

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЛЕЙКЕМОЇДНІ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ

Методичні вказівки для студентів 5-го та 6-го
курсу вищих медичних закладів освіти III-IV
рівнів акредитації, лікарів-інтернів, лікарів
сімейної практики

Харків
ХНМУ
2016

Лейкемоїдні реакції у дітей: Методичні вказівки для студентів 5-го та 6-го курсу вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, лікарів сімейної практики / упор. М.О. Гончарь, Т.Б. Іщенко, І.С. Дриль - Харків: ХНМУ, 2016, с. 25.

Упорядники: Гончарь Маргарита Олександрівна
Іщенко Тетяна Борисівна
Дриль Інна Сергіївна

ЗМІСТ

Визначення терміну «лейкемоїдна реакція», загальна характеристика.....	4
Етіологія та патогенез лейкемоїдних реакцій у дітей.....	4
Класифікація.....	6
Основні клінічні прояви лейкемоїдних реакцій та їх діагностика.....	6
Диференційна діагностика.....	11
Лікарська тактика при лейкемоїдних реакціях у дітей.....	13
ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ.....	13
Еталони відповідей до тестових завдань.....	20
ДОДАТКИ.....	21
ЛІТЕРАТУРА.....	25

Визначення терміну «лейкемоїдна реакція», загальна характеристика

Лейкемоїдні реакції (ЛР) - це вторинні симптоматичні зворотні зміни з боку «білої крові» у відповідь на який-небудь подразник; вони являють собою реактивні, функціональні стани кровотворного апарату, лімфатичної та імунної систем організму, що виникають на тлі різних захворювань і супроводжуються появою в периферичній крові незрілих форм лейкоцитів, число яких може перевищувати 50000 в 1 мм³ крові. Тобто ЛР – це патологічна реакція крові, при якій морфологічна картина має подібність з лейкемічними або сублейкемічними проявами, але патогенез гематологічних змін, що розвинулись, є різним.

Кров являє собою надзвичайно складну, особливо життєво важливу систему, багато в чому визначальну для цілісності організму. Патологічні аспекти порушень системи крові для клініциста мають істотне значення. Сучасні відомості про процеси кровотворення, порушення процесів еритро-, лейко-, тромбоцитопоезу, про патологію гемостазу, типові форми й реактивні зміни цієї системи, а також питання, що стосуються етіології, патогенезу, змін крові при найбільш поширених видах анемії, еритроцитозів, лейкозів, гемостазіопатій є ваговою складовою діагностичного процесу в практиці лікаря-педіатра.

Оскільки реактивні зміни крові мають зовнішню схожість з гемобластозами, є важливим проведення диференціального діагнозу на розрізнення від лейкозу. При лейкемоїдних реакціях зазвичай є очевидною істотною причиною з яскравою клінічною картиною (наприклад, запалення); зміни крові минулі - зі зникненням причини показники крові нормалізуються; немає ознак пригнічення нормального кровотворення.

Етіологія та патогенез лейкемоїдних реакцій у дітей

Загальні закономірності й особливості розвитку окремих видів лейкемоїдних реакцій, що відзначають їх принципові відмінності від лейкозів, полягають от у чому: як правило, лейкемоїдні реакції виникають внаслідок впливу на організм бактеріальних, вірусних інфекцій, надзвичайних стресорних подразників, а також різноманітних патогенних факторів бактеріального та небактеріального походження, що викликають сенсibiliзацію організму.

Лейкемоїдні реакції мієлоїдного типу виникають при різних інфекційних і неінфекційних процесах, септичних станах, інтоксикаціях ендogenousого й екзогенного походження, тяжких травмах, гострому гемолізі. Зокрема вони можуть спостерігатися при різних інфекціях (сепсис, туберкульоз, гнійні процеси, крупозне запалення легенів, скарлатина, епідемічний паротит, дизентерія), інтоксикаціях (лікувальна, у тому числі сульфаніламідними препаратами, азотемічна уремія), лімфогранулематозі, метастазах пухлин у кістковий мозок, іонізуючої радіації (променева терапія). Мієлоїдні лейкемоїдні реакції мають місце при інфарктах міокарда або легені, термічних ураженнях, системному васкуліті, злоякісних лімфомах, тиреотоксичному кризі. Розвиток їх може провокуватися на фоні приймання низки лікарських препаратів: кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, ефедрину, гепарину, адреналіну та ін.

Формування нейтрофільного лейкоцитозу та мієлоїдних лейкемоїдних реакцій може мати спадковий характер, у зв'язку з дефіцитом рецепторів для C3 компонентів комплементу або при дефектах хемотаксису (синдром Джоба).

Причиною еозинофільних лейкоцитозів часто є гельмінтна інвазія (аскаридоз, особливо в стадії міграції, опісторхоз, трихінельоз та ін.), алергійні стани (лікувальна патологія, колагенози, ревматизм).

Лейкемоїдні реакції лімфатичного й моноцитарно-лімфатичного типу можуть відзначатися при інфекційному мононуклеозі, кашлюку, вітряній віспі, скарлатині, червониці, туберкульозі, отруєнні. У походженні лейкемоїдних реакцій, крім специфічного фактора (віруси, токсини глистів, інфекційні агенти), велике значення має індивідуальна реактивність організму дитини.

Слід зазначити, що розвиток солідних пухлин також часто супроводжується лейкемоїдними реакціями нейтрофільного типу в поєднанні з тромбоцитозом, тромбоцитопенією, еритроцитозом.

Причини розвитку вторинних еритроцитозів найчастіше пов'язують з підвищеною продукцією в нирках еритропоєтину як реакції на гіпоксію, що розвивається при хронічній дихальній недостатності, серцевій недостатності, вроджених і набутих вадах серця, хворобах крові. Еритроцитоз виникає при хворобі і синдромі Іценка-Кушинга, при посиленому виробленні андрогенів.

