ї?

- А. 25%
- Б. 50%
- В. 75%
- Г. 100%
- Д. 0%

**№21.** У дівчинки 6 років через 3 тижні після щеплення з'явився симетричний петехіально-папульозний геморагічний висип на ногах та на сідницях, головний біль. Під час обстеження: стан дитини важкий, набряклість обличчя, гомілок. АТ - 140/90 мм рт. ст. Був діагностований геморагічний васкуліт. В клінічному аналізі сечі: білок – 0,78 г/л, лейкоцити – 10-15 у полі зору, еритроцити на  $\frac{1}{4}$  поля зору. Яка дієта буде оптимальною у даному випадку?

- А. Дієта N 5
- Б. Дієта N 1a
- В. Гіпоалергенна
- Г. Дієта N 7a
- Д. Дієта N 15

**№22.** Який тип кровоточивості притаманний геморагічному васкуліту?

- А. Васкулітно-пурпурний
- Б. Ангіоматозний
- В. Петехіально-плямистий
- Г. Мікроциркуляторний
- Д. Гематомний

**№23.** В дитяче гематологічне відділення було доставлено хлопчика, що страждає на гемофілію С. Через 2 години після екстракції зуба у дитини відновилася кровотеча. Який препарат слід вважати препаратом вибору у даному випадку для зупинки кровотечі?

- А. Свіжозаморожена плазма
- Б. Дицинон
- В. Кріопреципітат
- Г. Гепарін
- Д. Вікасол

**№24.** Активність вітамін К-залежних факторів згортання крові у дітей перших днів життя в порівнянні з дорослими:

- А. Нижча
- Б. Вища
- В. Така ж

**№25.** У хлопчика 7 років через 2 тижні після ангіни підвищилася температура тіла, з'явився симетричний плямисто-папульозний геморагічний висип на ногах. Був діагностований геморагічний васкуліт. Через 2 дні дитина почала скаржитися на біль у животі, нудоту. Тест на приховану кров у калі дав позитивний результат. Які препарати базисної терапії не слід використовувати у цьому випадку?

- А. Деагреганти
- Б. Вазопротектори
- В. Кортикостероїди

- Г. Антикоагулянти
- Д. Ентеросорбенти

**№26.** Що характерно для ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури?

- А. Зміни протромбінового тесту
- Б. Зміни часу згортання крові
- В. Зміни часу кровотечі

**№27.** В якому механізмі згортання відбуваються зміни при гемофілії?

- А. У судинно-тромбоцитарному
- Б. У зовнішньому
- В. У внутрішньому

**№28.** У хлопчика 3 років з моменту народження спостерігається геморагічний висип (петехії, екхімози) на шкірі тулубу, кінцівок, обличчя. З двохрічного віку у дитини з'явилися періодичні носові кровотечі. У матері дитини періодично мають місце "синці" без наявних причин, рясні тривалі менструації. В гемограмі дитини рівень тромбоцитів  $140 \times 10^9/\text{л}$ . Тести на функції тромбоцитів: адгезивність – 24%, агрегація – 36%, ретракція – 26%. Вміст антигемофільного фактору у крові 24%. Ваш діагноз?

- А. Спадкова тромбастенія Гланцмана
- Б. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- В. Гемофілія А
- Г. Гемофілія В
- Д. Хвороба Вілібранда

**№29.** Клінічні прояви гемофілії А обумовлені дефіцитом:

- А. XI фактора
- Б. VIII фактора
- В. IX фактора
- Г. Вітамін-К залежних факторів
- Д. XII фактора

**№30.** Хлопчик до першого року життя вигодовувався жіночим молоком. Після року у дитини почали зв'язуватися "синці", а після незначної травми виникли внутрішньом'язова гематома на лівій гомілці та гемартроз лівого колінного суглобу. До якої групи слід віднести захворювання у дитини?

- А. Тромбоцитопенії
- Б. Тромбоцитопатії
- В. Вазопатії
- Г. Коагулопатії
- Д. Змішана

## **2.8. ПЕРЕЛІК ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК до розділу «ГЕМОРАГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ»**

1. Провести клінічне обстеження (анамнез хвороби, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) дітей з захворюваннями кровотворної системи.
2. Вміти оцінити загальний аналіз крові у дітей різного віку в нормі та патології.
3. Оцінити дані коагулограми, тривалості кровотечі та швидкості зсідання крові.
4. Оцінити дані пунктату кісткового мозку.
5. Методика стернальної пункції.
6. Методи дослідження судинної резистентності.

## **3. ГЕМОБЛАСТОЗИ У ДІТЕЙ**

### **3.1. ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ**

#### **3.1.1. ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ**

Питання про етіологію лейкемій, як і інших пухлин, зводиться до визначення спадкових чи набутих умов, що сприяють виникненню пухлини, з одного боку, і до з'ясування безпосередньої події, що запускає одну клітку в безмежну проліферацію, - з іншого. У літературі досить широко висвітлена роль іонізуючої радіації у розвитку лейкемій. Існує чітка залежність частоти хронічного мієлолейкозу, гострої мієлобластної лейкемії, гострої лімфобластної лейкемії, гострого еритромієлозу дитячого віку від дози впливу іонізуючої радіації. При всіх цих лейкеміях доведена можливість прямої участі радіаційного пошкодження хромосом у розвитку пухлини, так як клітини, що складають субстрат пухлини, мають специфічні радіаційні пошкодження. Разом з тим, виявлений зв'язок частоти індукованих лейкемій та віку, в якому людина опромінюється: гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) виникає під впливом радіації в осіб молодше 19 років; мієлобластна (ГМЛ) - переважно у

опромінених у віці 30-44 років, хронічний мієлоз також частіше зустрічається в осіб цього віку, хоча, крім того, підйом захворюваності спостерігається і в групі дітей молодших за 9 років.

Також доведена роль хімічних мутагенів у розвитку лейкемій (бензолу, лікарських препаратів цитостатичної дії, левоміцетину, бутадіона та ін.).

Низка проведених досліджень стосується вивчення ролі спадковості у розвитку гемобластозів. Особливий інтерес представляють спадкові захворювання, які самі по собі не мають відношення до пухлинних процесів, але призводять до розвитку лейкемій. Перш за все це спадкові хвороби, що супроводжуються нестабільністю генотипу (зі спонтанними розривами хромосом, нерозходженням соматичних або статевих хромосом - хвороби Дауна, Фанконі, Тернера, синдром Клайнфелтера та ін., і хвороби, пов'язані з дефектами імунітету - хвороби Луї-Барр, Брутона, синдром Віскотта-Олдріча та ін.)

До створення лейкемічного клону призводить послідовний ланцюг подій, викладених нижче.

*Онкогени* - клітинні гени, гомологічні ретровірусам, що викликають злоякісні пухлини в експериментальних тварин. В даний час відомо близько 30 онкогенів в геномі людини і хребетних, що виконують важливі функції, пов'язані з регулюванням проліферації і диференціювання в різних клітинних системах. За функціональної активності вони можуть бути розділені на 4 групи:

- 1) онкогени, продуктами яких є ростові фактори;
- 2) онкогени, що відповідають за експресію рецепторів до ростових факторів;
- 3) онкогени, що виробляють медіатори проведення проліферативного сигналу з поверхні клітини через цитоплазму до ядра;
- 4) онкогени, які утворюють ДНК-зчеплені білки, що регулюють реплікацію ДНК і підсилюють експресію інших онкогенів.

*Активация онкогенів* будь-якого з перерахованих видів, пов'язана з підвищенням продукції онкобілків і може призвести до посилення проліферації,

роз'єднання зчеплених в нормі процесів проліферації і диференціювання. Принциповою властивістю білків, створених під впливом онкогенів при трансформації клітин, є їхня здатність замінювати нормальні фактори росту в регулюючому впливі на клітини. Механізми активації онкогенів різноманітні і мало вивчені. Один із важливих механізмів такої активації – транслокація, і делеції хромосом і точкові мутації.

У пухлинних клітинах може виявлятися широкий спектр змін хромосом, але деякі перебудови закономірно супроводжують визначені нозологічні форми пухлинних захворювань, у тому числі і лейкемій, і є специфічними для цих форм. Перша з таких специфічних хромосомних транслокацій була виявлена в 1960 році при хронічному мієлоїдному лейкозі - так звана «філадельфійська» хромосома (Ph'-хромосома). Розробка диференційованого забарвлення хромосом дозволила отримати дані про *специфічні мутації* практично при всіх основних формах лейкемій: ОМЛ t (8q-; 21q +), ОЛЛ t (4q-; 11q +), ХМЛ t ( 22q-; 9q +) та ін. У дітей виділяють два типи ХМЛ - з наявністю «філадельфійської» хромосоми і без неї. При останньому типі представлені моносомія хромосоми 7 (-7) і трисомія хромосоми 8 (+8).

Для лейкемій, притаманних тільки дитячому віку, характерні такі особливості, як *переважання виключно гострих лейкемій, серед них лімфобластних*. Це пов'язано з великою напруженістю проліферативних процесів в системі В-лімфоцитів у плоду, новонароджених і дітей грудного віку.

*Походження лейкемічних клонів.* Належність до тієї або іншої форми гострої лейкемії визначається тим, в якому місці «гемопоетичного дерева» відбулися описані події, що зробили клітину-попередницю певного виду родоначальницею лейкозного клону.

Прийнято гіпотезу, що поява Ph'-хромосоми служить міткою походження лейкозного клону з ранніх гемопоетичних попередників, поліпатентної стовбурової клітини або близьких їй. Виявлення Ph'-хромосоми при ГЛЛ є одним із самих несприятливих прогностичних ознак.



Розрахунок часу, необхідного для маніфестації гострої лейкемії, непростий, вимагає математичного моделювання з використанням кінетичних параметрів росту пухлини. Мінімальний час для напрацювання лейкемічного клону, що виявляється діагностичними методами дослідження - 1 рік, максимальна - 10 років, а в середньому - 3,5 року.

*Зростання пухлини і прогресія гострої лейкемії.* Не всі клітини лейкозної пухлини при гострому лейкозі здатні до поділу. Цю здатність має тільки певна, що змінюється в динаміці захворювання, частка клітин, яка називається «ростовою фракцією». Вона становить від 20 до 50% пухлинних клітин. Швидкість поділу лейкозних клітин з «ростової фракції» суттєво не відрізняється від нормальної, а величина лейкозної продукції і швидкість росту лейкозної маси знаходяться в прямому зв'язку з величиною «ростової фракції». Таким чином, розвиток лейкемії можна представити схематично (рис. 2).



Рис. 3.1. Етапи розвитку лейкемії

Існуючі класифікації лейкозів базуються на принципах функціонального гістогенезу, заснованих на припущенні, що в злоякісно трансформованих клітинах зберігаються фенотипічні ознаки, властиві початково нормальним клітинам.

### 3.1.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЙ (ГЛ)

Класифікація ГЛ тісно пов'язана зі схемою кровотворення. Гемопоез має 2 ланки (рис. 3.2).

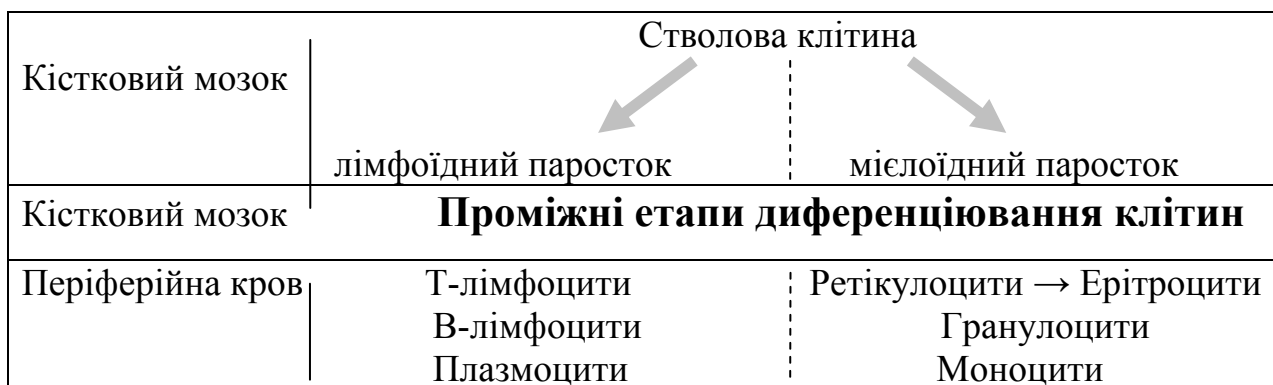


Рис. 3.2. Фрагмент схеми еритропоезу

#### **Класифікація гострої лімфобластної лейкемії**

1. Класифікація гострої лімфобластної лейкемії (FAB, 1992) за розміром та цитологією баластних клітин представлена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

За розміром та цитологією баластних клітин виділяють наступні варіанти:

| Цитологічні особливості | L1  | L2   | L3                                    |
|-------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Розмір клітини          | Переважають малі клітини                      | Великі, різноманітні за розміром                     | Великі                                |
| Ядерний хроматин        | Гомогенний у всіх клітинах                    | Різнорозмірний, гетерогенний                         | Тонкопетлистий та гомогенний          |
| Форма ядра              | Правильна; іноді ядро розщеплене або втиснуте | Неправильна; найчастіше, ядро розщеплене та втиснуте | Овальна, правильна                    |
| Нуклеоли                | Непомітні або малі та непостійні              | Часто великі, одна та більше                         | Глибокі, міхуровидні, одна або більше |

| Цитологічні особливості | L1                                  | L2                                    | L3             |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Кількість цитоплазми    | мізерне                             | різноманітне                          | Помірно велике |
| Базофілія цитоплазми    | Слаба або помірна, рідко інтенсивна | Різноманітне, густа у деяких випадках | Дуже рясна     |
| Вакуолізація цитоплазми | Різноманітна                        | Різноманітна                          | Часто виражена |

2. За ураженням кровотворного паростка ГЛЛ класифікується як Т-лінійний, В-лінійний.

### **Класифікація гострої мієлобластної лейкемії**

Класифікація гострої мієлобластної лейкемії (FAB, 1992) представлена в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

#### Класифікація гострої мієлобластної лейкемії

| Позначення    | Назва   |
|---------------|---|
| M0            | Гостра недиференційована мієлоїдна лейкемія                 |
| M1            | Гостра мієлоїдна лейкемія без дозрівання                    |
| M2            | Гостра мієлоїдна лейкемія з дозріванням                     |
| M3            | Гостра промієлоцитарна лейкемія                             |
| M3 підваріант | Гостра промієлоцитарна лейкемія з гранулоцитарним ураженням |
| M4            | Гостра мієломоноцитарна лейкемія                            |
| M4            | Гостра мієломоноцитарна лейкемія з еозинофілією             |
| M5            | Гостра моноцитарна лейкемія                                 |
| M5a           | Гостра монобластна лейкемія                                 |
| M5в           | Гостра промоноцитарно-моноцитарна лейкемія                  |
| M6            | Гостра еритробласна лейкемія                                |
| M7            | Гостра мегакаріобласна лейкемія                             |

### 3.1.3. КЛІНІКА ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЙ

Дебютні прояви гострої лейкемії різноманітні і можуть перебігати під різними «масками». Ці «маски» можна розділити на дві групи: цитопенічні та гіперпластичні (табл. 3.3). Цитопенічні «маски» обумовлені пригніченням

Таблиця 3.3

Захворювання-«маски», які складають труднощі в діагностиці гострої лейкемії у дітей

| “Маски” переважно цитопенічні | “Маски”, пов’язані переважно з гіперпластичним ураженням органів |
|-------------------------------|--|
| Апластична анемія             | Ревматизм  |
| Гемолітична анемія            | Лімфаденіт   |
| Тромбоцитопенічна пурпура     | Епідемічний паротит  |
| Геморагічний васкуліт         | Хвороба Боткіна  |
| Скарлатина                    | Травма   |
| Краснуха                      | Туберкульозний спонділіт   |
| Гостра дизентерія             | Туберкульозний коксит  |
| Черевний тиф                  | Інфекційний мононуклеоз  |
| Гельмінтози                   | Бруцельоз  |
| Грип                          | Гострий апендицит  |
| Ангіна                        | Лімфогранулематоз  |
| Сепсис                        | Лімфосаркома середостіння  |
| Пневмонія                     | Тимома   |

кістково-мозкового кровотворення за рахунок заміщення здорових паростків гемопоєзу бластними клітинами. Гіперластичні маски зв’язані з накопиченням пухлинної маси в органах і тканинах.

Такі пацієнти, що мають вищезазначені захворювання та відсутність ефекту від призначеної терапії, потребують пильної уваги з щотижневим контролем клінічного аналізу крові з підрахунком рівнів тромбоцитів і ретикулоцитів.

Провідні клінічні симптоми та синдроми представлені в табл. 3.4. Клінічні прояви залежать від виду лейкозу (лімфоїдний або мієлоїдний). Маніфестація лімфоїдного лейкозу найчастіше пов’язана з симптомами інтоксикації і проліферативного синдрому. ГМЛ зазвичай стартує проявами геморагічного і анемічного синдромів. Основні причини розвитку анемічного синдрому у хворих на гостру лейкемію наведені на рисунку 3.3.