Еритроцитоз при контузях, стресі, гіпертонічному синдромі є центральним генезом.

Симптоматичний (реактивний) тромбоцитоз є можливим при злоякісних новоутвореннях, запальних захворюваннях, після кровотеч, гемолітичних кризів, після оперативних втручань і видалення селезінки.

В основі лейкемоїдної реакції цитопенічного типу, можливо, лежить затримка дозрівання й накопичення незрілих клітинних елементів у кровотворній тканині.

Основним ланцюгом патогенезу ЛР є активація нормального гемопоезу та надходження в кров надлишку формених елементів (реактивна гіперплазія лейкопоетичної тканини) та вихід в периферичну кров незрілих форм клітин крові.

Класифікація

Лейкемоїдні реакції можуть класифікуватися за перебігом захворювання та за типом подразнення гематологічного паростка кісткового мозку.

За перебігом захворювання вирізняють:

- фазу виражених проявів;
- фазу спаду;
- фазу нормалізації зі слідовими реакціями.

За типом подразнення гематологічного паростка кісткового мозку лейкемоїдні реакції поділяються на:

1. Реакції мієлоїдного типу
 - 1.1. Нейтрофільні лейкемоїдні реакції
 - 1.2. Еозинофільні лейкемоїдні реакції
2. Реакції лимфоїдного типу
 - 2.1. Моноцитарно-лімфатичні лейкемоїдні реакції
 - 2.2. Лімфоцитарні лейкемоїдні реакції
 - 2.3. Плазмоцитарні лейкемоїдні реакції
 - 2.4. Імунобластні лейкемоїдні реакції
3. Вторинний (реактивний) тромбоцитоз
4. Вторинний еритроцитоз
5. Змішані форми лейкемоїдних реакцій
6. Рідкісні форми
 - 6.1. Лейкемоїдні реакції цитопенічного типу
 - 6.2. Лейкемоїдні реакції базофільного типу

Основні клінічні прояви лейкемоїдних реакцій та їх діагностика

Клінічні прояви залежать від основного захворювання, яке викликало лейкемоїдну реакцію.

Лейкемоїдні реакції характеризуються, як правило, високим вмістом лейкоцитів у периферичній крові (виняток - цитопенічний варіант лейкемоїдної реакції) і глибоким зрушенням у лейкоцитарній формулі до одиничних бластних елементів

Лейкемоїдні реакції мієлоїдного типу відрізняються помірним лейкоцитозом - частіше $12,0-30,0 \times 10^9/\text{л}$, а сублейкемічні – зрушенням у лейкограмі до мієлоцитів, часом до мієлобластів (мієлобластичний тип). Можуть спостерігатися лейкемоїдні порушення у формулі крові без значного лейкоцитозу і, навпаки, - незначне зрушення в лейкограмі до паличкоядерних і одиничних метамієлоцитів при високому лейкоцитозі ($40,0-50,0 \times 10^9/\text{л}$). При лейкемоїдній реакції лімфатичного типу спостерігається помірний лейкоцитоз з абсолютним лімфоцитозом (до 70-90%). Інші гематологічні параметри, як правило, значно не змінені.

Діагноз ґрунтується на наявності клінічної картини основного

захворювання, при якому можлива лейкемоїдна реакція, і на відсутності симптоматики лейкемічного процесу. Відсутність бластних форм у периферичній крові при вираженому лейкоцитозі ($30,0-50,0 \times 10^9/\text{л}$ і вище) майже виключає припущення про наявність гемастозу. У складних для діагностики ситуаціях необхідне дослідження пунктатів кісткового мозку, лімфатичних вузлів.

При реакціях мієлоїдного типу спостерігається зрушення вліво - від підвищеної кількості паличкоядерних клітин до одиничних бластних елементів з наявністю всіх проміжних форм. Ступінь гіперлейкоцитозу і зсуву формули не завжди відповідають тяжкості основного захворювання, а залежать від реакції кровотворної системи на інфекційно-токсичний вплив. У пунктаті кісткового мозку найчастіше спостерігається збільшення вмісту незрілих гранулоцитів, тобто є картина подразнення мієлоїдного паростка крові.

Найбільш поширені типи лейкемоїдних реакцій, їх гематологічна картина та найбільш характерні стани, за яких вони зустрічаються, подано в табл. 1

Таблиця 1

Особливості найбільш поширених типів лейкемоїдних реакцій

	При яких станах найбільш характерні	Гематологічна картина
Нейтрофільні	<ul style="list-style-type: none"> - інфекції; - іонізуюче випромінювання; - шок; - інтоксикації; - лімфогранулематоз; - метастази пухлин кісткового мозку; - гострий гемоліз; - гостра крововтрата. 	<p>помірний лейкоцитоз з сублейкемічним зрушенням у лейкоцитарній формулі; токсична зернистість і дегенеративні зміни нейтрофілів; тромбоцити в межах норми; еозинофільно-базофільні асоціації, характерні для хронічного мієлолейкозу; при хронічному мієлолейкозі спостерігається різке збільшення клітин кісткового мозку зі зростанням лейкоеритробластичного співвідношення і мегакаріоцитів.</p> <p>Мієлограма показує збільшений вміст молодих клітин нейтрофільного ряду з переважанням мієлоцитів, метамієлоцитів.</p>
Еозинофільні	<ul style="list-style-type: none"> - трихінельоз; - фасціольоз; - опісторхоз; - стронгілоїдоз; - лямбліоз; - аскаридоз; - амєбіаз; - (рідше - колагенози, 	<p>У периферійній крові еозинофілія. Пунктат кісткового мозку при лейкемоїдній реакції еозинофільного типу характеризується присутністю більш зрілих, ніж при лейкозах, еозинофільних клітин і відсутністю бластних клітин,</p>

	алергози, лімфогранулематози, СНІД)	патогномонічних для лейкозів
Моноцитарно-лімфатичні	- ревматизм; - інфекційний мононуклеоз, саркоїдоз; - туберкульоз; - макроглобулінемія Вальденстрема; - хронічний пієлонефрит.	зростаючий лейкоцитоз $10-30 \cdot 10^9/\text{л}$ за рахунок збільшення числа лімфоцитів (50-70%) і моноцитів (10-12..30-40%); можуть виявлятися плазматичні клітини, мононуклеари, патогномонічні для даної хвороби; еозинофілія в період реконвалесценції; еритроцити і гемоглобін у нормі (можливе їхнє зниження при інфекційному мононуклеозі, ускладненому аутоімунною гемолітичною анемією).
Лімфоцитарні	- червонця; - кашлюк, вітряна віспа; - скарлатина; - інфекційний мононуклеоз; - аденовірусні інфекції.	кількість лімфоцитів може досягати 40% і більше.
Плазмоцитарні	при захворюваннях, викликаних найпростішими (токсоплазмоз), при вірусних інфекціях (вітряна віспа, кір, червонця) та ін.;	проявляється збільшенням у крові та кістковому мозку плазматичних клітин
Імунобластні	розвиваються при сепсисі, тяжких вірусних інфекціях (цитомегаловірусних та ін.)	У кістковому мозку, лімфовузлах, периферичній крові з'являються імунобласти
Реактивний тромбоцитоз	при злоякісних новоутвореннях, запальних захворюваннях, після кровотеч, гемолітичних кризів, після оперативних утручань і видалення селезінки	Тромбоцитоз у периферичній крові
Вторинний еритроцитом	Стани з підвищеною продукцією в нирках еритропоетину (при хронічній дихальній недостатності, серцевій недостатності, вроджених і набутих вадах серця, хворобах крові), хвороба і синдром Іценка-Кушинга, посилене вироблення андрогенів, при контузях, стресі, гіпертонічному синдромі мають центральний генез.	підвищення еритроцитів від $6 \times 10^{12}/\text{л}$, а гемоглобіну - від 170 г/л.
Змішані	Пухлини різної локалізації	нейтрофільний лейкоцитоз з тромбоцитозом, рідше (наприклад,

		при гіпернефромі) до них приєднується еритроцитоз. Поряд зі зрілими нейтрофілами в крові з'являються промієлоцити, мієлоцити, нормобласти різного ступеня зрілості. При цьому відзначаються анемія, тромбоцитопенія
--	--	---

Нейтрофільні лейкомоїдні реакції розвиваються при:

- інфекціях - сепсисі, скарлатині, рожистому запаленні, гнійних процесах, дифтерії, крупозній пневмонії, туберкульозі, дизентерії та ін.;
- впливі іонізуючого випромінювання;
- травмах черепа;
- інтоксикаціях (уремія, отруєння СО);
- метастазах у кістковий мозок злоякісних пухлин;
- лімфогранулематозу;
- лікуванні кортикоїдними гормонами.

Еозинофільні типи лейкомоїдних реакцій («великі еозинофілії») розвиваються при алергійних процесах або при захворюваннях з алергійним компонентом, а також при гельмінтозах та паразитарних захворюваннях; характеризуються появою величезної кількості еозинофілів (до 90% при лейкоцитозі до 100×10^9), може спостерігатися гіперсегментація ядер еозинофілів.

Прогностична оцінка еозинофільної лейкомоїдної реакції неоднозначна: при інфекційних процесах її можна оцінити як свідчення наявності імунних реакцій, при колагенозах як несприятливу ознаку; при паразитарних та глистових захворюваннях еозинофілія не визначає особливості їх перебігу.

Моноцитарно-лімфатична лейкомоїдна реакція розвивається при інфекційному мононуклеозі (хвороба Філатова - Пфейффера). Уперше описана в 1885 р. вітчизняним педіатром Н.В. Філатовим.

Це захворювання вірусної етіології. Починається гостро з раптового підвищення температури, яка протягом доби тримається на рівні $39 - 39,5^{\circ}\text{C}$. Іноді лихоманці передують продромальний явища: нездужання, м'язові болі, запаморочення, системне збільшення лімфатичних вузлів, що досягають найбільших розмірів до 4 - 6-го дня захворювання; через 10 - 15 днів вони зменшуються, але їх невелике збільшення і болючість можуть триматися кілька тижнів, іноді місяців. Крім того, збільшується селезінка, розвивається ангіна з некротичними змінами. У розпал хвороби розвивається лейкоцитоз ($10,0 - 25,0 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитів). У лейкограмі виявляється до 50 - 70% лімфоцитів при високому відсотку моноцитів (від 12 до 40 - 50%). Характерною є поява атипових мононуклеарів - «лімфомоноцитів» (клітини більш із лімфоцити, але менші за моноцити, з моноцитарною формою ядра та інтенсивно базофільною цитоплазмою). «Лімфомоноцити» являють собою модульовані Т і НК-лімфоцити, які виходять у кровотік при інфікуванні В-лімфоцитів. Може спостерігатися помірна анемія, іноді незначна тромбоцитопенія та нейтропенія.