## Провідні клінічні синдроми гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ)

| Синдром         | Прояви  | Чинники формування   |
|-----------------|---|--|
| Інтоксикаційний | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальне нездужання.</li> <li>• Лихоманка.</li> <li>• Болі в кістках, великих суглобах</li> </ul>  | Продукти розпаду бластних клітин   |
| Анемічний       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Блідість шкіри і слизових оболонок.</li> <li>• Астенізація.</li> </ul>   | <p>При ГЛЛ в наслідок знищення пухлинною масою еритроїдного паростку.</p> <p>При ГМЛ варіант М<sub>6</sub> в наслідок первинного ураження еритроїдного паростку</p>  |
| Геморагічний    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поліморфний, поліхромний висип (від петехій до екхимозів), розташований несиметрично, включаючи слизові оболонки.</li> <li>• Кровотечі (за часом виникнення ранні).</li> </ul> | <p>При ГЛЛ в наслідок знищення пухлинною масою еритроїдного паростку.</p> <p>При ГМЛ варіант М<sub>6</sub> в наслідок первинного ураження еритроїдного паростку.</p> |
| Проліферативний | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Збільшення печінки, селезінки та лімфовузлів.</li> <li>• Підшкірні лейкеміди.</li> </ul>   | Внаслідок дисемінації пухлинної маси лімфогенно та гематогенно   |
| Нейролейкоз     | Вогнищева або дисемінована симптоматика   | Проникнення бластних клітин крізь гематоенцефалічний бар'єр  |

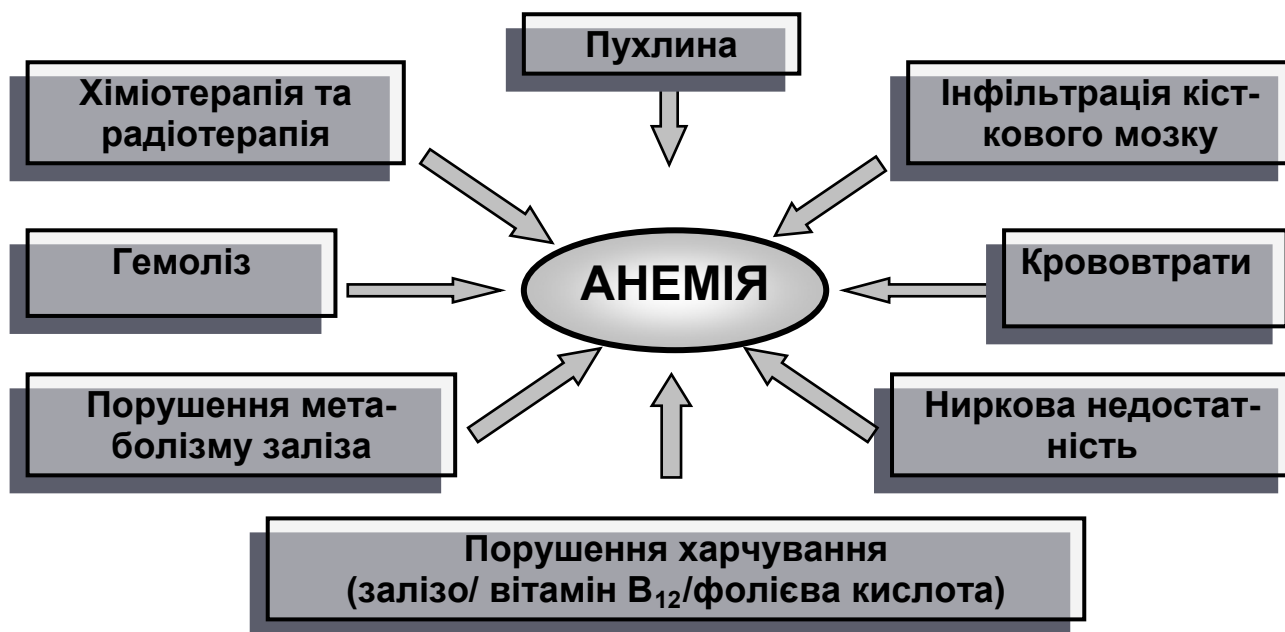


Рис. 3.3. Основні причини виникнення анемії у онкогематологічних хворих.

Можуть спостерігатися також деякі особливості клініки ГЛЛ: при Т-клітинному варіанті може спостерігатися синдром верхньої порожнистої вени і/або обструкція дихальних шляхів через велику пухлинну масу переднього середостіння; при рідкісній В-клітинній лейкемії інтраперітонеальна лімфома може викликати симптоматику кишкової непрохідності, або ниркової недостатності.

### 3.1.4. ДІАГНОСТИКА ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЙ

#### *Клінічна діагностика*

Огляд пацієнта дозволяє визначити ступінь дисемінації захворювання та оцінити обсяг невідкладних заходів у кожному конкретному випадку. Під час огляду повинні бути визначені: лихоманка та наявність бактеріальних ускладнень, ознаки кровотечі (шкіра, слизові, сітківка), розміри органів (печінка, селезінка, можливо, нирки), наявність симптомів обструкції; неврологічний статус.

#### *Лабораторна діагностика*

Клінічні та лабораторні діагностичні критерії гострих лейкемій

представлені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Лабораторна діагностика гострих лейкемій

| Види гострих лейкемій  |             | Діагностика  |  |
|------------------------|-------------|--|--|
| <b>ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ</b> |             | <b>Клінічний аналіз крові:</b>   |  |
|                        |             | <ul style="list-style-type: none"> <li>абсолютні (наявність бластів в периферичній крові і «лейкемічний провал»);</li> <li>відносні (анемія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз або лейкопенія, прискорена ШОЕ, ретикулоцитопенія);</li> <li>бласти у КМ &gt;25%</li> </ul> |  |
| <b>ГЛЛ</b>             |             | лаб діагностика  | <b>ГМЛ</b>   |
| Т клітинний            | В клітинний | 1. Цитохімічні дослідження: «+» глікоген для ГЛЛ   | <b>М0</b> - Гостра недиференційована мієлоїдна лейкемія<br><b>М1</b> - Гостра мієлоїдна лейкемія без дозрівання<br><b>М2</b> - Гостра мієлоїдна лейкемія з дозріванням<br><b>М3</b> - Гостра промієлоцитарна лейкемія<br><b>М3</b> підваріант- Гостра промієлоцитарна лейкемія з гранулоцитарним ураженням<br><b>М4</b> - Гостра мієломоноцитарна лейкемія<br><b>М4</b> - Гостра мієломоноцитарна лейкемія з еозинофілією<br><b>М5</b> - Гостра моноцитарна лейкемія<br><b>М5а</b> - Гостра монобластна лейкемія<br><b>М5в</b> - Гостра промоноцитарно-моноцитарна лейкемія<br><b>М6</b> - Гостра еритробластна лейкемія<br><b>М7</b> - Гостра мегакаріобластна лейкемія |
| L1, L2, L3             |             | 2. Імунофенотипування з використанням CD маркерів  | 1. Імунофенотипування з використанням CD маркерів  |
|                        |             | 3. Морфологічне дослідження мазку кісткового мозку   | 2. Цитохімічні дослідження (позитивна реакція на мієлопероксидазу)   |

**Апаратне дослідження**

- Сонографія: живіт, середостіння (органомегалія, інфільтрація кишки, ураження тимуса, лімфатичних вузлів).
- Рентгенографія: грудна клітка у двох проекціях, скелет.
- Електрокардіографія, ехокардіографія, ехоенцефалографія.
- КТ черепа, МРТ черепа: виключає церебральну кровотечу і бластні інфільтрати.
- КТ, МРТ грудної клітини і живота: інфільтрація органів, і визначення їх об'єму.
- Скелетна сцинтиграфія та МРТ для виключення інфільтратів (остеолиз).

### ***План обстеження хворого перед початком хіміотерапії***

- Біохімічні показники: функції нирок, печінкові ензими, білірубін, сечова кислота, коагулограма.
- Інфекційний статус (бактеріологія, вірусологія).
- Група крові, резус-фактор.
- HLA-типування.
- Діагностична люмбальна пункція.
- Рентгенографія органів грудної клітини, ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини та нирок.

У рамках первинної діагностики гострої лейкемії обов'язковими є наступні дослідження - цитологія і цитохімія, цитогенетика. Ці методи проводяться в особливо кваліфікованих референтних центрах.

**Цитологія.** Діагноз ставиться на підставі даних кістковомозкової пункції. За критеріями визначення кількість бластів серед ядерних клітин у кістковому мозку становить: для діагнозу ГЛЛ  $\geq 25\%$ , а для ГМЛ  $\geq 30\%$ . В окремих випадках для діагнозу ГЛЛ досить доказів наявності лімфобластів у крові.

**Цитохімія.** Цитохімія після введення імунологічних доказових методик для ГЛЛ втратила значення, однак є корисною в сумнівних випадках за наявності  $\geq 3\%$  мієлопероксидазопозитивних бластів для діагностики ГМЛ. Позитивна реакція на естеразу виключає ГЛЛ і є типовою для моноцитарної лейкемії. Лімфобласти приблизно в 50% випадків є PAS-позитивними. Присутність кислої фосфатази в  $\geq 50\%$  бластів може вказувати на Т-ГЛЛ.

Оцінка ЦНС статусу - наявність бластних клітин в лікворі свідчать на користь лейкемії.

**Імунофенотипування.** Імунофенотип є важливим для розмежування різних підтипів ГЛЛ і ГМЛ. Наявними антигени вважаються тільки при їх експресії  $\geq 20\%$  для поверхневих маркерів або  $\geq 10\%$  - для бластів (для цитоплазматичних маркерів). При діагностиці ГМЛ імунофенотипування для діагнозу M0 і M7 підтипів є основним.



**Цитогенетика і молекулярна генетика** швидкого діагнозу в більшості випадків не використовується, але для подальшої терапії та прогностичної оцінки є обов'язковими. При ГЛЛ особливо слід відзначити позитивну філадельфійську хромосому ГЛЛ з t(9; 22), визначення якої проводиться за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

### **Рецидиви гострої лейкемії**

Варіанти та діагностика рецидивів представлена в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Діагностика рецидивів гострої лейкемії

| Вид рецидиву                             | Критерії діагностики  |
|--|---|
| Ізольований КМ-рецидив                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ОЛЛ: <math>\geq 25\%</math> лімфобластів в КМ.</li> <li>• ОМЛ: <math>\geq 5\%</math> безперечних мієлобластів в КМ (контроль в динаміці при більш низькому числі бластів обов'язковий).</li> </ul>   |
| Ізольований ЦНС-рецидив                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;5/\text{мм}^3</math> клітин в лікворі (для ГМЛ <math>&gt; 10/\text{мм}^3</math> клітин) і морфологічно однозначно ідентифіковані лімфо- і, відповідно, мієлобласти.</li> <li>• При внутрішньочерепних змінах на КТ (МРТ) або ЯМРТ за відсутності бластів в лікворі.</li> <li>• Оцінка показників крові або кісткового мозку для прояснення діагнозу ізольованого ЦНС-рецидиву є обов'язковою.</li> <li>• При пухлині мозку - біопсійне підтвердження.</li> </ul> |
| Ізольований рецидив яєчок                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Уні- або білатерально безболісне щільне припухання яєчок (обсяг яєчка в більше, ніж в 2 рази стандартного обсягу норми, яка визначається відповідно віком після Pgrader-орхітометру).</li> <li>• Діагноз ізольованого рецидиву яєчок встановлюється шляхом біопсії.</li> </ul>   |
| Ізольовані інфільтрати інших локалізацій | Доводяться шляхом проведення біопсії  |
| Комбіновані рецидиви                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одночасне ураження двох та більше вогнищ локалізації.</li> <li>• При комбінованому рецидиві ураження кісткового мозку враховується, коли в ньому виявлено більш, ніж 5 % лейкемічних бластів.</li> </ul>   |

### **Критерії ефективності терапії гострої лейкемії**

1. Задовільне самопочуття хворого, без ознак прогресії.
2. У стадії компенсації - наявність токсичних наслідків ПХТ в органах і системах (лейкопоез, тромбоцитопенія, агранулоцитоз та ін.).
3. Лабораторні критерії:
  - а) у мієлограмі менше 5% бластних клітин при нормальних вікових показниках периферичної крові;
  - б) у периферичній крові гемоглобін більше 90 г/л, еритроцити більше  $3 \times 10^9$ /л, гранулоцити більше  $1,0 \times 10^9$ /л, тромбоцити більше  $100 \times 10^9$ /л;
  - в) біохімічні показники крові в межах норми.
4. Відсутність інфекції, грибкових уражень.
5. Рентгенконтроль, УЗД, КТ – без ознак гіперпластичного синдрому.

### **ПРОГНОЗ**

Прогноз для ГЛЛ складає 70% безрецидивного виживання, для ГМЛ - 56,9%. До групи хворих безрецидивного виживання відносять пацієнтів, які перенесли активну хіміотерапію (протокольне лікування), підтримуючу терапію і протягом п'яти років не дали рецидивів.

## **3.2.ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ У ДІТЕЙ**

Лімфогранулематоз (ЛГМ) - первинне пухлинне захворювання лімфатичної системи, що відноситься до гемобластозів. Серед злоякісних лімфом ЛГМ займає перше місце. За даними більшості авторів пацієнти до 14 років складають близько 10% від усіх, що захворіли.

Як окрема нозологическая одиниця ЛГМ вперше був описаний англійським лікарем Т. Hodgkin в 1832 році.

В даний час загально визнано, що ЛГМ є злоякісним захворюванням. Це підтверджується численними гістологічними, цитологічними, а також цито-

генетичними дослідженнями клітин уражених лімфовузлів, серозних випотів і периферичної крові.

### **3.2.1. ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ**

Етіологічний фактор, що викликає малігнізацію клітин при ЛГМ, не встановлений. Найбільш інтенсивно дискутується в зв'язку з цим вірусне, генетичне та імунологічне походження цієї пухлини.

**Вірусна природа.** Встановлено високий ризик розвитку ЛГМ у пацієнтів, що перенесли інфекційний мононуклеоз. Результати епідеміологічних і гістологічних досліджень, які освітлюють зв'язок між інфекційним мононуклеозом і лімфогранулематозом, також свідчать про можливу роль вірусу Ебштейна-Барр в етіології ЛГМ.

**Генетична теорія.** Клінічними дослідженнями встановлена висока частота виникнення сімейного ЛГМ. У найближчих родичів хворих лімфогранулематозом ризик його виникнення зростає в 2-3 рази. Наявні повідомлення про підвищений ризик виникнення ЛГМ з успадкованими синдромами імунної недостатності, особливо з атаксією-телеангіектазією, про кілька випадків в одній і тій же родині лімфогранулематозу з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Значення хромосомних аномалій, що часто зустрічаються при ЛГМ, як і при інших злоякісних новоутвореннях, доки не з'ясовано.

**Імунологічна теорія.** Морфологічні прояви, що спостерігаються при імунних реакціях типу "трансплантат проти господаря", дозволили Н. Kaplan (1977) припустити, що ЛГМ - це аутоімунний про-процес, викликаний взаємодією пухлинних і нормальних лімфоїдних клітин, що супроводжується пригніченням імунітету.

ЛГМ виникає уніцентрично з наступним поширенням в організмі метастатичним шляхом - лімфогенним або гематогенним. Субстратом ЛГМ є поліморфноклітинна гранульома, що створена лімфоцитами, ретикулярними клітинами, нейтрофілами, еозинофілами, плазматичними клітинами, фіброзної тканиною.

Лімфогранулематозна тканина спочатку створює окремі дрібні вузлики всередині лімфовузлу, а потім, прогресуючи, витісняє нормальну тканину вузла і стирає його малюнок.

У літературі останніх років багато уваги приділяється функціональним особливостям лімфоцитів периферичної крові хворих на ЛГМ у зв'язку з імунними розладами. Однак ці дослідження можуть відноситися лише до субпопуляції функціонально зрілих клітин. Поряд з цим, при ЛГМ в периферичній крові хворих виявляють значно підвищений рівень кінцевої дезоксинуклеотиділтрансферази (КДТ) - маркерного ферменту незрілих лімфоцитів. Згідно з експериментальними даними А.Н.Шутко і співавт. (1981, 1982), лімфоцити виділяють в міжклітинне середовище КДТ, яка сприяє реутилізації нуклеїнових продуктів розпаду клітин, що гинуть, і тим самим підтримують підвищений рівень нуклеїнової обміну в проліферуючих тканинах. Таким чином, зростаюча пухлина знаходиться у привілегірованому стані і привертає до себе значну частину цієї субпопуляції лімфоцитів (Fidler J., 1980). При достатній кількості цих клітин пухлина розвивається локально, може досягати значних розмірів без тенденції до генералізації гемато- і лімфогенним шляхами. В цій ситуації в лімфатичних вузлах поряд з пухлинної трансформацією також виявляється значна кількість лімфоцитів, що при ЛГМ, мабуть, проявляється лімфоїдною перевагою. Збіднення лімфоцитами супроводжується переходом до менш сприятливих у прогностичному відношенні варіантів, аж до лімфоцитарного виснаження. Пухлинні клітини при нестачі або абсолютній відсутності метаболічної підтримки з боку лімфоцитів з трофічними функціями починають метастазувати по лімфатичних і кров'яних судинах, використовуючи для свого зростання трофічні резерви все нових і нових регіонів. Одночасно здійснюється відбір метаболічно автономних, найменш залежних від лімфоцитів клонів пухлинних клітин.