Атипові мононуклеари (синоніми: широкоцитоплазменні лімфоцити, реактивні лімфоцити) - це трансформовані лімфоцити, у більшості своїй реактивні

T-лімфоцити, що забезпечують противірусний захист, а також проліферуючі В-лімфоцити. Їх морфології притаманні виражені анізоцитоз і поліморфізм (різне ядерно-цитоплазматичне співвідношення; різноманітна форма ядра, часто моноцитодна; згладжена, гомогенна будова хроматину; різна за об'ємом і забарвленням цитоплазма, зазвичай з вираженою крайовою базофілією).

Атипові мононуклеари характерні не тільки для інфекційного мононуклеозу. У здорової людини їх кількість становить до 1/6 від числа лімфоцитів. Кількість атипових мононуклеарів зростає при будь-яких вірусних інфекціях (ГРВІ, грип, гепатит, цитомегаловірусна інфекція, герпес, дитячі інфекції), інших інфекціях (ієрсиніоз, токсоплазмоз, хламідіоз), вакцинаціях, при аутоімунних захворюваннях, лікарській непереносності, пухлинах.

Лімфоцитарні лейкомоїдні реакції (інфекційний лімфоцитоз). Розвивається при гострих вірусних та бактеріальних інфекціях; характеризується лейкоцитозом з абсолютним лімфоцитозом, збільшенням у кістковому мозку вмісту лімфобластів і пролімфоцитів (у периферичній крові їх немає).

Плазмоцитарні лейкомоїдні реакції зустрічається при захворюваннях, викликаних найпростішими (токсоплазмоз), при вірусних інфекціях (вітряна віспа, кір, червонця) та ін.; проявляється збільшенням у крові та кістковому мозку плазматичних клітин (до 2%).

Імунобластні лейкомоїдні реакції розвиваються при тяжких вірусних інфекціях (цитомегаловірусних та ін.). У кістковому мозку, лімфовузлах, периферичній крові з'являються імунобласти - бласттрансформовані В-лімфоцити.

Вторинні, або абсолютні еритроцитози, викликані посиленням еритропоезу, і відносні гемоконцентраційні еритроцитози, що характеризуються зменшенням об'єму плазми. Для них характерним є збільшення рівня еритроцитів, гемоглобіну та рівня еритропоетину.

Тромбоцитоз (тромбоцитів більше $500 \times 10^9/\text{л}$) може бути первинним, у результаті пухлинної проліферації мегакаріоцитів при хронічних мієлопроліферативних захворюваннях (ХМПЗ) (есенціальна тромбоцитемія, ідіопатичний мієлофіброз, ХМЛ, еритремія), і вторинним, реактивним. **Симптоматичний (реактивний) тромбоцитоз** є можливим при злоякісних новоутвореннях, запальних захворюваннях, після кровотеч, гемолітичних кризів, після оперативних втручань і видалення селезінки. Вторинний тромбоцитоз зазвичай не настільки виражений, як первинний, рідше ускладнюється тромбозом (або кровотечею) і зникає при усуненні причини.

Лейкомоїдні реакції на пухлину можуть бути однопаростковими (наприклад, нейтрофіліоз, моноцитоз, еозинофілія еритроцитів або тромбоцитів) або двохпаростковою – **змішані лейкомоїдні реакції** (нейтрофіліоз і тромбоцитів, і еритроцитів та моноцитоз або інші поєднання). При міліарних метастазах у кістковий мозок спостерігається картина мієлемії ("кістковий мозок у крові") з нейтрофіліозом і вираженим лівим зрушенням до мієлоцитів, промієлоцитів і бластів. Число лейкоцитів при цьому коливається від вираженої лейкопенії до гіперлейкоцитозу. Зазвичай виражені анемії з ретикулоцитопенією та тромбоцитопенією. Подібна картина може спостерігатися при гострому еритромієлозі (ОМЛ-М6) і гострому імунному гемолізі. Діагноз стає очевидним

при виявленні ракових клітин у пунктаті або трепанобіоптаті кісткового мозку.

Рідкісною формою мієлоїдної реакції є **лейкемоїдна реакція цитопенічного типу**, коли у хворих на фоні лейкопенії (кількість лейкоцитів 1 500-2 500 в 1 мкл крові) має місце зрушення в лейкоцитарній формулі вліво до одиничних незрілих форм. У таких випадках картина крові нагадує хронічний мієлолейкоз та мієлофіброз.

Лейкемоїдні реакції базофільного типу зустрічаються рідко. Реактивна базофілія може розвинутиися при алергійних реакціях, гемолітичній анемії, неспецифічному виразковому коліті, гіпотиреозі, лейкозах.

При таких гематологічних захворюваннях, як хронічний мієлолейкоз, лімфогранулематозі, зустрічається **еозинофільно-базофільна асоціація**.

Диференційна діагностика

Оскільки реактивні зміни крові мають зовнішню схожість з лейкозами, потрібне проведення диференціального діагнозу (табл. 2). Важливо зазначити, що для лейкемоїдної реакції не є характерними ознаки пухлинної прогресії, властиві лейкозам, тому при них не виникають анемії і тромбоцитопенії метапластичного характеру.

Як і при лейкозах, на тлі розвитку лейкемоїдної реакції виникає виражене омолодження периферійної крові, аж до появи бластних елементів, проте в більшості випадків розвитку лейкемоїдної реакції, за винятком бластемічної форми, кількість бластних елементів у периферійній крові не перевищує 1-2%.

У плані диференціальної діагностики лейкемоїдних реакцій, слід зазначити, що вони розвиваються, як правило, на тлі загального тяжкого стану хворого. Для лейкемоїдних реакцій не є характерною спленомегалія, і в цитоплазмі клітин нейтрофільного ряду з'являються токсична зернистість, вакуолізація ядра й цитоплазми і навіть прижиттєвий розпад ядра. На користь лейкемоїдних реакцій свідчить нормальний клітинний склад кісткового мозку.

Крім того, з усуненням дії основного етіологічного фактора виникає також швидка нормалізація складу периферичної крові, чого не відмічається при гемобластозах.

Таблиця 2

Основні критерії диференційної діагностики лейкемоїдних реакцій та лейкозів

	Лейкемоїдні реакції	Лейкози
Причини	Збудники інфекцій, біологічно активні речовини, продукти розпаду тканин	Канцерогени
Патогенез	1. Активація нормального гемопоезу і надходження в кров надлишку формених елементів (реактивна гіперплазія лейкопоетичної тканини) 2. Вихід у кров незрілих лейкоцитів	Трансформація нормальної гемопоетичної клітини в пухлинну
Кістковий мозок.	Вогнищева гіперплазія нормальних	Генералізована гіперплазія

	гемопоетичних клітин при проліферативних реакціях. Наявність бластних і незрілих форм лейкоцитарного, тромбоцитарного й еритроцитарного гемопоезу при проліферативних реакціях.	пухлинних гемопоетичних клітин.
Периферична кров	Як правило, лейкоцитоз. Рідко - лейко-, еритро-, тромбоцитопенія. Ознаки дегенерації формених елементів	Цитопенія або збільшення вмісту лейкоцитів поєднуються з наявністю в крові бластних лейкоцитарних клітин. Лейкемічний провал при гострому лейкозі. Ознаки дегенерації клітин зазвичай відсутні.
Тривалість	Має тимчасовий, оборотний характер і не трансформується в лейкоз	Зберігається протягом захворювання

Таблиця 3

Диференційний діагноз лейкомоїдних реакцій, хронічного мієлоїдного лейкозу та хронічного нейтрофільного лейкозу

	Лейкемоїдні реакції	Хронічний мієлоїдний лейкоз	Хронічний нейтрофільний лейкоз
Периферична кров	Зрілі нейтрофіли, «зсув лейкоцитарної формули ліворуч»	Незрілі клітини, базофіли та еозинофіли	Нейтрофілія, не має незрілих клітин
Рівень лейкоцитарної лужної фосфатази (LAP)	Високий	Низький	Високий
Сироватковий рівень вітаміну В ₁₂	Варіабельний, високий	Високий	Високий
Кістковий мозок	Мієлоїдна гіперплазія, правильне дозрівання клітин, нормальна морфологія	Базофілія, еозинофілія, моноцитоз, незначне підвищення бластних клітин та ретикулярний фіброз	Схожа морфологія за ЛР, компактний кістковий мозок, незначне підвищення ретикуліну
Цитогенетичний аналіз	Ніяких цитогенетичних аномалій	Всr/abl транслокація	Цитогенетичні аномалії в 37% випадків
Імуно-фенотипування	CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA-DR (-)	CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA-DR (+)	CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA-DR (+)
Сироватковий рівень гранулоцитарного колонієстимулюючого чинника (G-CSF)	Високий (тільки при G-CSF-продукуючих пухлинах)	Низький	Низький
Визначення клональності	Поліклональні	Моноклональні	Моноклональні

Лікарська тактика при лейкемоїдних реакціях у дітей

Прогноз залежить від основного захворювання. У більшій частині випадків сприятливий.

Особливої терапії зазвичай не потрібно. Проводиться лікування основного захворювання, що супроводжується лейкемоїдною реакцією.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Лейкемоїдні реакції - це

- A) генералізована гіперплазія гемопоетичних пухлинних клітин
- B) вогнищева гіперплазія нормальних гемоетичних клітин
- C) метастази пухлинних клітин у кістковий мозок
- D) аплазія гемопоетичних тканини, унаслідок заміщення червоного кісткового мозку жировою
- E) хвороба системи кровотворення

2. Причинами лейкемоїдних реакцій можуть бути (можливо 3 відповіді)

- A) токсико-інфекційний процес
- B) сепсис
- C) залізодефіцитна анемія
- D) лейкоз
- E) переливання несумісної крові

3. Патогенез лейкемоїдної реакції обумовлений

- A) активацією нормального гемопоезу і виходу в периферичну кров надлишку формених елементів
- B) активацією процесу диференціювання і дозрівання клітин кровотворної тканини
- C) появою вогнищ позакістковомозгового кровотворення
- D) трансформацією нормальної гемопоетичної тканини в пухлинну
- E) підвищенням функції кісткового мозку під впливом дії еритропоетину

4. Типи лейкемоїдних реакцій (можливо 5 відповідей)

- A) мієлоїдні
- B) еозинофільні
- C) лімфоїдні
- D) моноцитарно-макрофагальні
- E) змішані

5. Знайти відповідність

- 1. Хронічний мієлоїдний лейкоз (можливо 5 відповідей)
- 2. Лейкемоїдні реакції мієлоїдного типу (можливо 4 відповіді)

- A) поява в крові мієлобластів
- B) збільшення вмісту лейкоцитів у периферичній крові

- C) поява в крові мієлоцитів і метамієлоцитів
- D) збільшення в периферичній крові паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів
- E) прояв лейкоїдних інфільтратів

6. Зміни в крові при лейкоїдних реакціях мієлоїдного типу (можливо 3 відповіді)

- A) поява мієлоцитів і метамієлоцитів
- B) збільшення вмісту лейкоцитів
- C) поява в мазку крові тіней Боткіна-Гумбрехта
- D) збільшення процентного вмісту лімфоцитів
- E) поява мієлобластів

7. Зміни в крові при лейкоїдних реакціях лімфатичного типу (можливо 3 відповіді)