З цих позицій можливо пояснити, по-перше, що при особливо злоякісних швидкоплинних формах хвороби пухлинні маси не досягають великих розмірів, але спостерігається значна гематогенна дисемінація, і, по-друге, що

злюкисності гістологічного варіанта. Субпопуляція молодих лімфоцитів, що виконує функцію клітинного харчування, при прогресуючому перебігу пухлини постійно поповнюється з кісткового мозку. При цьому створюється ситуація функціональної напруженості, яка довго може компенсуватися системою гематологічного гомеостазу. Порушення однієї з ланок гомеостатичної рівноваги між організмом і пухлиною призводить до виснаження резервів кісткового мозку, до зниження загального числа лімфоцитів, що супроводжується іноді повним зникненням фракції лімфоцитів з наявністю КДТ. Виявлене різке зменшення КДТ-залежних лімфоцитів, тобто молодих форм, з яких у подальшому під впливом різних факторів формуються імунокомпетентні лімфоцити, дозволяє вважати, що перш за все відбувається зниження субпопуляції КДТ-залежних лімфоцитів, які витрачаються у величезних кількостях у зв'язку з ростом новоутворення і в той же час постачають первинні клітинні елементи для імунокомпетентних клітин. Останні повинні виконувати функцію нагляду за пухлинними клітинами, але пухлина активно виснажує її первинні запаси. Повне виснаження фракції КДТ-залежних лімфоцитів призводить до зниження харчування багатьох соматичних клітин організму, що клінічно проявляється схудненням. Крім того, в крові починають накопичуватися продукти розпаду тканин і пухлини, які викликають пірогенну реакцію. Клінічно це проявляється лихоманкою і профузним потім. Мобілізація в таких умовах резервів кісткового мозку може призвести до тимчасового викиду КДТ-залежних лімфоцитів. Це супроводжується нормалізацією температури, зменшенням пітливості і деяким відновленням маси тіла. Потім симптоми інтоксикації знову наростають у хворих, що не лікуються.

### **3.2.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ**

Класифікаційні визначення необхідні для вибору стратегії лікування, а також для прогнозування перебігу та виходу захворювання. При ЛГМ розглядаються три групи ознак - гістологічний варіант, симптоми інтоксикації і анатомічне розповсюдження. Саме дві останні позиції покладені в основу

клінічної класифікації, а гістологічні варіанти визначають морфологічну номенклатуру.

### Міжнародна морфологічна класифікація (1965):

1. Лімфогістіоцитарний варіант.
2. Нодулярний склероз.
3. Змішаноклітинний варіант.
4. Варіант з лімфоїдним виснаженням.

Характеристика гістологічних варіантів представлена в таблиці 3.7

Таблиця 3.7

#### Характеристика гістологічних варіантів ЛГМ

| Гістологічний варіант    | Характеристика   |
|--------------------------|--|
| Лімфогістіоцитарний      | Проліферація зрілих лімфоцитів і гістіоцитів. Еозинофільні і нейтрофільні лейкоцити, плазматичні клітини нечисленні або зовсім відсутні. Виразених вогнищ склерозу і некрозу немає. Клітин Березовського-Штернберга мало, це не типові "діагностичні" форми, а більш дрібні клітини з широкою світлою цитоплазмою, двухлопастним ядром з нижнім хроматином і невеликим нечітким ядрцем |
| Нодулярний склероз       | Характеризується утворенням правильних тяжів колагену, що поділяють пухлинну тканину на ділянки округлої форми. Пухлина тканина в центрі вузлика може складатися з зрілих лімфоцитів, серед яких розташовуються особливо великі клітини Штернберга з широкою піннявою цитоплазмою і безліччю дрібних ядер.   |
| Змішаноклітинний         | Клітки дуже поліморфні. Наявні клітини Березовського-Штернберга, еозинофільні і нейтрофільні лейкоцити, лімфоцити, плазматичні клітини, реактивні гістіоцити (епітеліоїдні клітини), фібробласти, тяжи дифузного фіброзу. Клітинні скупчення і ділянки склерозу розташовані нерівномірно, що надає тканинним розростанням строкатий вигляд. Зустрічаються вогнища некрозу.             |
| З лімфоїдним виснаженням | об'єднує два морфологічно різні групи за ознакою повної відсутності лімфоцитів. Дифузний склероз супроводжується різким переважанням розростань грубих тяжів волокнистої сполучної тканини з випаданням аморфних білкових мас, серед яких на окремих ділянках розташовуються незначні скупчення клітин, головним чином Ходжкіна, Березовського-Штернберга, фібробластів.               |

Клінічна класифікація ЛГМ представлена в таблиці 3.8.

## Клінічна класифікація ЛГМ (Ann Arbor, 1971)

|            |  |
|------------|--|
| Стадія     | Анатомічне розповсюдження  |
| Стадія I   | Ураження лімфовузлів однієї області (I) або ураження одного позалімфатичного органу або локалізації (I E)  |
| Стадія II  | Ураження лімфовузлів двох ділянок і більше з одного боку діафрагми (II) або ж локалізоване ураження одного позалімфатичного органу або локалізації (II E) з того ж боку діафрагми. Кількість уражених локалізацій і лімфовузлів вказується арабською цифрою. |
| Стадія III | Ураження лімфовузлів будь-яких ділянок по обидва боки діафрагми (III), що супроводжується або локалізованим ураженням одного позалімфатичного органу або локалізації (III E), або ураженням селезінки (III S) або поразкою того й іншого (III ES)            |
| Стадія IV  | Дифузне ураження одного або більше органів з ураженням лімфовузлів або без них.  |

Примітки:

1. Літерою E позначається локалізація ЛГМ у позалімфатичному органі або місці.
2. Лімфатичні органи: ЛУ, селезінка, тимус, вальдейрово кільце
3. Локалізація ураження в IV стадії, доведена гістологічно, позначається символами: L - легені, H - печінка, M - кістковий мозок, O - кістки, P - плевра, D - шкіра, підшкірна клітковина.
4. Ураження печінки і кісткового мозку - завжди IV стадія.

Кожна стадія має категорії А і В. Літера А в діагнозі визначає відсутність загальних симптомів. Літеру В вносять в діагноз при наявності загальних симптомів, а саме: нічні поти, температура тіла вище 38°C, схуднення на 10% і більше за останні 6 міс.

### 3.2.3. КЛІНІКА ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ

Клініка ЛГМ різноманітна. Починаючись з лімфовузлу тієї чи іншої групи, патологічний процес може поширюватися практично на всі органи, супроводжується різними за вираженістю симптомами інтоксикації. Провідне ураження того чи іншого органу або системи визначає клінічну картину захворювання. Першим проявом ЛГМ зазвичай стає збільшення лімфовузлів; в 60-75% випадків процес починається в шийно-надключичних лімфовузлів, трохи частіше зправа. Як правило, збільшення периферічних лімфовузлів не

## Клінічні симптоми і синдроми ЛГМ

| Клінічні синдроми | Прояви клінічного синдрому  | Характеристика патологічного процесу   |
|-------------------|---|--|
| Проліферативний   | <p>Збільшення периферійних лімфатичних вузлів.</p> <p>Збільшення лімфовузлів середостіння</p> <p>Збільшення ЛУ ШКТ</p> <p>Гепатолієнальний синдром.</p> <p>Ураження кісток.</p> <p>Ураження інших органів</p> <p>Ураження ЦНС</p> | <p>Лімфовузли рухливі, щільноеластичні, не зпаяні зі шкірою, безболісні. Поступово вони зливаються у великі конгломерати.</p> <p>Лімфовузли збільшуються внаслідок проліферації та інфільтрації лімфоїдної тканини. Можливий розвиток окремих вогнищ або дифузних інфільтратів, іноді з розпадом і створенням порожнин. Ураження легень зазвичай не супроводжується фізикальними симптомами. Пухлина зростає інфільтративно, можливе проростання в перикард, міокард, стравохід, трахею.</p> <p>Стискання судин бризжейки або проростання пухлини в стінку шлунка і кишківника.</p> <p>Токсичне ураження селезінки у хворих з I-II клінічної стадією. Інфільтрація пухлинними клітинами на III-IV клінічній стадії. Явищ гіперспленізма не спостерігається.</p> <p>Найчастіше вражаються хребці, потім грудина, кістки тазу</p> <p>Лімфогранулематозні гранульоми зустрічаються в нирках, молочних залозах, яєчниках, тимусі, щитовидній залозі, в м'яких тканинах грудної клітки, ребрах.</p> <p>Характерно ураження спинного мозку, а саме мозкових оболонок. Виявляють серйозні неврологічні розлади аж до повного поперечного мієліту.</p> |
| інтоксикаційний   | <p>Лихоманка</p> <p>Шкіряний свербіж</p> <p>Схуднення</p>   | <p>Спостерігається хвилеподібний підвищення температури, починають наошесся з ознобу і закінчується проливним потом</p> <p>Шкіряний свербіж буває приблизно у 25-35% хворих. Його вірогідність різна: від помірного свербіння в області збільшених ЛУ до генералізованого дерматиту з розчухами по всьому тілу і випаданням полос.</p> <p>Схуднення супроводжує важкі загострення і термінальні стадії захворювання.</p>   |
| Анемічний*        |   | В наслідок крововтрати з формуванням постгеморагічної анемії, що має загально анемічні клініко-лабора-торні прояви   |

Примітка. \* - анемічний синдром вторинний



Перебіг ЛГМ може бути різним – від доброякісного, що триває багато років, до під гострого, що призводить до смерті хворих за декілька місяців. Можливі ускладнення ЛГМ:

- гостра асфіксія (при швидкому збільшенні лімфатичних вузлів середостіння),
- Стискання жовчного протоку з розвитком механічної жовтяниці,
- Кишкова непрохідність (при стисканні кишечника лімфатичними вузлами), утворення нориць збільшених периферичних лімфатичних вузлів,
- Амілоїдоз нирок і кишечника (найбільш серйозне ускладнення ЛГМ; зазвичай, він швидко призводить до смерті хворого)

На перебіг захворювання негативно відображаються інсоляція, фізіотерапевтичні процедури (кварц, УВЧ, гальванізація тощо). Причиною смерті більшості хворих ЛГМ стає прогресування захворювання, що призводить до кахексії, легенево-серцевої, печінкової, печінково-ниркової недостатності, амілоїдозу. У 25% випадків до смерті призводять ускладнення лікування, гіпоплазія кровотворення, гнійні інфекції, кровотечі, вторинні злоякісні новоутворення.

### **3.2.4. ДІАГНОСТИКА ТА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ**

Під терміном "діагностика пухлинного процесу" мають на увазі три моменти:

1. Диференційна діагностика, тобто виділення даного захворювання з ряду інших, подібних до нього за клінічною картиною. Оскільки при ЛГМ провідним клінічним симптомом є збільшення периферичних лімфовузлів, то в практичній діяльності ЛГМ диференціюють від різних лімфаденопатій, які досить численні в дитячому віці.
2. Підтвердження діагнозу, запідозреного на підставі клінічних даних.
3. З'ясування ступеня розповсюдженості процесу в організмі хворого, тобто визначення стадії захворювання.

Етапи клініко-лабораторного обстеження хворого на ЛГМ представлені в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Етапи клініко-лабораторного обстеження хворого на ЛГМ

| Методи дослідження   |   |
|--|---|
| Обов'язкові  | Факультативні   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анамнез (особлива увага звертається на загальні симптоми).</li> <li>• Біопсія лімфовузла.</li> <li>• Клінічний огляд з точним позначенням всіх уражених анатомічних зон.</li> <li>• Лабораторні тести - аналіз крові і вміст лужної фосфатази і лактатдегідрогенази в сироватці.</li> <li>• Спіральна комп'ютерна томографія з контрастуванням грудної клітини і черевної порожнини. Сканування кісток, ЯМРТ (за показаннями).</li> <li>• Біопсія кісткового мозку у хворого III ( якщо у хворого III стадія або є анемія і підвищення активності лужної фосфатази).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначення імунного статусу.</li> <li>• Додаткові біохімічні дослідження.</li> </ul> |

Ранніми ознаками несприятливого перебігу хвороби є, так звані, "біологічні" показники активності (F. Teilet, 1971). До них відносяться:

- збільшення ШОЕ більше 30 мм / год,
- підвищення концентрації фібриногену понад 5 г / л,
- підвищення рівню  $\alpha$ -2-глобулінів,
- підвищення рівню  $\gamma$ -глобулінів,
- підвищення концентрації більше 1,5 г%.

Якщо хоча б 2 з цих ознак присутні, то констатується біологічна активність процесу. Поява цих ознак активності в період ремісії засвідчує початок загострення.

Специфічних для ЛГМ змін *периферичної крові* немає. У половини хворих відзначається помірний нейтрофільний лейкоцитоз. На подальших етапах, як правило, спостерігається лімфоцитопенія. КБШ можна виявити

вають наслідком інтенсивної променевої та хіміотерапії. Збільшення ШОЕ - неспецифічний симптом при ЛГМ, який досить чутливо відображає активність процесу (за винятком термінального періоду). Мієлограма у хворих ЛГМ, як правило, не має суттєвих відхилень від норми, але трепанобіопсія кісткового мозку в окремих випадках (до 10%) виявляє характерну морфологічну картину ЛГМ.

При *цитогенетичних* дослідженнях матеріалу уражених ЛВ більше ніж у половини хворих ЛГМ виявляються порушення каріотипу. Цитогенетичні вивчення КБШ виявляло в 1 випадку з 8 маркерні хромосоми, що доводить моноклональні походження цієї клітини.

В даний час **в основі діагностики ЛГМ** лежить *морфологічне дослідження*. Навіть при досить переконливій клінічній картині тільки гістологічне дослідження, виявляє лімфогранулему, допомагає остаточно підтвердити діагноз. Морфологічний діагноз може вважатися достовірним лише за наявності в гістологічному матеріалі КБШ. Цей критерій не абсолютний, КБШ не патогномонічні для ЛГМ, потрібна сукупність морфологічних даних, але помилкових діагнозів при наявності КБШ буває мало (0,75%). Часто і цитологічне дослідження дозволяє встановити діагноз, однак гістологічне-ський аналіз не тільки підтверджує захворювання, але й визначає його морфологічний варіант. У м. Ann Arbor, поряд з клінічною класифікацією, були визначені методи дослідження, необхідні для достовірного студіювання та вибору методу лікування.

Перспективними для подальшого дослідження були визнані сканування з  $^{67}\text{Ga}$  і  $^{75}\text{Se}$  і визначення біологічних показників активності процесу.

*Диференціальна діагностика лімфогранулематозу.* У вітчизняній і зарубіжній літературі неодноразово обговорювалося питання про лімфаденопатію у дітей і висловлювалася думка про визначення труднощів у диференціа-

льній діагностиці ЛГМ з іншими захворюваннями, що супроводжуються збільшенням лімфатичних вузлів. (див. таб. 3.16)

### **3.3. НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ**

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) у дітей - системні злоякісні пухлини імунної системи, субстратом яких є клітини позакісковомозкової лімфоїдної тканини, що характеризуються морфологічною і імунофенотипичною гетерогенністю.

Частка НХЛ серед злоякісних захворювань дітей до 15 років становить близько 6%. До 3-річного віку це захворювання зустрічається рідко. З 4-х років частота поступово зростає.

НХЛ, як і всі злоякісні новоутворення, не мають встановленої етіології. У патогенезі провідну роль відіграють дефект імунної системи, генетичний в результаті впливу етіологічного фактора і порушення процесів апоптозу.

#### **3.3.1. КЛАСИФІКАЦІЯ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ**

Широко поширеною класифікаційною системою є Кільська класифікація. Основними принципами її є:

- Імунофенотипіческа приналежність до Т-або В-клітинної лінії;
- Посилання на передбачувану "нормальну" клітинну категорію імунної системи;
- "Градированіє" на лімфоми низького та високого ступеня злоякісності. Майже всі постійно зустрічаються в дитячому віці форми НХЛ за Кільською класифікацією відносяться до лімфом високого ступеня злоякісності.

#### **Гістологічні варіанти дитячих неходжкінських лімфом:**

- 1) ***В-клітинні*** лімфоми Беркіттовского і не-Беркіттовского типу (близько 55% всіх НХЛ у дітей),
- 2) ***лімфобласті лімфоми*** з конволютними і неконволютними ядрами (близько 25%),

3) **Крупноклеточні лімфоми** (ККЛ) (близько 18%), які в свою чергу поділяються на два головних підтипи:

- крупно-клітинна анапластична лімфома (ККАЛ),
- крупно-В-клітинна лімфома.