- A) поява мієлоцитів і метамієлоцитів
- B) зменшення процентного вмісту сегментоядерних нейтрофілів
- C) поява в мазку крові тіней Боткіна-Гумбрехта
- D) збільшення процентного вмісту лімфоцитів
- E) збільшення процентного вмісту еозинофілів

8. Зміни в крові при лейкоїдних реакціях моноцитарно- макрофагального типу (можливо 2 відповіді)

- A) поява мієлобластів
- B) збільшення вмісту лейкоцитів
- C) поява в мазку крові тіней Боткіна-Гумбрехта
- D) збільшення процентного вмісту моноцитів
- E) збільшення процентного вмісту еозинофілів

9. Значення лейкоїдних реакцій (можливо 3 відповіді)

- A) характеризують стан підвищеної резистентності організму до патогенних чинників
- B) характеризують стан зниженої резистентності організму до патогенних чинників
- C) свідчать про пухлинне ураження кісткового мозку
- D) свідчать про підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів
- E) свідчать про підвищення антитілоутворення клітинами імунної системи.

10. Які твердження є неправильними (можливо 3 відповіді)

- A) лейкоїдні реакції є захворюванням системи крові
- B) лейкоїдні реакції супроводжують деякі тяжкі патологічні процеси
- C) лейкоїдні реакції є короточасними і минають разом з основним захворюванням
- D) лейкоїдні реакції, як правило, трансформуються в лейкоз
- E) кількість лейкоцитів при лейкоїдних реакціях завжди збільшена

11. Які твердження є правильними (можливо 4 відповіді)

- А) лейкемоїдні реакції характеризуються збільшенням в крові незрілих форм лейкоцитів
- В) при лейкемоїдних реакціях спостерігається вогнищева гіперплазія нормальних гемопоетичних клітин у кістковому мозку
- С) лейкемоїдні реакції є короткочасними і минають разом з основним захворюванням
- Д) лейкемоїдні реакції ніколи не трансформуються в лейкоз
- Е) лейкемоїдні реакції ніколи не трансформуються в мієлодиспластичний синдром

12. Дівчинка 10-и років надійшла 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
- В. Лімфограма
- С. Пункційна біопсія лімфатичних вузлів
- В. Імунологічне дослідження
- Е. Рентгенограма

13. У хлопчика 11-и 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
- В. Тромбоцитопенія
- С. Апластична анемія
- Д. Гемолітична анемія
- Е. Гострий лейкоз

14. Де утворюються лейкозні клітини?

- А. У кістковому мозку
- В. У селезінці
- С. У лімфатичних вузлах
- Д. У ЦНС
- Е. У сполучній тканині

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

- A. Еритромієлоз
- B. Гострий лімфобластний лейкоз
- C. Інфекційний мононуклеоз
- D. Мієлофіброз
- E. Лейкемоїдна реакція

16. Діагноз гострого лейкозу не викликає сумнівів при:

- A. Пригніченні всіх ростків кровотворення
- B. Анемічному та геморагічному синдромах
- C. Бластозі в кістковому мозку, вищому за 20%
- D. Появі баластних клітин у крові
- E. Бластозі в кістковому мозку, більшому за 30%

17. Хлопчик 12-и 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. Яке захворювання можна передбачити?

- A. Ревматоїдний артрит
- B. Гострий лейкоз
- C. Системний червоний вовчок
- D. Тромбоцитопенічна пурпура
- E. Туберкульоз

18. Вирішальним методом діагностики лімфогранулематозу є:

- A. Аналіз ліквору
- B. Пункція кісткового мозку
- C. Аналіз периферичної крові
- D. Біопсія лімфатичного вузла
- E. Пункція лімфатичного вузла

19. Батьки дитини 5-и років звернулися зі скаргами на погіршення стану дитини, зростаючу блідість шкіри, млявість, біль у 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?

- A. Пригнічення мегакаріоцитарного ростка кровотворення
- B. Ушкодження судинної стінки імунними комплексами
- C. Функціональна нездатність тромбоцитів
- D. Функціональні зміни судинної стінки
- E. Коагулопатія

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

- A. Поодинокі бласти у препараті
- B. Відсутність бластів
- C. Менше ніж 5% бластів
- D. Менше ніж 30% бластів
- E. Менше ніж 40% бластів і лімфоцитів

21. Дівчинка 7-и 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 подекуди петехіальне висипання, 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. - 41×10^9 /л, ретикулоцити - 2‰, еоз. - 1%, с/я - 25%, лімф. - 71%, моноц. - 3%, ШОЕ - 65 мм/год. Який діагноз найбільш вірогідний у хворого?

- A. Лейкемоїдна реакція
- B. Хвороба Віллебранда
- C. Ревматизм
- D. Тромбоцитопенічна пурпура
- E. Лейкоз

22. У дитини 5-и років протягом 2-х місяців спостерігалася млявість, слабкість, погіршення апетиту, стійкий субфебрилітет, блідість шкіри, виразково-некротичне 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 – 56×10^9 /л, ШОЕ 46 мм/год. Який із методів дослідження найбільш інформативний для встановлення діагнозу?

- A. Мієлограма
- B. Імунологічне дослідження
- C. Вірусологічне дослідження
- D. Біопсія слизової оболонки порожнини рота
- E. Рентгенографія органів грудної клітки

23. При хронічному лейкозі субстратом пухлини є:

- A. Зрілі та дозріваючі клітини
- B. Зрілі клітини
- C. Бластні недиференційовані клітини
- D. Бластні слабо диференційовані клітини
- E. Пронормобласти

24. Патогенез тромбоцитопенії при гострому лейкозі обумовлений:

- A. Підвищеним руйнуванням тромбоцитів
- B. Зниженою функцією тромбоцитів
- C. Пригніченням мегакаріоцитарного ростка

- D. Заміщенням жировою тканиною
- E. Тромбоцитопатією

25. У 8-річної дівчинки з'явилися болі в ногах, лихоманка, крововиливи на шкірі, млявість. При огляді: бліде, виражене геморагічне висипання по всьому тілу. Пальпуються збільшені шийні, пахвові і пахвинні лімфатичні вузли.

Печінка +3,5 см, селезінка +2,5 см. У загальному аналізі крові: ер - $1,8 \times 10^{12}/\text{л}$, НЬ - 60 г/л, тромбоц. - $25 \times 10^9/\text{л}$, лейкоц. - $32 \times 10^9/\text{л}$, п/я - 1%, с/я - 9%, лімф. - 88 %, моноц. - 2%, ШОЕ - 48 мм/год., тривалість кровотечі - 10 хвилин. Яке дослідження необхідно провести у першу чергу для уточнення діагнозу?

- A. Стернальна пункція
- B. Біопсія ураженого лімфатичного вузла
- C. Дослідження адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів
- D. Коагулограма
- E. УЗД печінки і селезінки

26. Дитина 3-х років надійшла до гематологічного відділення зі скаргами на слабкість, сонливість, зниження апетиту. При огляді: стан тяжкий, шкіра і слизові оболонки різко бліді, помірно виражений шкірний геморагічний синдром у вигляді екхімозів на тулубі. Клін. аналіз крові – гемоглобін 68 г/л, еритроцити $1,8 \times 10^{12}/\text{л}$, ретикулоцити - 5%, тромбоцити – $86 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити - $2,6 \times 10^9/\text{л}$, паличкаядерні – 6%, сегментоядерні – 26%, лімфоцити – 62%, моноцити – 4%, еозинофіли – 2%, бласти – 20%. Назвіть посередні критерії гострої лейкемії. (можливо 4 відповіді)

- A. Лейкопенія
- B. Анемія
- C. Тромбоцитопенія
- D. Наявність бластних клітин у крові
- E. Прискорення ШОЕ

27. Хлопчик 12-и років захворів гостро: лихоманка до 39°C , заливні поти, озноб. Лікар виявив збільшені шийні лімфатичні вузли зліва щільної консистенції, гіперемію та гіперплазію мигдаликів. Який метод є найбільш інформативним для підтвердження діагнозу?

- A. Радіоізотопне дослідження лімфатичної системи
- B. Лейкоцитарна формула крові
- C. Пункція лімфатичного вузла
- D. Біопсія лімфатичного вузла
- E. Пункція селезінки

28. Дитина 10-и років надійшла до гематологічного відділення зі скаргами на слабкість, млявість, блідість, висип на обличчі й 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 - $80,8 \times 10^9/\text{л}$, міелоцити – 0, метаміелоцити – 0, паличкаядерні – 2%, сегментоядерні – 12%, ба зофіли –

2%, еозинофіли – 4%, лімфоцити – 38%, лімфобласти – 40%, ШОЕ – 60 мм/год.

Для якого патологічного стану характерні описані ознаки?

- A. Дифіцитна анемія
- B. Лейкемія
- C. Ревматизм
- D. Сепсис
- E. Лімфогранулематоз

29. Які цитохімічні реакції характерні для гострого мієлобластного лейкозу? (можливо 2 відповіді)

- A. Позитивна реакція з хлорацетатестеразою
- B. Позитивна реакція з суданом
- C. Дифузне розподілення глікогену
- D. Негативна реакція з мієлопероксидазою
- E. Позитивна реакція з мієлопероксидазою

30. У перебігу хронічного мієлоїдного лейкозу виокремлюють фази (можливо 4 відповіді):

- A. Бластний криз
- B. Початкова
- C. Термінальна
- D. Хронічна
- E. Акселерації

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

1	B	11	A,B,C,D	21	E
2	A,B, E	12	C	22	A
3	A	13	E	23	A
4	A,B,C,D, E	14	A	24	C
5	1-A,B,C,D,E 2-A,B,C,D	15	B	25	A
6	A,B,E	16	E	26	A,B,C,E
7	B,C, D	17	B	27	D
8	B, D	18	D	28	B
9	A,D,E	19	A	29	B,E
10	A,D,E	20	C	30	A,B,C,D

ДОДАТКИ

Додаток 1

1.1 Абсолютні показання до консультації гематолога

- Зниження Нв при сироватковому Fe і при підвищенні 150 г/л
- Рівень лейкоцитів нижчий за $3,5 \times 10^9$ /л
- Тромбоцити нижчі ніж 150 і вищі ніж 500
- Наявність атопічних клітин
- Лейкемічний провал

1.2 План обстеження хворих з підозрою на гемобластози

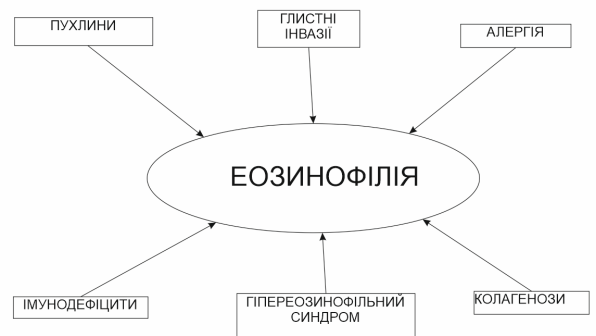
- √ Загальноклінічний аналіз крові з підрахунком рівнів ретикулоцитів та тромбоцитів, з визначенням тривалості кровотечі.
- √ УЗД органів черевної порожнини та лімфатичних вузлів.
- √ Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.
- √ Спіральна комп'ютерна томографія.
- √ Мієлограма.
- √ Трепанобіопсія.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