Дана модифікація добре корелює з імунологічним фенотипом пухлин. Приблизно 90% справжніх В-клітинних НХЛ у дітей - це Беркіттовські лімфоми. Значно рідше діагностуються не-Беркіттовські лімфоми, які розвиваються з клітин гермінативних центрів лімфоїдних фолікулів. Стадіювання НХЛ проводиться відповідно до модифікованої класифікації S. Murphy (St. Jude, 1980). (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11

Стадіювання неходжкінських лімфом

| Стадія     | Анатомічне розповсюдження  |
|------------|--|
| Стадія I   | Одинична нодальна або екстранодальна пухлинна маніфестація без локального поширення, за винятком медіастинальної, абдомінальної та епідуральної.   |
| Стадія II  | Більше однієї нодальної та / або екстранодальної маніфестації по один бік діафрагми з або без локального поширення.<br>Але не: медіастинальної, епідуральної або поширена нерезектабельна абдомінальна локалізація |
| Стадія III | Пакети по обидві сторони діафрагми, всі торакальні маніфестації (середостіння, тимус, плевра), поширені нерезектабельні абдомінальні маніфестації, епідуральна поразка.  |
| Стадія IV  | Ураження кісткового мозку (<25%) та / або ЦНС.   |

### 3.3.2. КЛІНІКА НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ

#### Біологічні особливості дитячих неходжкінських лімфом

- Пухлини високого ступеню злоякісності з дифузною гістологічною структурою.
- Виникають з відносно зрілих попередників Т- і В ліній лімфопоезу.
- Швидка генералізація з залученням кісткового мозку і ЦНС: всі дитячі НХЛ є первинногенералізованими.

- Високий пролеферативний потенціал, швидкий ріст та висока чутливість до поліхіміотерапії.
- Висока частота екстранодальних локалізацій.

Клінічна картина НХЛ досить різноманітна та визначається локалізацією та розповсюдженістю первинного пухлинного процесу. Найбільш поширені первинні клінічні прояви НХЛ представлені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Найбільш поширені первинні клінічні прояви НХЛ

| Первинний прояв (синдром)                          | Симптоматика  |
|--|---|
| Інтоксикаційний синдром                            | Підвищення температури, млявість, зниження апетиту, незрозуміла пітливість, схуднення. Може з'явитися завзятий шкірний свербіж, що не піддається лікуванню протиалергічними препаратами.  |
| Абдомінальний синдром                              | Виникає за рахунок збільшення внутрішньочеревних ЛВ, а також безпосереднього ураження пухлинним процесом шлунка, кишечника, печінки, селезінки та інших органів.<br>З'являються перемежовуючі болі в животі, інвагінація, ілеус, збільшення печінки і селезінки |
| Медіастинальні ураження                            | Відзначається хронічний кашель, в просунутих стадіях стрідор, застой шийних вен.  |
| Синдроми ураження різних відділів нервової системи | Параліч черепно-мозкових нервів, головний біль.   |
|  | Симптоми поперечного ураження   |
|  | Розвиток осередкових випадінь функції нервових структур, у тому числі болю, паралічів.  |
| Збільшення периферійних лімфовузлів                | Зустрічається нечасто, звичайно еластичної консистенції, без місцевих ознак запалення. Вони не спаяні з навколишніми тканинами, але схильні до утворення конгломератів.   |
| Розвиток пухлини в горлі                           | Частіше це одностороннє ураження мигдаликів.  |
| Ураження шкіри                                     | Різнманітні за видом і формою утворення.  |
| Ураження кісток                                    | При залученні в процес кісткового мозку може розвинути картина, аналогічна гострій лімфобластній лейкемії (див. відповідний розділ).  |

Вже на початку розвитку НХЛ можливий швидкий розвиток деяких специфічних *ускладнень*

- ❖ Гостра ниркова недостатність, походження якої зазвичай змішане, найчастіше це блокада верхніх сечовивідних шляхів солями сечової кислоти, що утвориться у величезних кількостях внаслідок розпаду пухлини. Можливі здавлення сечовивідних шляхів пухлиною або специфічне ураження самої ниркової тканини лімфомним зростанням.
- ❖ Синдром верхньої порожнистої вени, завзятий, звичайно сухий кашель, а в подальшому через зростання пухлини приєднуються ознаки здавлення нею верхніх дихальних шляхів з ускладненням дихання (аж до розвитку вираженої задишки) і великих судин, в першу чергу в системі верхньої порожнистої вени з розвитком «синдрому верхньої порожнистої вени», типовими проявами якого є набряклість голови, повік, шиї і верхньої частини тулуба, посиніння (ціаноз) шкіри над ними.
- ❖ Специфічне, обумовлене пухлинним процесом ураження плеври (плеврит), серцевої сумки (перикардит) з накопиченням іноді великої кількості рідини, що також може призвести до прогресуючої дихальної та серцевої недостатності.

***Клінічна картина істинної африканської лімфоми Беркітта відрізняється від вищеприписаної.*** Африканська лімфома складає 50% всіх злоякісних пухлин дитячого віку в тропічній Африці. Найчастіше вона зустрічається в Гані й Уганді. В останні роки в Північно-східній частині Бразилії також діагностовано велика кількість випадків істинної лімфоми Беркітта. Лімфома Беркітта зустрічається в будь-якому віці, але пік діагностики відзначений у віці 7 років, співвідношення за статтю відрізняється (практично однакова частота серед хлопчиків і дівчаток (1,7:2,5) і навіть з деякою перевагою дівчаток.

**Характерні ознаки:**

- ураження лицьового черепа,
- еревної порожнини ,
- ЦНС - найбільш часті локалізації при ендемічній лімфомі Беркітта.
- уражається Верхня щелепи частіше, ніж нижньої.
- часто першим симптомом є зміщення зубів.

- у 25% випадків має місце ураження центральної нервової системи,
- У 10% має місце ураження кісткового мозку.

### 3.3.3. ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ

Диференційний діагноз НХЛ слід проводити з гострою лімфобластною лейкемією, ЛГМ, лімфаденопатіями, гістіоцитозом, лімфомою шкіри. Провідні клініко-лабораторні критерії діагностики захворювань, що перебігають з гіперпластичним синдромом представлені в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Провідні клініко-лабораторні критерії діагностики захворювань, що перебігають з гіперпластичним синдромом

| Нозологічна форма | Клініка   | Лабораторна діагностика  |
|-------------------|---|--|
| ГЛЛ               | Геморагічний, анемічний, інфекційний синдроми   | Панцитопенія;<br>КМ: понад 25% бластних клітин   |
| ЛГМ               | Безболісне одностороннє збільшення ЛВ, інтоксикація   | Гістологія: наявність клітин Березовського-Штернберга в субстратах уражених органів (ЛВ, КМ, селезінка, печінка тощо). Імуногістохімія: експресія клітинами Березовського - Штернберга                                       |
| ЛАП               | Клініка основного захворювання  | Гістологічне дослідження ЛВ, без ознак неопластичного процесу  |
| Гістіоцитоз       | Часто ураження кісток з оссалгіями, шкіри, екзофтальм, нецукровий діабет; скелетограмма: вогнищева деструкція кісткової тканини | Гістологія: проліферація, активація і гніздне скупчення гістіоцитів в осередках ураження.<br>Цитохімія: позитивна реакція частини клітин на неспецифічну естеразу.<br>Скелетограмма: вогнищева деструкція кісткової тканини. |
| Лімфома шкіри     | Різні форми ураження шкіри (бляшкові, пухлинні, вузлуваті, плямисто - інфільтративні та ін)                                     | Гістологічне дослідження уражених ділянок шкіри: наявність атипичних клітин лімфоїдного ряду, поширення інфільтрату у всі шари дерми, руйнування колагенових волокон, витончення судин і придатків шкіри.                    |



## **План обстеження хворих при підозрі на НХЛ**

Всім хворим без винятку проводяться

- 1 - Загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів і ретикулоцитів.
- 2 - Біохімічний аналіз крові з обов'язковим визначенням активності ЛДГ, сечовини, креатиніну, сечової кислоти.
- 3 - Кісткомозкові пункція.
- 4 - Люмбальна пункція.
- 5 - Гістологічне та цитологічне дослідження пухлинної тканини, отриманої методом біопсії.
- 6 - Узд черевної порожнини, малого тазу і середостіння.
- 7 - Сонографія: живіт, шия, пахвові області, надключичні регіон, переднє середостіння, яєчка;
- 8 - Рентгенограми грудної клітки у двох проекціях.
- 9 - Комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітини та / або черевної порожнини, радіоізотопне сканування кісткової системи, трепанобіопсія.
- 10 - Сцинтиграфія скелета;
- 11 - Краніальна ЯМРТ

## **3.4.ЛІКУВАННЯ ГЕМОБЛАСТОЗІВ**

### **3.4.1. ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЛЕЙКЕМІЇ**

На сучасному етапі основним методом лікування гострих лейкемій у дітей є поліхіміотерапія (ПХТ) (одночасне використання декількох різних за механізмом дії та впливом на клітинний цикл хіміопрепаратів). ПХТ передбачає можливість впливу на лейкозні клітини, що знаходяться в різних фазах мітотичного циклу, що забезпечує найбільш повну ерадикацію пухлинної маси.

Найбільшою швидкістю мітотичного циклу мають бластні клітини. Утворені дочірні клітини починають знову ділитися або залишаються у фазі тимчасового спокою (G<sub>0</sub>). Знання мітотичного циклу поділу клітини важливе для розуміння механізму протипухлинної дії лікарських препаратів.

Протипухлинні хіміотерапевтичні препарати за механізмом дії поділяють на такі групи:

- 1) антиметаболіти;
- 2) алкілюючі сполуки (протипухлинні антибіотики, алкалоїди, ферментні препарати);
- 3) гормональні сполуки.

Механізми дії хіміотерапевтичних препаратів представлені в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Механізм дії хіміотерапевтичних препаратів

| Фаза  | Група хіміо-препаратів                        | Назва препарату                       | Механізм дії   |   |
|---|---|---------------------------------------|--|---|
| G1 - пресинтетична або постмітотична, під час якої відбуваються біохімічні процеси, що готують синтез ДНК   | Ферменти                                      | L-аспарагіназа                        | Знижує рівень аспарагіну   |   |
|   | Хлоретіламіни                                 | Циклофосфан                           | «Транспортування» цитостатичних препаратів в клітину пухлини                 |   |
| S - синтетична фаза, протягом якої відбувається інтенсивний синтез і подвоєння кількості ДНК                | Алкілюючі сполуки (протипухлинні антибіотики) | Рубоміцин, адріаміцин, доксорубоміцин | Блокує матричну активність ДНК, порушує синтез нуклеїнових кислот            |   |
|   |   | Антиметаболіти                        | Метотрексат  | Гальмує синтез фолієвої кислоти (пригнічує мітоз) |
|   |   |                                       | 6-меркаптопурін  | Порушення синтезу нуклеїнових кислот              |
|   | Хлоретіламіни                                 | Циклофосфан                           | Вплив на ДНК<br>«Транспортування» цитостатичних препаратів в клітину пухлини |   |
| G2 – постсинтетична або премітотична фаза, в якій відбувається підготовка до мітотичної фази                | Хлоретіламіни                                 | Циклофосфан                           | «Транспортування» цитостатичних препаратів в клітину пухлини                 |   |
| M - мітотична фаза, що характеризується рівномірним розподілом спадкового матеріалу між дочірніми клітинами | Алкалоїди                                     | Вінкрістин, онковін                   | Блокує мітоз клітини   |   |
|   | Хлоретіламіни                                 | Циклофосфан                           | «Транспортування» цитостатичних препаратів в клітину пухлини.                |   |
|   | Гормональні сполуки                           | Дексаметазон, преднізолон             | Пригнічення процесів проліферації  |   |
| У клітинному циклі також виділяють період G0 - фази тимчасового спокою                                      | Цитостатики не впливають                      |                                       |  |   |

## Принципи поліхіміотерапії

Існує велика кількість схем поліхіміотерапії, які складаються з комбінації цитостатичних препаратів. Всі сучасні схеми ПХТ включають в себе наступні фази:

- індукційну
- консолідуючу
- реіндукційну
- підтримуючу терапію

## Терапія гострої лімфобластної лейкемії

В Україні з 1992 року ПХТ проводиться згідно з програмою VFM, з 1997 року - VFM-IC (Берлін, Франкфурт, Мюнстер, Інтерконтиненталь), а з 2002 року - ALLIC (гостра лімфобластна лейкемія Інтерконтиненталь). Програма ALLIC включає наступні фази і хіміопрепарати (таблиця 3.15):

Таблиця 3.15

Фази лікування і цитостатичні препарати, які застосовуються при лікуванні ГЛЛ

| Фаза лікування       | Мета фази лікування   | Цитостатики   | Назва протоколу, тривалість  |
|----------------------|---|---|--|
| Індукційна терапія   | Повна ерадикація пухлинної маси (кількість бластів в кістковому мозку менш ніж 5%)                        | Преднізолон, вінкрисин (VCR), даунорубоміцин (DNR) або адриобластин, аспаргіназа (L-ASP), метотрексат (MT), циклофосфан (CP), цітозар (ARA-C), 6-меркаптопурин (MP) | Протокол I (1 – 33 доба)   |
| Консолідуюча терапія | Профілактика і лікування нейролейкемії  | MR, MTX   | Протокол M   |
| Реіндукційна терапія | Закріплення кістково-мозгової ремісії   | Дексаметазон (DEXA), L-ASP, доксорубоміцин (DOX), VCR, ARA-C, CP, тіогуаніні (TG)   | Протоколи I, M, II (з 34-ої доби I протоколу до закінчення II протоколу) |
| Підтримуюча терапія  | Повна елімінація мінімальної резидуальної пухлинної маси (дія на пухлинні клітини в фазі G <sub>0</sub> ) | MP (або TG),<br>MTX   | З кінця протоколу II до 2 років від початку ПХТ                          |

Перед початком ПХТ хворому проводиться визначення групи ризику. За певними критеріями пацієнтів з ГЛЛ відносять до групи низького ризику (ГНР), стандартного ризику (СтГР), високого ризику (ВГР). Пацієнти з ГМЛ також за певними критеріями розподіляють на групи стандартного ризику, високого 1 ризику або високого 2 ризику. В залежності від визначеної групи ризику базове протокольне лікування приймає певні модифікації.

Всім пацієнтам незалежно від групи ризику проводиться протокол I. В подальшому після перегляду групи ризику після закінчення протоколу I пацієнти ГНР отримують протокол M або II. Хворим середньої групи ризику призначають протокол II або два протоколи III. Пацієнтам високої групи ризику в лікуванні використовують три протоколи III або блоки HR1, HR2, HR3 (модифікований протокол II). Всім пацієнтам з СтГР і ВГР додатково до ПХТ проводиться опромінення ділянки черепа впродовж 2 тижнів в сумарній дозі 12 Гр. Терапевтичну стратегію визначає в кожному конкретному випадку група дослідників центру рандомізованих досліджень з лікування лейкемій.

### ***Терапія гострої мієлобластної лейкемії***

Інтенсивна ПХТ з великою кількістю цитостатиків є сьогодні стандартом лікування ГМЛ. В Україні ПХТ ГМЛ проводиться за програмою VFM, яка складається з індукційної інтенсивної терапії (безперервні добові болюсні введення різних цитостатиків), що консолідує, реіндукційної, підтримуючої терапії. Необхідність опромінення черепа з метою профілактики нейролейкемії після досягнення ремісії у хворого з ГМЛ є дискутабельною. Також обговорюється необхідність проведення і тривалість підтримуючої терапії. Тож принципи лікування ГМЛ на сучасному етапі:

- Інтенсивна індукція з використанням болюсних введень цитозару.
- Постремісійна терапія з високодозним цитазаром.
- Спеціальний блок ATRA для варіанту M3.
- Відсутність підтримуючого лікування (окрім M3).
- Відсутність краніального опромінення.

- Алогенна ТКМ в 1-ій ремісії

Наступним етапом лікування ГЛЛ і ГМЛ є трансплантація кісткового мозку (ТКМ) та трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК).

За сучасними уявленнями, ТКМ проводиться пацієнтам з гострими лейкеміями лише при рецидивах захворювання і за умови отримання другої кістково-мозкової ремісії. Потенційними донорами для ТКМ можуть бути:

- однойцеві близнюки (ідеальний варіант),
- різнояцеві брати і сестри,
- брати і сестри від одних батьків.

При відсутності таких проводиться підбір донора через банк донорів за системою HLA - гістосумісності.

**Методика проведення ТКМ:** аспіраційним методом проводиться забір препарату кісткового мозку від донора (в кількості 10 мл на кг ваги донора) з передніх і задніх гребенів тазових кісток. Отриманий препарат кісткового мозку заготовлюється в пластикові пакети і в швидкому режимі заморожується рідким азотом. При необхідності препарат трансплантації кісткового мозку розморожується у швидкому режимі і вводиться пацієнту внутрішньовенно струменево. У програму предтрансплантаційної підготовки хворого входить проведення імуносупресивної терапії за відповідним протоколом. Після трансплантації реципієнту призначається терапія в складі сандімуна (для попередження розвитку хвороби «відторгнення») і колонієстимулюючих факторів.

ТСГК - сучасна висока терапевтична технологія замісного лікування, що дозволяє досягти радикальних результатів при гематологічних, онкологічних, імунних та інших захворюваннях. ТСГК полягає в заміщенні неефективної та патологічної гемопоетичної та імунної систем на такі, що є ефективно та нормально функціонуючими. ТСГК – використовується тоді, коли інші методи лікування не можуть призвести до виліковування, або є малоефективними, порівняно з ТСГК. Показання до ТГСК представлені у додатку 6.