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

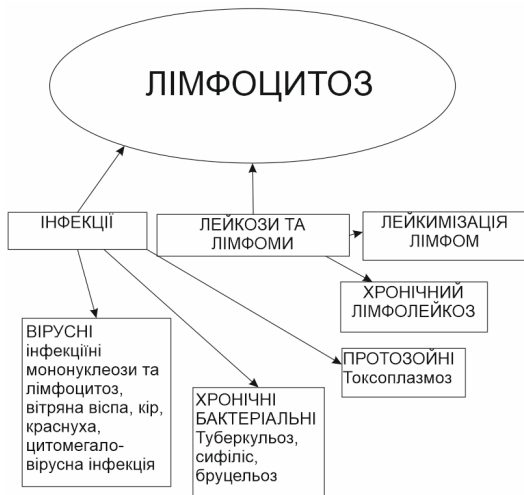
Вік, роки	Еритроцити $1 \cdot 10^{12}/л$	Гемоглобін г/л	Тромбоцити $1 \cdot 10^9/л.$	Лейкоцити $1 \cdot 10^9/л$	Регулоцити %	ШОЕ мм/год	Нейтрофіли		Лімфоцити	Моноцити	Еозинофіли
							паличко ядерні	сегменто ядерні			
2	4,0-4,4	110-132	208-352	6,6-11,2	6-12	5-11	1-3	28-48	37-61	5-9	1-7
3	4,0-4,4	111-133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



Мал. 1. Можливі причини нейтрофіліозу



Мал. 2. Можливі причини еозинофілії



Мал. 3. Можливі причини лімфоцитозу



Мал. 4. Можливі причини моноцитозу

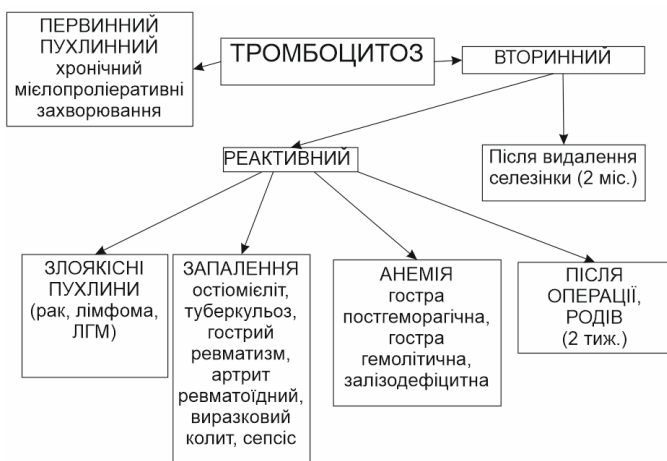


Рис. 5. Можливі причини тромбоцитозу

**Провідні клініко-лабораторні критерії діагностики
захворювань, що мають перебіг з гіперпластичним
синдромом**

Нозологічна форма	Клініка	Лабораторна діагностика
Гострий лімфобластний лейкоз	Геморагічний, анемічний, інфекційний синдроми	Панцитопенія; КМ: понад 25% бластних клітин
Лімфогранулематоз	Безболісне однобічне збільшення лімфатичних вузлів (ЛВ), інтоксикація	Гістологія: наявність клітин Березовського-Штернберга в субстратах уражених органів (ЛВ, кістковий мозок, селезінка, печінка тощо). Імуногістохімія: експресія клітинами Березовського - Штерн- берга
Лімфаденопатія	Клініка основного захворювання	Гістологічне дослідження ЛВ, без ознак неопластичного процесу
Гістіоцитоз	Часто ураження кісток з осалгіями, шкіри: екзофтальм, нецукровий діабет; скелетограма: вогнищева деструкція кісткової тканини	Гістологія: проліферація, активація і гніздове скупчення гістіоцитів в осередках ураження. Цитохімія: позитивна реакція частини клітин на неспецифічну естеразу. Скелетограма:
Лімфома шкіри	Різні форми ураження шкіри (бляшкові, пухлинні, вузлуваті, плямисто - інфільтративні та ін.)	Гістологічне дослідження уражених ділянок шкіри: наявність атипових клітин лімфоїдного ряду, поширення інфільтрату у всі шари дерми,

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаворонок Т.В. Участие системы глутатиона в поддержании функционального состояния нейтрофилов при остром воспалении // Бюллетень сибир. медицины. – 2010. – № 5. – С. 28–32.
2. Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 4. – С. 23–32.
3. Shalom G, Sion-Vardy N, Dudnik J, Ariad S. Leukemoid reaction in lung cancer patients. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(4):255–256.
4. Hurtado-Cordovi J, Avezbakiyev B, Frieri M, Freedman L, Gebre W. Cutaneous inflammatory malignant fibrous histiocytoma presenting with a leukemoid reaction: a case report and review of the literature. *Case Report Med.* 2012;2012:798629.
5. Hurtado-Cordovi J, Pathak P, Avezbakiyev B, Frieri M. Inflammatory malignant fibrous histiocytoma associated with leukemoid reaction or leukocytosis: a comprehensive review. *ISRN Oncol.* 2012;2012:946019.
6. Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. *Cancer.* 2009;115(17):3919–3923. doi: 10.1002/cncr.24480.
7. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med.* 2006;17: 394–398

Навчальне видання

Гончарь Маргарита Олександрівна

Іщенко Тетяна Борисівна

Дриль Інна Сергіївна

ЛЕЙКЕМОЇДНІ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ

Методичні вказівки для студентів 5-го та 6-го курсу
вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів
акредитації, лікарів-інтернів, лікарів сімейної практики

Відповідальний за випуск Т.Б. Іщенко

Комп'ютерний набір Т.Б. Іщенко