## **Супровідна терапія гострих лейкемій**

Всім пацієнтам на тлі проведення імуносупресії проводиться супровідна терапія, основними завданнями якої є:

- лікування інфекційних ускладнень,
- підтримка препаратами крові,
- застосування факторів росту,
- корекція розладів метаболізму,
- профілактика органної токсичності,
- лікування нудоти та блювання,
- контроль над болем,
- оперативна корекція при розвитку вторинних пухлин.

До супровідної терапії входять наступні заходи:

1. Суворе дотримання санітарного режиму (обмеження режиму відвідувань пацієнта, як з боку родичів, так і медперсоналу, щоденна зміна натільної і постільної білизни, сувора обробка рук персоналу; обробка порожнини рота і всіх слизових содовим розчином або розчином піоктоніну з метою профілактики виникнення кандидозів).

2. Дієта раціональна, відповідно до віку; при виникненні ускладнень дієта призначається відповідно до виду патології. Дієта повинна бути з мінімальним бактеріальним числом (тобто що пройшла обробку в мікрохвильовій печі), показано виключення всіх кісточкових фруктів і горіхів (як джерело бактеріальної і грибової флори). Дозволяються цитрусові з неушкодженою шкіркою.

3. З першого дня терапії призначаються такі препарати: бісептол (з метою профілактики пневмоцистної пневмонії), дифлюкан (для профілактики грибкових ускладнень), ніфуроксазид (з метою деконтамінації кишечника). У випадку навіть одноразового підвищення температури вище 38,5°C, при наявності нейтропенії (рівень гранулоцитів становить менше 0,5 в 1 мкл) дані зміни вважають обумовленими наявністю інфікування та загрози розвитку

сепсису, трактується як стан «фебрильної нейтропенії» і вимагає призначення антибактеріальних і протигрибкових препаратів (рисунок 3.4).

Корекція анемії і тромбоцитопенії проводиться гемотрансфузіями еритроцитарної і тромбоцитарної маси (додаток 4 ). При розвитку коагулопатії споживання (даний стан підтверджується наявністю ознак гіпокоагуляція в аутокоагуляційному тесті) проводиться інфузія одногрупної свіжозамороженої плазми.



Рис. 3.4. Алгоритм лікування хворих на ГЛ з нейтропенією

### 3.4.2. ЛІКУВАННЯ ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ

Сучасні методи лікування ЛГМ ґрунтуються на використанні поліхіміотерапії. Безумовно, чим раніше розпочато лікування, тим вище ефективність терапії. Тому надзвичайно важливою є рання діагностика ЛГМ. Вченими різних країн розроблена безліч терапевтичних схем, що включають поліхіміотерапію в комбінації з променевою терапією.

На теперішній час в Україні для лікування гемобластозів широко використовуються німецько-австрійські терапевтичні програми, відомі як програми ВФМ. Існує також ВФМ-програма лікування хвороби Ходжкіна. Схема лікування (протокол) визначається стадією захворювання. В залежності від стадії захворювання хворих включають до однієї з трьох терапевтичних груп (таблиця 3.16).

Таблиця 3.16

Схеми лікування хворих на ЛГМ в залежності від терапевтичної групи

| Терапевтичні групи хворих | Стадія ЛГМ           | Схема поліхіміотерапії              | Склад полі хіміотерапевтичного циклу  | Промінева терапія (Грей) |
|---------------------------|----------------------|-------------------------------------|---|--------------------------|
| I                         | IA, B - IIA стадії   | 2 цикли ОППА                        | - Онковін (вінкристин) - 1,5 мг / м <sup>2</sup> внутрішньовенно в 1, 8, 15 день терапії<br>- Преднізолон - 60 мг / м <sup>2</sup> per.os щоденно з 1 по 15 день.<br>- Прокарбазін (натулан) - 100 мг / м <sup>2</sup> per.os щоденно з 1 по 15 день.<br>- Адриаміцин (доксірубоміцин) - 40 мг / м <sup>2</sup> внутрішньовенно у 1 і 15 день терапії.<br>Тривалість кожного циклу складає 15 днів, перерва між ними - 2 тижні. | 35 Гр.                   |
| II                        | IIБ - IIIA стадії    | - 2 цикли ОППА<br>+<br>2 цикли ЦОПП | - Циклофосфан - 600 мг / м <sup>2</sup> в/венно в 1 і 8 день лікування.<br>- Онковін - 1,5 мг / м <sup>2</sup> в/венно в 1, 8, 15 день лікування.<br>- Преднізолон - 40 мг / м <sup>2</sup> per.os з 1 по 15 день терапії.<br>- Прокарбозін - 100 мг / м <sup>2</sup> per.os щоденно з 1 по 15 день.<br>Тривалість кожного циклу ЦОПП становить 15 днів, інтервал між циклами - оппа (описані вище)                             | 30 Гр.                   |
| III                       | IIIВ - IVA, B стадії | 2 цикла ОППА<br>+<br>4 цикла ЦОПП   | Зазначені вище  | 25 Гр.                   |

На фоні поліхіміотерапії проводиться також супровідна терапія (див. відповідний розділ)



### 3.4.3. ЛІКУВАННЯ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ

#### Принципи лікування дитячих НХЛ.

- Завжди застосовується ПХТ (поліхіміотерапія є найбільш ефективним методом лікуванням дитячих НХЛ. Загальноприйнятими медикаментами ПХТ є кортикостероїди, циклофосфамід, метотрексат, іфосфамід, цитозин-арабінозид, доксорубіцин, вінкристин, етопозид).
- Профілактика нейролейкемії – хіміотерапія метотрексатом ендолюмбально
- Не застосовується локальна (на первинну локалізацію) променева терапія (стандартною дозою терапевтичного опромінення головного мозку є 24 Гр; для дітей 2-х років і старше (до 2-річного віку - 18 Гр). На першому році життя опромінення головного мозку не проводиться.)
- Інтенсивність курсів ПХТ визначається гістологічним варіантом лімфоми та її стадією.
- Критеріями для стратифікації терапевтичної інтенсивності являються:
  - стадія за поширеністю
  - резектабельність пухлинної маси.
- Пацієнти з локалізованою лнмфоною (стадія I і II), а також з стадіями II, IV і В-ГЛЛ вимагають 4 або 6 терапевтичних курсів.

**Трансплантація кісткового мозку** Алогенна трансплантація кісткового мозку (ТКМ) є методом вибору для пацієнтів з лімфобластними лімфомами

*Показання для ТКМ при НХЛ:*

- неповна відповідь на початкову хіміотерапію,
- рецидивом Т-клітинної лімфоми в 2-ій ремісії,
- рецидивами В-клітинних лімфом у 2-й повній або частковій ремісії.

### 3.5. УСКЛАДНЕННЯ ГЕМОБЛАСТОЗІВ

Ускладнення поліхіміотерапії представлені у таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Ускладнення ПХТ в залежності від термінів формування

| Найбільшпоширені ускладнення        | Препарат                                  | Специфічні та загальні терапевтичні заходи      |
|-------------------------------------|---|---|
| <b><i>Негайні</i></b>               |   |   |
| Гострі шкіряні алергічні реакції    | Цитозар<br>метотриксат                    | Антигістаміни<br>Глюкокортикоїди                |
| Набряк Квінке                       | Метотриксат                               | Глюкокортикоїди                                 |
| Геморагічний цистит                 | Циклофосфан                               | Урометоксан                                     |
| Кровотечі, геморагічний шок         | Цитозар                                   | Дивись відповідний розділ                       |
| Лейкопенія                          | Вінкрістін, Цитозар                       | Гранулоцитарна маса, колоніє стимулюючі фактори |
| <b><i>Відсрочені</i></b>            |   |   |
| Кардіоміопатія                      | Рубомицин                                 | Кардіотропні препарати                          |
| Панкреатопатія                      | Л-аспарарагіназа                          | Ферменти, інгібітори протеаз                    |
| Гепатоз                             | Цитозар, метотриксат                      | Гепетопротектори                                |
| Сепсис, сепсис-шок                  | Всі цитостатики, що застосовуються        | Дивись відповідний розділ                       |
| <b><i>Віддалені</i></b>             |   |   |
| Порушення генетичного апарату       | Внаслідок отримання повного комплексу ПХТ | Консультація генетика                           |
| Затримка темпів статтевого розвитку |   | Диспансерне спостереження ендокринолога         |
| Порушення остеогенезу               |   | Диспансерне спостереження стоматолога,          |
| Кардіоміопатії                      |   | Диспансерне спостереження кардіолога            |

У дитячому віці всі гемобластози можуть маніфестувати «**синдромом верхньої полої вени**». Клінічними проявами цього синдрому можуть бути:

- сухий кашель,
- задишка,
- участь допоміжної дихальної мускулатури в акті дихання,

- набухання яремних вен та сглажування яремної ямки.

Принциповою відмінністю данного стану від обструкцій інфекційно-алергічного походження є раптовість виникнення клінічної картини. В даному випадку для з'ясування чиннику та виключення наявності інозидного тіла в першу чергу слід провести рентгенологічне обстеження органів грудної клітки в двох проекціях.

Якщо при рентгенологічному обстеженні є підозра на розвиток пухлини середостіння за життєвими показаннями пацієнта переводять на штучну вентиляцію легенів та проводять подальший діагностичний пошук, до складу якого входять:

- спіральна комп'ютерна томографія
- пункційна біопсія первинної зони ураження.

Інвазивні діагностичні дослідження у пацієнтів з великою масою пухлини в середостінні заборонені з-за наявності респіраторних розладів або синдрому верхньої порожнистої вени. У цьому випадку виключно за життєвими показаннями для зменшення пухлинної маси проводиться попереднє лікування преднізолоном, за необхідністю разом з циклофосфамідом. В випадках, коли пухлинна маса не викликає загрозливих порушень вітальних функцій, слід лікувати хворого згідно до відповідного протоколу.

Найбільш поширеними та загрозливими ускладненнями для життя пацієнтів, що отримують ПХТ, є формування **сепсису-сепсис-шоку, геморагічного шоку та наслідків гострого лізису пухлинної маси.**

**Сепсис** – системна запальна відповідь організму (СЗВО) на документально доведену інфекцію. В випадку отримання ПХТ прогресія патогенної і умовно-патогенної флори зумовлена з вираженим імуносупресивним станом.

**Тяжкий сепсис** – це стан, що обумовлений зниженням ефективності тканинної перфузії і органними порушеннями (можливо в комбінації з артеріальною гіпотензією, яка знешкоджується після волемічного навантаження).

*Діагностичні критерії тяжкого сепсису:*

- лактацидемія (лактат артеріальної крові – більш ніж 1,6 ммоль/л, лактат венозної крові – більш ніж 2,2 ммоль/л),
- олігурія (часовий діурез менш 1,0 мл/кг час)
- порушення свідомості (менш ніж 15 балів за шкалою Глазго при відсутності захворювання ЦНС).

Діагноз тяжкого сепсису констатується при комбінації одного з вищезазначених критеріїв з ознаками сепсису (СЗВО+інфекція).

**Септичний шок** – це сепсис з артеріальною гіпотензією, яка рефрактерна до волемічного навантаження, незважаючи на адекватну інфузійну терапію.

**Геморагічний шок** – це патологічний стан, що обумовлений зниженням ефективності тканинної перфузії і органами порушеннями внаслідок різкого зниження ОЦК після крововтрати з артеріальною гіпотензією, рефрактерною до волемічного навантаження. До розвитку геморагічного шоку можуть призводити кровотечі внаслідок гематологічних захворювань (геморагічні діатези, гемобластози), поліхіміотерапії, ятрогенних причин (передозування антикоагулянтів, антитромбоцитарних препаратів, активаторів фібінолізу) та інших станів (соматичні захворювання, медичні інтервенції, травми тощо).

Артеріальна гіпотензія в дитячому віці констатується, коли АТ під час двох різних вимірювань залишається нижчим за вікову норму більш ніж на 1/3.

### ***Моніторинг та тактика при підозрі на розвиток шоку***

1. Вимірювання всіх параметрів вітальних функцій
  - АТ
  - ЧСС
  - ЧД
  - ЦВТ
  - sO
  - PaO<sub>2</sub>; PaCO<sub>2</sub>; SvO<sub>2</sub>

- t тіла, бажано – градієнт t ректальної і великого пальця ноги
2. Негайний виклик реаніматолога
  3. Інгаляція O<sub>2</sub> ( назальні канюли, маска )
  4. Постановка сечового катетера ( в подальшому необхідно погодинне вимірювання діурезу )
  5. При низькому рівню ЦВТ ( < 80 мм в.ст. ) ввести першу дозу волемічного навантаження

***Життєнеобхідні методи дослідження при шоці:***

*Апаратні та інструментальні*

1. Пульсоксиметрія - БЕЗПЕРЕРВНО!
2. Контроль АТ - ПОСТІЙНО! - інтервал від 10 хв до години!
3. Обов'язково наявність 2 венозних доступів (один з них - центральний).
4. Вимірювання ЦВТ кожні 30-60 хв. до досягнення нормальних/субнормальних показників.
4. ЕКГ - 1 раз на добу
5. Вимірювання діурезу, контроль за водним балансом погодинно.
6. Вимірювання температури тіла - кожні 2 години.
7. УЗД серця з підрахунком показників центральної гемодинаміки
8. Вимірювання маси тіла у дітей з вагою менш 20 кг - 2 рази на добу, з вагою менш 10 кг – 3 рази на добу.

*Лабораторні методи моніторинга*

1. Бактеріологічне дослідження (гемокультура, висів з серозних порожнин, що викликають підозру на наявність інфекційного агента, висів із зева, носу урокультура, копрокультура, при необхідності – ликвора).
2. Контроль електролітів -1-2 рази на добу
3. АЛТ, АСТ, білірубін, загальний білок, альбумін, діастаза сечі - контроль 1 раз на добу;
4. Сечовина, креатинин крові – раз на добу, при уремії – 2 рази на добу.
5. Коагулограма - контроль 1 раз на добу, зсідання крові – за показаннями;
6. Загальний аналіз крові, з включенням тромбоцитів,

7. Рівень глікемії - контроль спочатку щогодинно, потім кожні 4 години;
8. Загальний аналіз сечі
9. Рівень лактата крові
- 10 Осмолярність плазми
11. Кліренс креатиніна,  $\text{Na}^+$  сечі - контроль 1 раз на добу;
12. КЛБ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{SVO}_2$
13. рН сечі визначати мінімум 2 рази на добу;
14. Прокальцитоніновий тест.
15. Метою проведення додаткових методів дослідження є з'ясування чинників, що призвели до формування шоку.

Загальні принципи і заходи лікування хворих на шок представлені у таблиці 3.18.

При лікуванні сепсис-шоку необхідно проводити профілактику

- виникнення стресс-виразок ШКТ
- тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок.
- гострої ниркової недостатності
- гострого респіраторного дистрес-синдрому.

### ***Синдром гострого лізису пухлинної маси***

Синдром гострого лізису пухлинної маси може розгортатися у пацієнтів з гемобластозами ( частіше при ГМЛ та лімфомами). Він проявляється ознаками гострої ниркової недостатності.

Одним з факторів ризику розвитку синдрому гострого лізису є наявність ініціального гіперлейкоцитозу ( $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ). Пацієнтам з гіперлейкоцитозом під час індукції слід проводити поступове нарощення дози преднізолону ( для запобігання одночасному масивному розпаду пухлинної маси), контролювати рівень сечової кислоти, підтримувати рН крові та сечі на адекватному лужному рівні. За життєвими показниками провидиться гемодіаліз.

## Загальні принципи і заходи лікування хворих на шок

| Мета заходів             | Основні заходи  |
|--------------------------|---|
| Волемічне навантаження   | <p>Коррекція ОЦК може здійснюватися як з використанням коллоїдів ( стабізол, рефортан, гепафузін, альбумін), так і кристаллоїдними розчинами.</p> <p>Еритроцитарна маса, тромбоцитарна маса -за показаннями (Hb-&lt;70г/л, Тр-&lt;20 .10<sup>9</sup>/л).</p> <p>Плазма-при ознаках гіпокоагуляції</p>   |
| Вазопресорна підтримка   | <p>Норадреналін – прямий <math>\alpha</math>-адреноміметик, основний ефект артеріоконстрикція. Показання: відсутність ефекту від корекції ОЦК та дофаміна. Дози 0.01-3.3 (0.1-1.5) мг/кг×хв</p> <p>Вазопресін – має прямий вазо активний ефект. Може використовуватись у пацієнтів з септичним шоком рефрактерним до введенню інфузії. Дози для дорослих 0.01-0.04 U/хв. (دوزи вище 0.04 U/хв. супроводжуються виникненням ішемії міокарду та зниженням серцевого викиду).</p>  |
| Інотропна підтримка      | <p>Дофамін (2-5, 5-10, &gt; 10 мкг/кг×хв.)</p> <p>Добутамін - <math>\beta</math>-1,2-адреномиметик, має різко виражений хронотропний ефект (більш, ніж у дофаміну). Спеціальне показання – антрациклінова кардіоміопатія. Дози 5-25 мкг/кг×хв.</p> <p>Адреналін – <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>-адреноміметик, має виражений хронотропний ефект. Показаний при неефективності норадреналіну. Дози 0,01-1,5 мг/кг×хв.</p>  |
| Респіраторна підтримка   | Перевод на ШВЛ показан усім пацієнтам с септичним шоком (навіть при компенсованих показниках газообміну).   |
| Глюкокортикоїдна терапія | Гидрокортизон (2-4 мг/кг×добу), сприяє зниженню летальності при септичному шоці, надає можливість використовувати більш низькі дози ізотропних препаратів і вазопресорів.   |
| Нутритивна підтримка     | <p>Переважно – ентеральне харчування, яке:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. попереджує транслокацію збудника</li> <li>2. знижує рівень ендотоксикозу</li> <li>3. знижує ризик суперінфекції</li> <li>4. підвищує активність ентероциту та захисні властивості слизової.</li> </ol> <p>Енергетична цінність:</p> <p>а). гостра фаза 25-35 ккал/кг/добу,</p> <p>б). фаза стабільного гіперметаболізму – 35-50 ккал/кг/добу,</p> <p>глюкоза &lt; 6 г/кг/ добу, .</p> <p>ліпіди – 0,5-1 г/кг/добу,г.</p> <p>білки – 1,2-2 г/кг/ добу,</p> <p>+ вітаміни та мікроелементи</p> |

Примітка. U – одиниця дії

### **3.6. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ до розділу «ГЕМОБЛАСТОЗИ У ДІТЕЙ»**

1. Лейкемії у дітей. Причини виникнення. Класифікація лейкемії. Її зв'язок зі схемою кровотворення.
2. Клінічні варіанти перебігу, діагностика та диференціальна діагностика гострої лімфобластної лейкемії у дітей.
3. Програми лікування лейкемії у дітей (гострої лімфобластної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії, хронічної мієлоїдної лейкемії). Цитостатики. Класифікація лікувальних засобів, що застосовуються як цитостатики. Показання до їх застосування. Ускладнення цитостатичної терапії (негайні, відстрочені, віддалені).
4. Класифікація гемобластозів. Лімфогрануломатоз у дітей. Етіологія, патогенез, стадії захворювання (по Анн-Арбор).
5. Діагностика, диференціальна діагностика лімфогрануломатозу у дітей з іншими лімфо-денопатіями, лімфаденітами, гемобластозами.
6. Клініка, лікування, прогноз лімфогрануломатозу у дітей. Невідкладна допомога при синдромі стискання верхньої порожнистої вени.

### **3.7. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ до теми «ГЕМОБЛАСТОЗИ У ДІТЕЙ»**

1. Дівчинка 10 років поступила до стаціонару зі скаргами на значне збільшення шийних лімфатичних вузлів зліва. Шийні лімфатичні вузли збільшені, безболісні, щільні, шкіра над ними не змінена. Який метод дослідження дозволить встановити діагноз?

- А. Мієлограма
- Б. Лімфограма
- В. Пункційна біопсія лімфатичних вузлів
- Г. Імунологічне дослідження
- Д. Рентгенограма

2. Чим відрізняються гострі та хронічні лейкози?

- А. Тривалістю захворювання
- Б. Ступенем диференціювання пухлинних клітин



- В. Гостротою клінічних проявів
- Г. Перебігом захворювання
- Д. Віком початку розвитку захворювання

**3.** У хлопчика 11 років скарги на загальну слабкість, запаморочення, підвищення температури тіла до 39°C, носову кровотечу. Об'єктивно: блідий, геморагічний висип, лімфаденопатія, печінка +4 см, селезінка +2 см. У крові: Ер -  $2,1 \times 10^{12}/л$ , НЬ - 60 г/л, КП - 0,75, лейкоц. -  $2,0 \times 10^9/л$ , с/я - 30%, п/я - 6 %, еоз. - 5%, лімф. - 55%, моноц. - 5%, ШОЕ - 60 мм/год. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Лімфогрануломатоз
- Б. Тромбоцитопенія
- В. Апластична анемія
- Г. Гемолітична анемія
- Д. Гострий лейкоз

**4.** Дитина 7 років скаржиться на слабкість, млявість, тривалий субфебрилітет, зниження маси тіла, прогресивне збільшення шийних лімфатичних вузлів, які безболісні, щільні, рухливі. Загальний стан важкий, температура тіла 38,5 С протягом останніх 5 діб. Підвищена пітливість. Клінічний аналіз крові – лейкоцити  $21 \times 10^9/л$ , ШОЕ 35 мм/ч. Який діагноз є найбільш імовірним?

- А. Лімфогранулематоз, I А ст.
- Б. Лімфогранулематоз, I Б ст.
- В. Лімфогранулематоз, II А ст.
- Г. Лімфогранулематоз, II Б ст.
- Д. Лімфогранулематоз, III А ст.

**5.** Де утворюються лейкозні клітини?

- А. В кістковому мозку
- Б. В селезінці
- В. В лімфатичних вузлах
- Г. В ЦНС
- Д. В сполучній тканині

**6.** У 9-річної дівчинки скарги на тривалий субфебрилітет, анорексію, схуднення, сонливість. Шкіра бліда, синці на тулубі і кінцівках; генералізоване збільшення лімфовузлів, гепатоспленомегалія. В периферичній крові - анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія. В пунктаті кісткового мозку - тотальна бласттрансформація. Яке захворювання найбільш імовірне?

- А. Еритромієлоз
- Б. Гострий лімфобластний лейкоз
- В. Інфекційний мононуклеоз
- Г. Мієлофіброз
- Д. Анемія Блекфана - Даймонда

7. Діагноз гострого лейкозу не викликає сумнівів при:

- А. Пригніченні всіх ростків кровотворення
- Б. Анемічному та геморагічному синдромах
- В. Бластозі в кістковому мозку більше 20%
- Г. Появі баластних клітин в крові
- Д. Бластозі в кістковому мозку більше 30%

8. У хлопчика 5 років скарги на тривалий субфебрилітет, млявість, кашель. Протягом 2 тижнів лікувалась вдома з приводу обструктивного бронхіту. Традиційна терапія не дала позитивного ефекту. При дослідженні: шкіра різко бліда, полілімфаденопатія, печінка на 4 см нижче реберної дуги, селезінка – на 2см. Кл. аналіз крові – НЬ – 62 г/л, ер –  $1,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити –  $2 \times 10^9$ /л, тромб. –  $85 \times 10^9$ /л, бласти – 27%. Який найбільш вірогідний механізм бронхообструктивного синдрому у дитини?

- А. Спазм м'язів бронхів
- Б. Гіперсекреція слизу в бронхах
- В. Збільшення перібронхіальних лімфатичних вузлів
- Г. Набряк слизової оболонки бронхів
- Д. Ателектаз легенів

9. Хлопчик 12 років почав скаржитися на біль у хребті, іноді в суглобах, слабкість. В аналізі крові: Ер -  $2,2 \times 10^{12}$ /л, НЬ - 95г/л, тромбоц. -  $120 \times 10^9$ /л, лейкоц. -  $2,2 \times 10^9$ /л, еозин. - 0%, с/я - 14%, лімфоцити - 85%, моноц. - 1%, ШОЕ - 52 мм/год. Про яке захворювання можна думати?

- А. Ревматоїдний артрит
- Б. Гострий лейкоз
- В. Системний червоний вовчок
- Г. Тромбоцитопенічна пурпура
- Д. Туберкульоз

10. Вирішальним методом діагностики лімфогранулематозу є:

- А. Аналіз ліквору
- Б. Пункція кісткового мозку
- В. Аналіз периферичної крові
- Г. Біопсія лімфатичного вузла
- Д. Пункція лімфатичного вузла

11. Батьки дитини 5 років звернулися за скаргами на погіршення стану дитини, зростаючу блідість шкіри, млявість, біль в м'язах кінцівок. При огляді – різка блідість шкіри, геморагічний висип на тулубі та кінцівках, збільшення всіх груп лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія. В аналізі крові – гемоглобін – 75 г/л, еритроцити –  $2,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити –  $2 \times 10^9$ /л, тромбоцити –  $8 \times 10^9$ /л, ретикулоцити 1%, ШОЕ – 58 мм/ч, бластні клітини 54%. Який механізм геморагічного синдрому у цієї дитини?

- А. Пригнічення мегакаріоцитарного ростка кровоутворення

- В. Ушкодження судинної стінки імунними комплексами
- С. Функціональна нездатність тромбоцитів
- Д. Функціональні зміни судинної стінки

**12.** Які зміни в кістковому мозку у хворих на гострий лейкоз свідчать про наявність кісткомозкової ремісії?

- А. Поодинокі бласти у препараті
- Б. Відсутність бластів
- В. Менше 5% бластів
- Г. Менше 30% бластів
- Д. Менше 40% бластів і лімфоцитів

**13.** У дитини 9 років протягом місяця субфебрилітет. При дослідженні – збільшення шийних, мезентеріальних лімфатичних вузлів (рухомі, безболісні, щільні). Після проведення дослідження був встановлений діагностований лімфогранулематоз. Яка стадія захворювання має місце?

- А. I
- Б. II
- В. III
- Г. IV

**14.** Дівчинка 7 років скаржиться на слабкість, поганий апетит, часті носові кровотечі, біль у ногах. За останні 3 місяці перенесла пневмонію, бронхіт, ангіну. Об'єктивно: шкіра бліда, на тулубі і кінцівках місцями петехіальна висипка, поодинокі синці. Пальпуються всі групи периферичних лімфатичних вузлів. Печінка +5 см, селезінка +4 см. Гемограма: Ер-  $2,3 \times 10^{12}/л$ , НЬ- 69г/л, лейкоц. -  $3,0 \times 10^9/л$ , тромб. -  $41 \times 10^9/л$ , ретикулоцити - 2%, еоз. - 1%, с/я - 25%, лімф. - 71%, моноц. - 3%, ШОЕ - 65 мм/год. Який діагноз найбільш вірогідний у хворого?

- А. Лімфогранулематоз
- Б. Хвороба Віллебранда
- В. Ревматизм
- Г. Тромбоцитопенічна пурпура
- Д. Лейкоз

**15.** Хлопчик 5 років закінчив курс поліхіміотерапії за програмою VFM з приводу гострої лімфобластної лейкемії. Який з препаратів слід застосовувати для проведення підтримуючої терапії?

- А. Метотрексат
- Б. Тіамін
- В. Преднізолон
- Г. Лаферон
- Д. Цитозпр

**16.** У дитини 5 років протягом 2 місяців спостерігалася млявість, слабкість, погіршення апетиту, стійкий субфебрилітет, блідість шкіри, виразково-не-кротичне ураження слизової оболонки ротової порожнини. Кл. аналіз крові: гемоглобін – 67 г/л, еритроцити –  $1,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити –  $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцити –  $56 \times 10^9$ /л, ШОЕ 46 мм/год. Який із методів дослідження найбільш інформативний для постанови діагнозу?

- А. Мієлограма
- Б. Імунологічне дослідження
- В. Вірусологічне дослідження
- Г. Біопсія слизової оболонки порожнини рота
- Д. Рентгенографія органів грудної клітини

**17.** При екстрамедулярному рецидиві гострого лейкозу найбільш характерним є ураження:

- А. Шкіри
- Б. Печінки
- В. Селезінки
- Г. ЦНС
- Д. Лімфатичних вузлів

**18.** При хронічному лейкозі субстратом пухлини є:

- А. Зрілі та дозріваючі клітини
- Б. Зрілі клітини
- В. Бластні недиференційовані клітини
- Г. Бластні слабо диференційовані клітини

**19.** Патогенез тромбоцитопенії при гострому лейкозі обумовлений:

- А. Підвищеним руйнуванням тромбоцитів
- Б. Зниженою функцією тромбоцитів
- В. Пригніченням мегакаріоцитарного росту

**20.** У 8-річної дівчинки з'явилися болі в ногах, лихоманка, крововиливи на шкірі, млявість. При огляді: бліда, виражена геморагічна висипка по всьому тілу. Пальпуються збільшені шийні, пахвові і пахвинні лімфатичні вузли. Печінка +3,5 см, селезінка +2,5 см. У загальному аналізі крові: ер -  $1,8 \times 10^{12}$ /л, НЬ - 60 г/л, тромбоц. -  $25 \times 10^9$ /л, лейкоц. -  $32 \times 10^9$ /л, п/я - 1%, с/я - 9%, лімф. - 88 %, моноц. - 2%, ШОЕ - 48 мм/год., тривалість кровотечі - 10 хвилин. Яке дослідження необхідно провести в першу чергу для уточнення діагнозу?

- А. Стернальна пункція
- Б. Біопсія ураженого лімфатичного вузла
- В. Дослідження адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів
- Г. Коагулограма
- Д. УЗД печінки і селезінки

**21.** Вибір схеми лікування лімфогранулематозу залежить від:

- А. Гістологічного варіанту
- Б. Стадії захворювання
- В. Ступеня активності
- Г. Віку хворої дитини
- Д. Схема стандартна

**22.** При якому гістологічному варіанті лімфогранулематозу найбільш несприятливий прогноз?

- А. Нодулярному склерозі
- Б. Лімфогістіоцитарному
- В. З лімфоїдним виснаженням
- Г. Змішано клітинному

**23.** Дитина 3 років поступила в гематологічне відділення зі скаргами на слабкість, сонливість, зниження апетиту. При огляді: стан важкий, шкіра і слизові оболонки різко бліді, помірно виражений шкіряний геморагічний синдром у вигляді екхімозів на тулубі. Клін. аналіз крові – гемоглобін 68 г/л, еритроцити  $1,8 \times 10^{12}$ /л, ретикулоцити - 5%, тромбоцити –  $86 \times 10^9$ /л, лейкоцити -  $2,6 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 6%, сегментоядерні – 26%, лімфоцити – 62%, моноцити – 4%, еозінофіли – 2%, бласти – 20%. Вкажіть посередні критерії гострої лейкемії.

- А. Лейкопенія
- Б. Анемія
- В. Тромбоцитопенія
- Г. Наявність бластних клітин у крові
- Д. Прискорення ШОЕ

**24.** Для лікування лімфогранулематозу використовують:

- А. Трансплантацію кісткового мозку
- Б. Преднізолон + поліхіміотерапію + променеву терапію
- В. Поліхіміотерапію
- Г. Преднізолон + променеву терапію
- Д. Променеву терапію + трансплантацію кісткового мозку

**25.** Індукція ремісії гострого лейкозу включає призначення:

- А. Глюкокортикоїдів
- Б. Поліхіміотерапії
- В. Трансплантації кісткового мозку
- Г. Променевої терапії

**26.** Хлопчик 12 років захворів гостро: лихоманка до  $39^{\circ}\text{C}$ , заливні поти, оз-ноб. Лікар виявив збільшені шийні лімфатичні вузли зліва щільної консистенції, гіперемію та гіперплазію мигдаликів. Який метод є найбільш інформативним для підтвердження діагнозу?

- А. Радіоізотопне дослідження лімфатичної системи
- Б. Лейкоцитарна формула крові
- В. Пункція лімфатичного вузла
- Г. Біопсія лімфатичного вузла
- Д. Пункція селезінки

**27.** В лікуванні гострого лейкозу застосовують:

- А. Циклофосфан
- Б. Цитозар
- В. Міелосан
- Г. Інтерферон
- Д. Лейкеран

**28.** Дитина 10 років поступила в гематологічне відділення зі скаргами на слабкість, млявість, блідість, висип на обличчі і тулубі. Об'єктивно - загальний аналіз крові : еритроцити –  $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін – 80 г/л, КП - 0,95, ретикулоцити - 1%, тромбоцити –  $18,5 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцити -  $80,8 \times 10^9/\text{л}$ , мієлоцити – 0, метамієлоцити – 0, паличкоядерні – 2%, сегментоядерні – 12%, базофіли – 2%, еозінофіли – 4%, лімфоцити – 38%, лімфобласти – 40%, ШОЕ – 60 мм/год.

Для якого патологічного стану характерні описані ознаки?

- А. Дифіцитна анемія
- Б. Лейкемія
- В. Ревматизм
- Г. Сепсіс
- Д. Лімфогранулематоз

**29.** Які цитохімічні реакції характерні для гострого мієлобластного лейкозу?

- А. Позитивна реакція з хлорацетатестеразою
- Б. Позитивна реакція з суданом
- В. Дифузне розподілення глікогену
- Г. Негативна реакція з мієлопероксидазою
- Д. Позитивна реакція з мієлопероксидазою

**30.** В перебігу хронічного мієлоїдного лейкозу виділяють фази:

- А. Бластний криз
- Б. Початкова
- В. Термінальна
- Г. Хронічна
- Д. Акселерації

### **3.8. ПЕРЕЛІК ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК до розділу «ГЕМБЛАСТОЗИ У ДІТЕЙ»**

1. Провести клінічне обстеження (анамнез хвороби, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) дітей з захворюваннями кровотворної системи.
2. Вміти оцінити загальний аналіз крові у дітей різного віку в нормі та патології.
3. Оцінити дані коагулограми, тривалості кровотечі та швидкості зсідання крові.
4. Оцінити дані пункт ату кісткового мозку.
5. Методика стернальної пункції.
6. Методика люмбальної пункції.
7. Методика пункції лімфатичного вузла.
8. Методи дослідження судинної резистентності.

### 3.9. ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

#### ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

##### до розділу «Дефіцитні анемії»

|      |     |     |      |      |      |      |
|------|-----|-----|------|------|------|------|
| 1- Б | 4-Б | 7-С | 10-Д | 13-С | 16-А | 19-С |
| 2-Б  | 5-Е | 8-Е | 11-Б | 14-Д | 17-Б | 20-С |
| 3-Д  | 6-С | 9-Б | 12-А | 15-А | 18-Б |      |

#### ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

##### «Геморагічні захворювання у дітей»

|      |     |      |      |      |       |      |
|------|-----|------|------|------|-------|------|
| 1- б | 5-д | 9-д  | 13-в | 17-а | 21-г  | 26-в |
| 2-г  | 6-в | 10-в | 14-а | 18-б | 22-а  | 27-в |
| 3-А  | 7-а | 11-д | 15-г | 19-в | 23- в | 28-а |
| 4-д  | 8-в | 12-б | 16-г | 20-б | 24-а  | 29-б |
|      |     |      |      |      | 25-г  | 30-г |

#### ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

##### «Гемобластози у дітей»

|      |     |      |      |      |            |            |
|------|-----|------|------|------|------------|------------|
| 1- В | 5-А | 9-Б  | 13-Б | 17-Г | 21-Б       | 26-Г       |
| 2-Б  | 6-Б | 10-Г | 14-Д | 18-А | 22-В       | 27-А.Б.    |
| 3-Д  | 7-Д | 11-А | 15-А | 19-В | 23-А,Б,В,Д | 28-Б       |
| 4-Б  | 8-В | 12-В | 16-А | 20-А | 24-Б       | 29-А,Б,В,Д |
|      |     |      |      |      | 25-А, Б    | 30-А,В,Г,Д |



# ДОДАТКИ

Додаток 1

## ПЛАН ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ СИСТЕМИ КРОВІ

### 1.1. План обстеження хворих на анемію

- ✓ Загальноклінічний аналіз крові з підрахунком ретикулоцитів та тромбоцитів.
- ✓ Кал на приховану кров.
- ✓ Морфологія еритроцитів.
- ✓ Визначення заліза-комплекса сироватки.
- ✓ Загальний білірубін та його фракції.
- ✓ Вільний гемоглобін в сироватці крові.
- ✓ Осмотична резистентність еритроцитів.
- ✓ Дослідження активності ферментів в еритроцитах.
- ✓ Хроматографія розподілу ланцюгів гемоглобіну в еритроцитах.
- ✓ Кістково-мозкова пункція, трипанобіопсія.
- ✓ Консультація гастроентеролога, гінеколога (за показаннями).
- ✓ Протеїнограма

### 1.2. План обстеження хворих на геморагічні захворювання

- ✓ Загальноклінічний аналіз крові з підрахунком рівнів ретикулоцитів та тромбоцитів, з визначенням тривалості кровотечі.
- ✓ Коагулограма (з визначенням факторів згортання та ступеня їх дефіциту).
- ✓ Визначення функції тромбоцитів (адгезія, агрегація, ретракція)
- ✓ Мієлограма.

### 1.3 План обстеження хворих на гемобластози

- ✓ Загальноклінічний аналіз крові з підрахунком рівнів ретикулоцитів та тромбоцитів, з визначенням тривалості кровотечі.
- ✓ УЗД органів черевної порожнини та лімфатичних вузлів.
- ✓ Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини.
- ✓ Спиральна комп'ютерна томографія.
- ✓ Мієлограма.
- ✓ Трепанобіопсія.
- ✓ Резекційна біопсія лімфатичних вузлів або пухлинної маси.

## ДІАГНОСТИКА ТА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АНЕМІЙ У ДІТЕЙ

### 2.1 Поетапний діагностичний пошук при анемічному синдромі (АС)

| етапи | мета  | Забезпечення досягнення мети  |
|-------|---|---|
| I     | Визначення патогенетичного варіанту АС                        | Дані загального клініко-лабораторного дослідження хворого: аналіз крові + тромбоцити + ретикулоцити. Характеристика морфологічних змін еритроцитів (мікроскопія мазка периферичної крові).  |
| II    | Встановлення провідного патогенетичного механізму розвитку АС | Аналіз можливих причин розвитку даного варіанту анемії: гіпохромної, нормохромної, гіперхромної. Подальше дослідження: визначення показників пунктату кісткового мозку, обміну заліза, білків, жовчних пігментів, вільного гемоглобіну, інструментальні дослідження тощо. |
| III   | Формулювання діагнозу анемії                                  | Підсумки результатів клінічного спостереження, лабораторно-інструментальних досліджень.   |

### 2.2 Диференційна діагностика дефіцитних, апластичних та гемолітичних анемії за клінічними ознаками

| Клінічні прояви              | ЗДА | Дефіцит $B_{12}$ | Фолієводефіцитна | БД                      | Парціальна красноклітинна аплазія          | Апластична анемія з ураженням 3х паростків                             | Гемолітичні анемії спадкові | Гемолітичні анемії набуті |
|------------------------------|-----|------------------|------------------|-------------------------|--|--|-----------------------------|---------------------------|
| Анемічний с-м                | «+» | «+»              | «+»              | «+»                     | «+»  | «+»  | «+»                         | «+»                       |
| Сідеропенгічний с-м          | «+» | «-»              | можливий         |                         | «-»  | «-»  | «-»                         | «-»                       |
| Неврологічні порушення       |     | парестезії       | «-»              | «-»                     | «-»  | «-»  | «-»                         | «-»                       |
| Геморагічний с-м             | «-» | «-»              | можливий         | за рахунок коагулопатії | «-»  | поліхромний, поліморфний, несиметричний, геморагічний висип, кровотечі | «-»                         | «-»                       |
| С-м вторинного імунodefіциту | «-» | «-»              | «-»              | часті ГРВІ              | «-»  | різноманітна інфекційна патологія                                      | «-»                         | «-»                       |
| Жовтяниця                    | «-» | помірна          | «-»              | «-»                     | «-»  | «-»  | «+»                         | «+»                       |
| Інтоксикаційний с-м          | «-» | «-»              | «-»              | «-»                     | «-»  | «-»  | «+»                         | «+»                       |
| Гепатолієнальний с-м         | «-» | помірний         |                  |                         | «-»  | «-»  | «+»                         | «+»                       |
| Уроджені вади розвитку       | «-» | «-»              | «-»              | «-»                     | наявність у випадках спадкових захворювань |  | «-»                         | «-»                       |

Додаток 2 (продовження)

2.3 Диференційна діагностика дефіцитних, апластичних та гемолітичних анемії за лабораторними показниками

| Показник                                     | Зда          | Дефіцит В <sub>12</sub>           | Фолієводефіцитна           | Бд    | Парціальна красноклітинна аплазія   | Апластична анемія з ураженням 3х паростків | Гемолітична анемія набута                  | Гемолітичні анемії спадкові |                  |                 |
|--|--------------|-----------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------------------|--|--|-----------------------------|------------------|-----------------|
|  |              |                                   |                            |       |                                     |  |  | Ферментопатії               | Гемоглобінопатії | Мембранопатії   |
| Гемоглобін                                   | ↓            | ↓                                 | ↓                          | ↓     | ↓                                   | ↓  | ↓  | ↓                           | ↓                | ↓               |
| Еритроцити                                   | ↓            | ↓                                 | ↓                          | ↓     | ↓                                   | ↓  | ↓  | ↓                           | ↓                | ↓               |
| Кольоровий показник                          | ↓            | N / ↑                             | N / ↑                      | N / ↓ | N                                   | N  | N / ↑                                      | N / ↑                       | N / ↑            | N / ↑           |
| Ретикулоцити                                 | N            | N / ↓                             | N / ↓                      | N     | ↓                                   | ↓  | ↑  | ↑                           | ↑                | ↑               |
| Лейкоцити                                    | N            | N                                 | N / ↓                      | N / ↓ | N                                   | ↓  | N / ↑                                      | N / ↑                       | N / ↑            | N / ↑           |
| Тромбоцити                                   | N            | N                                 | N / ↓                      | N     | N                                   | N  | ↑  | ↑                           | ↑                | ↑               |
| Білірубін                                    | N            | ↑                                 | N                          | N     | N                                   | N  | ↑  | ↑                           | ↑                | ↑               |
| Вільний гемоглобін                           | N            | N                                 | N                          | N     | N                                   | N  | ↑  | ↑                           | ↑                | ↑               |
| Осмотична резистентність еритроцитів         | N            | N                                 | N                          | N     | N                                   | N  | Можливі зміни не є патогномоничною ознакою |                             |                  | Min-↓<br>Max-↑  |
| Проба кумаса                                 | «-»          | «-»                               | «-»                        | «-»   | «-»                                 | «-»  | «+»  | «-»                         | «-»              | «-»             |
| Морфологія еритроцитів                       | Пойкілоцитоз | N                                 | Тільці жолі, кільця кебота | N     | N                                   | N  | N  | N                           | N                | Мікросфероцитоз |
| Дослідження активності ферментів еритроцитів | N            | N                                 | N                          | N     | N                                   | N  | N  | ↓                           | N                | N               |
| Залізо сироватки                             | ↓            | N                                 | N                          | ↓     | N                                   | N  | N / ↑                                      | N / ↑                       | N / ↑            | N / ↑           |
| Ззс  | ↑            | N                                 | N                          | ↑     | N                                   | N  | N  | N                           | N                | N               |
| Мієлограма                                   | N            | Мегалобластний тип кровоутворення |                            |       | Пригнічення паростків кровотворення |  | Гіперрегенерація еритроїдного паростка     |                             |                  |                 |
| Кнтз   | ↓            | N                                 | N                          | N     | N                                   | N  | N  | N                           | N                | N               |

## ПРИКЛАДИ ФОРМУЛЮВАННЯ КЛІНІЧНИХ ДІАГНОЗІВ ЗАХВОРЮВАНЬ СИСТЕМИ КРОВІ

### 3.1 Приклади формулювання клінічного діагнозу анемії:

- Залізодефіцитна анемія, середнього ступеня важкості.
- Дефіцитна анемія змішаного генезу, легкого ступеня важкості.
- Хронічна постгеморагічна анемія, середнього ступеня важкості.
- Апластична анемія набута, з ураженням одного паростка середнього ступеня важкості, період клініко-гематологічної ремісії.
- Апластична анемія спадкова, з ураженням трьох паростків, тяжкого ступеня важкості, період апластичного кризу.
- Гемолітична анемія набута аутоімунна, середнього ступеня важкості, період субкомпенсації.
- Гемолітична анемія спадкова мембранопатія (хвороба Минковського Шоффара), середнього ступеня важкості, період гемолітичного кризу.

### 3.2 Приклади формулювання діагнозів з геморагічних захворювань

- Ідіоматична тромбоцитопенічна пурпура.
- Спадкова тромбоцитопатія з порушенням функції ретракції кров'яного згустку.
- Набута тромбоцитопатія з порушенням адгезії тромбоцитів, хронічно рецидивуючий перебіг.
- Гемофілія А важка форма, гемартроз,
- Гемогагічний васкуліт, змішана форма шкіряний суглобовий, абдомінальний синдроми), середнього ступеня важкості, гострий перебіг.

### 3.3 Приклади формулювання діагнозів з гемобластозів

- Гостра лімфобластна лейкемія L1/L2, В – лінійний, перший гострий період. Група ризику стандартна.
- Гостра лімфобластна лейкемія L2/L1, Т – лінійний, кістково-мозковий рецидив. Група ризику висока.
- Гостра лімфобластна лейкемія L2/L1, В – лінійний, клініко-гематологічна ремісія.
- Гостра мієлобластна лейкемія, М4, перший гострий період. Група ризику висока.

- Лімфогрануломатоз, змішанно клітинний варіант (лімфоїдне переважання) 2А ст..
- Лімфогрануломатоз, змішанно клітинний варіант (лімфоїдне переважання) 1В ст.. Клініко-гематологічна ремісія.
-

## 4.1 ОСНОВНІ ПОКАЗАННЯ ДО ТРАНСФУЗІЇ

### ТРОМБОКОНЦЕНТРАТУ

- ❖ Рівень Тр  $35,0 \cdot 10^9/\text{л}$  та нижче у хворих ГМЛ на етапі індукційної терапії;
- ❖ Рівень Тр  $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$  та нижче у клінічно стабільних онкогематологічних хворих (крім ГМЛ) на етапі індукційної терапії (без геморагій та ускладнень);
- ❖ Пацієнти після ауто/аллотрансплантації – рівень Тр менше  $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (без геморагій та ускладнень);
- ❖ Рівень Тр менше  $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$  при наявності обтяжуючих факторів: сепсис, лихоманка, інфекції, спленомегалія;
- ❖ Рівень Тр менше  $35,0 \cdot 10^9/\text{л}$  при наявності ДВС-синдрому (коагулопатія споживання);
- ❖ Рівень Тр менш  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . перед виконанням малих інвазивних процедур (кістковомозкова та люмбальна пункція), трепанобіопсії, а також при необхідності транспортування хворих в інші лікувальні заклади.
- ❖ Рівень Тр менше  $70,0 \cdot 10^9/\text{л}$  при проведенні малих хірургічних операцій та менше  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  – при великих хірургічних втручаннях.
- ❖ Кровоточивість та кровотеча:
  - з слизових оболонок порожнини рота, носу, геніталій;
  - з операційних ран, дренажів;
  - інші вісцеральні кровотечі (ШКТ, нирки);
- ❖ Пацієнти після аллогенної ТГСК –
  - с геморагічним циститом;
  - пацієнти з кишковою реакцією «трансплантант проти хазяїна»;
  - гемоколітом

## 4.2 Розрахунок потрібної дози тромбоконтрату (ТК)

$$\text{Необхідна доза ТК} = \frac{\text{Необхідний рівень Тр} - \text{Існуючий рівень Тр у хворого}}{\text{Кількість Тр в ТК, що переливається}} * \text{ОЦК}$$

ТК – тромбоконтрат  
Тр – рівень тромбоцитів \* 10<sup>11</sup>/л  
ОЦК – об'єм циркулюючої крові  
Кількість перелитих Тр – \* 10<sup>11</sup>/л (кількість тромбоцитів у тромбоконтраті, що використовується. Має різне значення, вказується трансфузіологом, як «Yield».

## 4.3 Оцінка ефективності трансфузії ТК

$$\text{CCI тіла} = \frac{\text{Рівень Тр у хворого через 1 годину після трансфузії} - \text{Рівень Тр у хворого до трансфузії}}{\text{Кількість перелитих Тр}} * S$$

ТК – тромбоконтрат  
Тр – рівень тромбоцитів в 1 мкл.  
S – поверхня тіла м<sup>2</sup> .  
Кількість тромбоцитів у використаному об'єму ТК \* 10<sup>11</sup>  
CCI > 7500 відповідає адекватному посттрансфузійній відповіді.

**Додаток 5.**

Нормативні показники гемограми та лейкоцитарної формули у дітей 2-15 років. (Тур А.Ф., Шабалов Н.П., 1970)

| Вік роки | Еритроцити<br>$1 \cdot 10^{12}/л$ | Гемоглобін<br>г/л | Тромбоцити<br>$1 \cdot 10^9/л.$ | Лейкоцити<br>$1 \cdot 10^9/л$ | Ретикулоцити<br>% | ШОЕ<br>мм/год | Нейтрофіли        |                    | Лімфоцити | Моноцити | Еозінофіли  |
|----------|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|--------------------|-----------|----------|-------------|
|          |                                   |                   |                                 |                               |                   |               | палочко<br>ядерні | сегменто<br>ядерні |           |          |             |
| 2        | 4,0-<br>4,4                       | 110-<br>132       | 208-<br>352                     | 6,6-<br>11,2                  | 6-12              | 5-11          | 1-3               | 28-48              | 37-<br>61 | 5-9      | 1-7         |
| 3        | 4,0-<br>4,4                       | 111-<br>133       | 209-<br>351                     | 6,3-<br>10,7                  | 6-12              | 5-11          | 1-3               | 32-54              | 34-<br>56 | 4-8      | 1-7         |
| 4        | 4,0-<br>4,4                       | 112-<br>134       | 196-<br>344                     | 6,0-<br>9,8                   | 6-12              | 6-12          | 2-4               | 34-54              | 33-<br>53 | 4-8      | 2-6         |
| 5        | 4,0-<br>4,4                       | 114-<br>134       | 208-<br>332                     | 6,0-<br>9,8                   | 6-12              | 5-11          | 1-3               | 35-55              | 33-<br>53 | 3-9      | 2-6         |
| 6        | 4,1-<br>4,5                       | 113-<br>135       | 220-<br>360                     | 5,8-<br>9,2                   | 6-12              | 5-11          | 1-3               | 38-58              | 30-<br>50 | 3-9      | 2-6         |
| 7        | 4,0-<br>4,4                       | 115-<br>135       | 205-<br>355                     | 5,9-<br>9,3                   | 6-12              | 6-12          | 1-3               | 39-57              | 32-<br>50 | 4-8      | 1-5         |
| 8        | 4,2-<br>4,6                       | 116-<br>138       | 205-<br>375                     | 5,7-<br>8,9                   | 6-12              | 5-11          | 1-3               | 41-59              | 29-<br>49 | 4-8      | 1-5         |
| 9        | 4,1-<br>4,5                       | 115-<br>137       | 177-<br>343                     | 5,7-<br>8,7                   | 6-12              | 6-12          | 1-3               | 43-59              | 30-<br>46 | 4-8      | 1,5-<br>4,5 |
| 10       | 4,2-<br>4,6                       | 118-<br>138       | 211-<br>349                     | 5,8-<br>8,8                   | 6-12              | 5-11          | 1-3               | 43-59              | 30-<br>46 | 4-8      | 1-5         |
| 11       | 4,2-<br>4,6                       | 114-<br>140       | 198-<br>342                     | 5,4-<br>8,8                   | 6-12              | 4-10          | 1-3               | 45-57              | 30-<br>46 | 3-9      | 1,5-<br>4,5 |
| 12       | 4,2-<br>4,6                       | 118-<br>142       | 202-<br>338                     | 5,6-<br>8,6                   | 6-12              | 5-11          | 1-3               | 44-60              | 29-<br>45 | 4-8      | 1-5         |
| 13       | 4,2-<br>4,6                       | 117-<br>143       | 192-<br>328                     | 5,4-<br>8,0                   | 6-12              | 6-10          | 1-3               | 45-59              | 30-<br>44 | 4-8      | 1-5         |
| 14       | 4,2-<br>4,6                       | 121-<br>145       | 198-<br>342                     | 5,4-<br>8,2                   | 6-12              | 4-10          | 1-3               | 46-60              | 28-<br>44 | 4-8      | 1-5         |
| 15       | 4,4-<br>4,8                       | 120-<br>144       | 200-<br>360                     | 5,5-<br>8,5                   | 6-12              | 5-11          | 1-3               | 45-61              | 29-<br>45 | 3-9      | 1-5         |



## ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВОЇ ГЕМОПОЕТИЧНОЇ КЛІТИНИ:

- **ТСГК** - сучасна висока терапевтична технологія замісного лікування, що дозволяє досягти радикальних результатів при гематологічних, онкологічних, імунних та інших захворюваннях
- **ТСГК** – полягає в заміщенні неефективної та патологічної гемопоетичної та імунної систем на такі, що є ефективно та нормально функціонуючими
- **ТСГК** – використовується тоді, коли інші методи лікування не можуть призвести довиліковування, або є малоефективними, порівняно з ТСГК

### ВИДИ ТРАНСПЛАНТАНТІВ

- Алогений:
  - від HLA-ідентичного родинного донора (*рідний брат/сестра*)
  - від HLA-ідентичного не-родинного донора (*Бог зна хто*)
  - від HLA-гаплоідентичного донора (*тато/мама*)
- Аутологічний: - (*сам собі доктор*)

## ПОКАЗАННЯ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВОЇ ГЕМОПОЕТИЧНОЇ КЛІТИНИ

### I

- Неефективний гемопоез: напр. – уроджені аплазії кровотворення  
Неефективний імунітет: напр. – уроджені імунодефіцити  
Патологічний гемопоезу: напр. – мієлодиспластичний синдром  
Патологічний імунітет: напр. – ювенільний ревматоїдний артрит

### II

- Неефективний гемопоез та патологічний імунітет:  
напр.- апластична анемія
- Патологічний гемопоез та неефективний імунітет:  
напр.- лейкемії та лімфоми з лейкемізацією
- Ще або вже “нормальний” гемопоез та неефективний імунітет:  
напр. - лімфоми без лейкемізації,  
напр. - мієлопроліферативні захворювання,  
напр. - солідні хіміо-/імуно- чутливі пухлини

### III

**ТСГК** - є показаною в усіх випадках, коли для відновлення нормальних і ефективних гемопоезу та імунітету, радикального знищення пухлини та патологічного клону імунних клітин, тобто – для радикального виліковування недостатньо таких засобів, як:

цитостатики, імуносупресанти, скальпель, цитокіни, промінь тощо

### Список літератури до розділу «Дефіцитні анемії»

1. Александрова В. А., Александрова Н. И. Железодефицитные состояния у детей и их современная терапия. СПб., 2002.
2. Ожегов А. М., Ожегов Е. А. Оценка эффективности применения комплексного препарата железа в лечении детей раннего возраста с железодефицитной анемией // Гематология. 2004. Т. 3. № 4. С. 25–27.
3. Соболева М. К. Эффективность ферропрепаратов и их побочные действия при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста // Педиатрия. 2004. № 1. С. 80–83.
4. Папаян А. В., Жукова Л. Ю. Анемии у детей. СПб.: Питер, 2001.
5. Анемии у детей: диагностика и лечение /Практическое пособие для врачей под редакцией Румянцева А.Г., Токарева Ю.Н.. М.: МАКС Пресс, 2000 917 с.
6. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М. 2001, с. 3694.
7. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В., Румянцев А.Г., Фаллух А., Мотина А.г., Левина А.А. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии. /Клиническая фармакология и терапия/М., 2000, том 9, №2, с.8891.
8. Andreux J.P., Renard M., Daffos F., Forestier F. Nouv Rev Franc Hematol 1991; 33: 223-226.
9. Zanjani E.D., Ascensao J.L., McGlave P.B. et al. J Clin Invest 1981; 61: 1183.
10. Koury M.J., Bondurant M.C., Graber S.T., Sawier S.T. J Clin Invest 1988; 82: 154-159.
11. 11. Malek A., Sager R., Eckardt K.U. et al. Pflugers Arch 1994; 427: 157- 161.

## ЛІТЕРАТУРА до розділу геморагічні захворювання

1. Абдулаев Г.М. Гемофилия (патогенез, клиника, лечение). //Баку. – Азернеш.-1973 – 243с.
2. Абезгауз А.М. Геморрагические заболевания у детей.- Л.: Медицина, 1970- 324 с.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы.- М.:Медицина, 1988-528с.
4. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. М.: Медицина.-1993- 176с.
5. Баркаган Л.З., Анмут С.Я., Чупрова А.Е. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения геморрагического васкулита у детей. //Пед.-1990-№5- с.82-87
6. Бебешко В.Г., Донская С.Б., Галкина С.Г. Особенности изменений протеолитических и иммунной системы организма у детей при различных формах геморрагического васкулита. //Пед. -1987-№8- с.49-52
7. Гематология детского возраста.//Руководство для врачей под ред. Н.А.Алексеева. – С-Пб.: Гиппократ. – 1998 – с.236-344
8. Гемофилия и ее лечение.//Под ред. З.Д.Федоровой. – Л.: Медицина. - 1977 – 184 с.
9. Дегтярева Э.М., Копылева О.Д. Особенности поражения почек при геморрагическом васкулите у детей.//Вопросы охраны материнства и детства.- 1986. - № 10. – с. 14-16.
- 10.Дзилихова К.М., Долгина Е.Н., Кисляк Н.С. Особенности клеточного и гуморального иммунитета, комплементарной активности сыворотки крови, фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов и уровень ЦИК у детей, больных геморрагическим васкулитом.//Пед. -1995.-№2- с.55-59.
- 11.Иванова Т.Х., Вайгель А.М. Посттромбоцитопеническая тромбоцитопатия у детей. //Пед. -1982.-№8- с.20-22.

- 12.Идельсон Л.И. тромбоцитопения.// Руководство по гематологии./ Т2. Под ред. А.И.Воробьева.- М.:медицина- 1985- с.189-201
- 13.Ильин А.А. Геморрагический васкулит у детей.//Л.:Медицина.–1984-112 с.
- 14.Калиниченко А.С. Классификация, лечение и профилактика геморрагического васкулита у детей./Методическое письмо Украинского института усовершенствования врачей.- Харьков-1969- с.95-101
- 15.Караченцева Т.В., Григорьева А.А., Плахута Т.Г. и др. Лекарственный электрофорез е-аминокапроновой кислоты в лечении гемартрозов у детей, больных гемофилией.//Вестник охраны материнства и детства.- 1987- №10- с.44-47
- 16.Кузник Б.И., Сипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка. Гемостаз и тромбоз. – М.:Медицина- 1974- 308 с.
- 17.Левицкая С.В., Игнатова М.С. Поражение почек при системных васкулитах и диффузных болезнях соединительной ткани. / В кн.6 Детская нефрология.- М.С.Игнатова, Ю.Е.Вельтищев.-Л.:медицина- 1989- с.333-352
- 18.Мазурин А.В. Геморрагические синдромы у новорожденных.//Вопросы охраны материнства и детства.- 1975-№6- с.5-12
- 19.Мазурин А.В. Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) у детей.- М.:медицина-1971- 255 с.
- 20.Макару Б.Г., Малаховский Ю.Е. и др. Плазмоферез как эффективный метод лечения осложненных и рецидивирующих форм геморрагического васкулита у детей. // Пед. -1996-№2- с.65-68
- 21.Малаховский Ю.Е., А.В.Чупрова. Т.Н.Сергеева. К вопросу о геморрагической болезни новорожденных.//Пед.- 1987 - №8 – с.46-49
- 22.Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром. //Проблемы гематологии.- 1981- №1- с.48-54

23. Митерев Ю.Г. Геморрагический васкулит (диагностика и лечение). // Клин. Мед.- 1992-37-8- с.16-19
24. Панченко М.Д., Рынейская В.А., Козарева Т.И., Гуревич О.Е. и др. Результаты лечения гепарином больных геморрагическим васкулитом.// Пед.-1979- №8- с.22-25
25. Папаян А.В., Цыбульский Э.К. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови./ Гематология детского возраста. /Под ред. Н.А.Алексеева.- С.П.: Гиппократ- 1998-с.287-296
26. Папаян А.В., Шабалов Н.П. Геморрагические диатезы у детей. /Л.: Медицина- 1982-288 с.
27. Папаян Л.П. Гемофилия (наследственный дефицит фактора VIII или IX, болезнь Виллебранда).-//Гематология детского возраста. /Под. ред. Н.А.Алексеева. – С.П.: Гиппократ – 1998 – с.254-270
28. Папаян Л.П. Патологические изменения молекулы фактора VIII и их клиническое значение. //Сборник научных трудов: Современные проблемы клинической коагулопатии.- Л.:Медицина – 1985- с.21-27
29. Плющ О.П., Кудрявцева Л.М., Тенцова И.А. Организация специализированной медицинской помощи больным гемофилией.//Гематология и трансфузиология.- 1997- Т.42 - №6- с.37-39
30. Резник Б.Я., Зубаренко Л.В. Практическая гематология детского возраста. Киев.- 1989
31. Семенкова Е.Н. Системные васкулиты./ М.:Медицина. – 1988 – 239 с.
32. Теблоева Л.Т., Зверев Д.В., Цванг М.Б. и др. Клиника и исходы острой стадии гемолитико-уремического синдрома у детей. //Пед.- 1987-№5- с.45-48
33. Теблоева Л.Т., Макаров В.А., Буланова Н.М. и др. Система гемостаза в острой стадии гемолитико-уремического синдрома у детей. //Пед.- 1988-№7- с.15-18
34. Теблоева Л.Т., Латышева Н.М. Тубулоэпителиальный синдром при гемолитико-уремическом синдроме у детей. //Пед.- 1991-№7- с.55-57

35. Феденко Н.Н., Феденко С.И. Тромбогеморрагический синдром при холестатических формах вирусного гепатита у детей. // Пед.- 1987-№5- с.43-45
36. Федорова З.Д., Литманович К.Ю., Егорова Л.В. И др. Аутогемотрансфузии и операции плазмафереза в комплексном лечении больных гемофилией. // Гематология и трансфузиология.- 1987-№3- с.47
37. Федорова З.Д., Ханин А.З., Чуслов А.Г., Барышев В.А. Тринадцатилетний опыт лечения больных гемофилией на дому. // Гематология и трансфузиология. – 1986- №12- с.47-48
38. Харитоновна А.В. Вопросы клиники и патогенеза геморрагического васкулита у детей. // Автор докт. дисс.- Свердловск-1970
39. Ходасевич Л.С. Гемолитико-уремический синдром у детей. // Пед.- 1988-№1- с.80-84
40. Чупрова А.В. Механизмы становления свертывающей и фибринолитической системы крови в периоде новорожденности. Автор дисс. канд. мед. наук.- Иваново, 1985 – 19 с.
41. Шабалов Н.П. Гемостаз у новорожденных. // Пед.- 1981-№9- с.64-68
42. Шабалов Н.П., Болотина Е.Д. Наследственные тромбоцитопатии. // Пед.- 1986-№7- с.58-63
43. Шитикова А.С. Классификация функциональных нарушений тромбоцитов. // Проблемы гематологии.- 1981-№3- с.49-58
44. Шитикова А.С. Основы диагностики тромбоцитопатических синдромов. Автор дисс. доктор мед. наук. Л., 1984- 48 с.
45. Эфендиев З.И. Клинико-коагуляционные особенности и принципы реабилитации больных гемофилией. Автор дисс. канд. мед. наук.- М., 1983 -42с.
46. Якунина Л.Н. Показатели гемостаза у здоровых новорожденных детей. // Пед.- 1995 - №2 – с.52-55

47. Якунина Л.Н., Петров В.Ю. и др. Преимущества применения трансэксаминовой кислоты у детей с нарушением системы гемостаза. // Гематология и трансфузиология. – 1996 – Т.41 - №3 – с.41-42
48. Якунина Л.Н., Плахута Т.Г., Цымбал И.Н. Состояние гемостаза при геморрагическом васкулите у детей. // Пед.-1992 - №2 – с.16-18
49. Davidson J.F., Walker J.D. Thrombolysis with acyl enzyme derivatives. // Haemostasis. – 1984 – vol.14 – N 1 – p.25
50. Drummand K.N. Hemolytic uremic syndrome – then and now. // New Engl. – J. Med/ - 1985 – vol. 312 - №2 – p.116 – 118
51. Feedhnett B.C., Pistor K. et al. Hemolytic uremic syndrome in 3 siblings. // Clin. Nephrol. – 1984 – vol. 22 - №1 – p.44 – 46
52. Gianantonio C.A. et all. // Nephron – 1973 – vol.11 – p. 174-192
53. Imbatch p. Chronic immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and treatment in children. // Гематология и трансфузиология. – 1998-Т.43-№3-с.27
54. Schlegel N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Pathogenesis and therapeutic approaches. // Гематология и трансфузиология. – 1998-Т.43-№3-с.24
55. Svarc J., Desec J., Vaviriner J. Terapie a prognoza hemolytichouremicheho syndrome u deti. // Cs. Pediat. – 1983-г.38 - №3 – p. 473-479
56. Willoughby M. Детская гематология. - /Пер. с англ. М.: Медицина – 1981 – 672с.



## ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

### Анемія

- апластична
- гемолітична
- гіперхромна
- гіпохромна
- дефіцитна
- - білководефіцитна
- - вітамінодефіцитна
- - залізодефіцитна
- - фолієводефіцитна
- макроцитарна
- мегалобластна
- постгеморагічна гостра
- постгеморагічна хронічна
- аутоімунна ....анемія
- ауто антитіла
- Блекфана-Даймонда

### Антикоагулянти

### Аутоімунні порушення

### Сироваткове залізо

### Феротерапія

### Терапія дезінтоксикаційна

- хелаторна
- імуносупресивна
- замісна

### Геморагічні захворювання

### Геморагічний васкуліт

### Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура

### Гемофілія

Тромбоцитопенія

- геморагічний синдром
- гематоми
- екхімози
- петехії

Шок

- геморагічний
- септичний

Тромбоконтрат

Еритроцитарна маса

Свіжезаморожена плазма

Лейкопенія

Тромбоцитопенія

Гранулоцитарна маса

Коагулопатія

Гіпокоагуляція

Мієлограма

Мієлосупресія

Синдром

- анемічний
- геморагічний
- інтоксикаційний
- проліферативний
- «верхньої порожнинної вени»
- Госторого лізису

Нейротоксикоз

Фактори зсідання

Гемостаз

- судинно тромбоцитарний
- плазмовий

Фібріноліз

Лімфоми

- ходжкінські

- неходжкінські

Поліхіміотерапія

Мембраностабілізатори

Лікувальний

Плазмаферез

Пульс-терапія

Глюкокортикоїди

Рецидив

Інотропні препарати

Вазопресорні препарати

Нутритивна терапія

Біопсія резекційна

Клітини Березовського-Штенберга

Бласні клітини

Комп'ютерна томографія

Рентгенологічне дослідження

УЗ дослідження

Переферійні лімфатичні вузли

Навчальне видання

Ганна Сергіївна Сенаторова

Ольга Вікторівна Ніколаєва

Наталія Іванівна Макєєва

Олена Олександрівна Ріга

Тетяна Борисівна Іщенко

## ХВОРОБИ СИСТЕМИ КРОВІ У ДІТЕЙ

Навчальний посібник для студентів вищих  
медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації

Відповідальний за випуск Т.Б.Іщенко

Редактор О.В.Ніколаєва

Комп'ютерний набір Т.Б.Іщенко

Підп. до друку «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012. Формат А5. Ум. друк. арк. \_\_\_\_ .  
Обл.-вид. арк. \_\_\_\_ . Наклад 300 прим. Замовл. № \_\_\_\_ . Ціна договірна

---

Харківський національний медичний університет

пр. Леніна, 4, Харків, 61022

Свідоцтво ДК №