

## **СИМПТОМАТОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.**



**Максикова Татьяна Михайловна, к.м.н.,  
ассистент кафедры пропедевтики  
внутренних болезней**

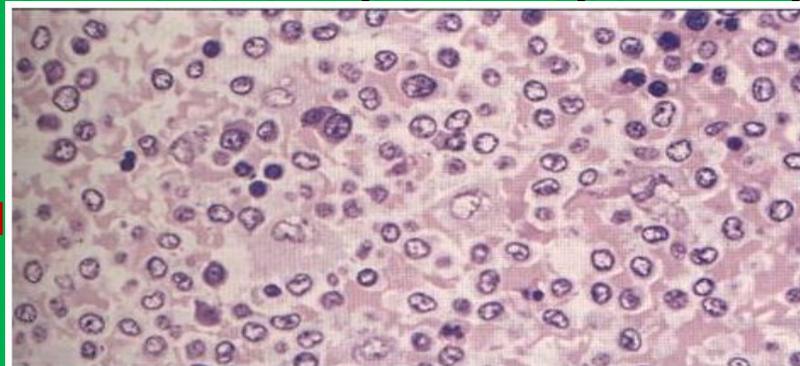
# ГЕМОБЛАСТОЗЫ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ

## Гемобластозы - опухолевые заболевания кроветворной

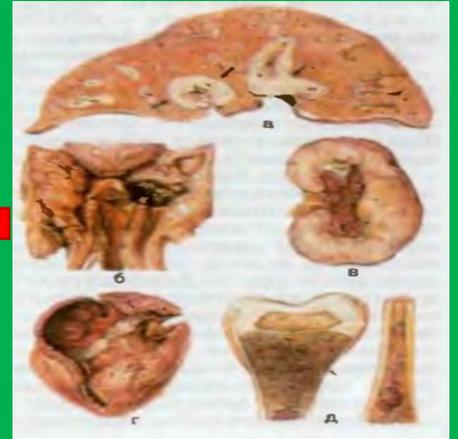
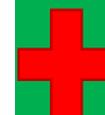
ткани

**Гемобластозы** — злокачественные заболевания системы крови, характеризующиеся следующими признаками:

- а) прогрессирующей клеточной гиперплазией в органах кроветворения с резким преобладанием процессов размножения (пролиферации) определенных клеток, составляющих в каждом случае морфологическую сущность болезни, над процессами их созревания (дифференциации) и утратой ими типичных морфологических и функциональных свойств;
- б) замещением (метаплазией) этими патологическими клетками нормальных клеток кроветворных органов;
- в) появлением патологических очагов кроветворения в различных органах.



Волосатоклеточный лейкоз: интенсивное замещение нормальной кроветворной ткани волосатыми клетками. Клетки обособленные, одноядерные, со светлым ободком цитоплазмы вокруг ядра.



# ГЕМОБЛАСТОЗЫ – КЛАССИФИКАЦИЯ

## ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Преимущественно в костном мозге  
**ЛЕЙКОЗЫ**

**ОСТРЫЕ  
ЛЕЙКОЗЫ**

**ХРОНИЧЕСКИЕ  
ЛЕЙКОЗЫ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**  
Обусловлены угнетением  
нормального кроветворения  
– анемия, геморрагический  
синдром, синдром иммунологической  
недостаточности

Поражение отдельных органов  
вследствие метастазирования  
и лейкозной инфильтрации

Преимущественно вне костного мозга  
**ЛИМФОМЫ ( ГЕМАТОСАРКОМЫ)**

**ЛИМФОГРАНУЛЕМА  
ТОЗ (БОЛЕЗНЬ  
ХОДЖКИНА)**

**ЛИМФОМЫ  
НЕХОДЖКИНСКИЕ  
(ЛИМФОЦИТАРНЫЕ,  
ЛИФОБЛАСТНЫЕ,  
ПЛАСТИЦИТАРНЫЕ)**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**  
Опухолевый рост начинается вне костного мозга – в  
лимфоузлах, средостении, брюшной полости,  
носоглотке, головном мозге – возникают  
признаки поражения этих органов

Диссеминация лимфом приводит  
к поражению костного мозга и  
развитию соответствующей клиники

# ГЕМОБЛАСТОЗЫ – ЭТИОЛОГИЯ

*«В основе опухолевого роста всех гемобластозов лежит клональность – каждый лейкоз или гематосаркома всей массой своих клеток обязаны мутации в их родоначальной клетке» (Воробьев А.И.)*



**НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ**

**ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ: ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (20-40 РАД), УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЕ ЛУЧИ**

**РНК-, ДНК-СОДЕРЖАЩИЕ ОНКОВИРУСЫ (ЭПШТЕЙН-БАРР – ЛИМФОМА БЕРКИТТА). ВИРУС – СТИМУЛЯТОР.**

**ХИМИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ**

- 1. ЦИТОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: МУСТАРГЕН, ЦИКЛОФОСФАН И ДР.**
- 2. АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДЫ**
- 3. БЕНЗОЛ**

# ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Риск лейкоза в отдельных популяционных группах (Миллер Д.Р., 1990)

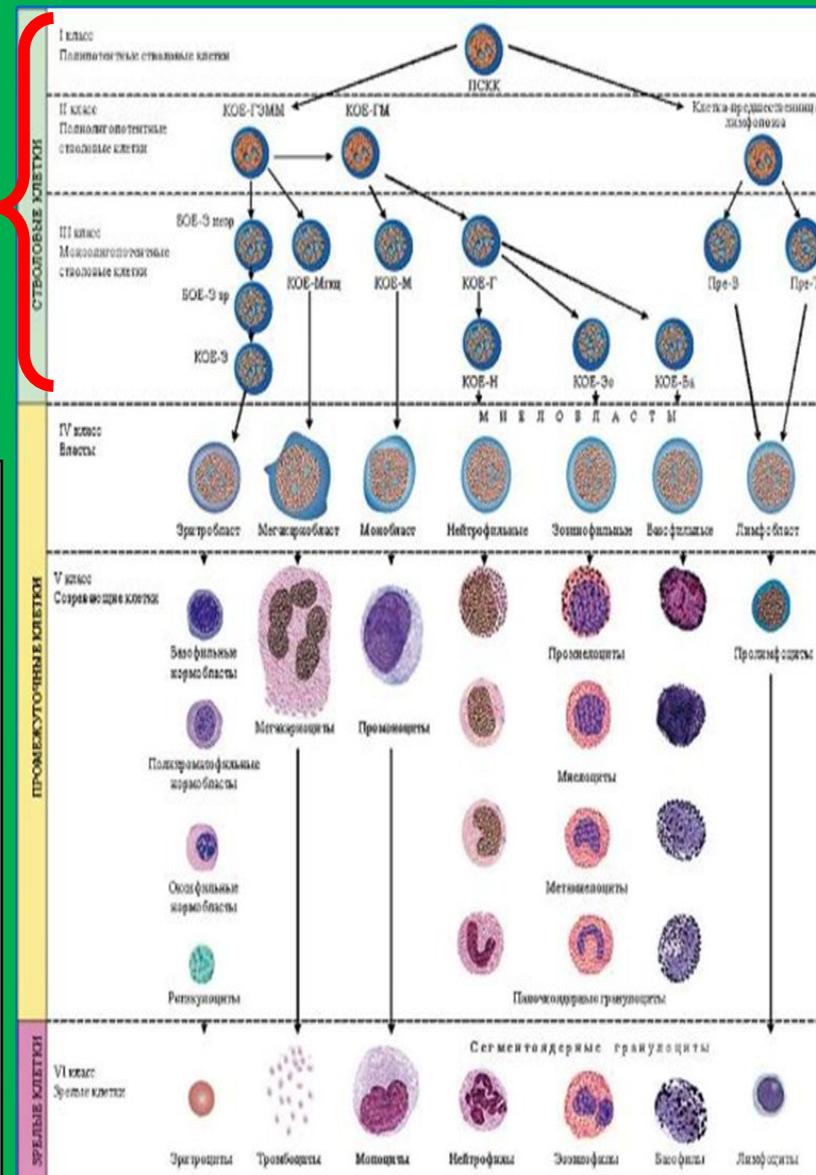
Группы риска	Установленный риск	Относительный риск по отношению к риску у здоровых детей
Здоровые дети	1 :23 750 до 15-летнего возраста	1,0
	1:28 000 до 10-летнего возраста	1,0
Братья, сестры ребенка, больного лейкозом	1 :21 800 до 15-летнего возраста	1,1
Идентичные близнецы ребенка, больного лейкозом	1:8 до 10-летнего возраста	350,0
Болезнь Дауна	1:74 до 10-летнего возраста	37,0
Анемия Фанкони	1:12 до возраста 21 год	1979,0
Синдром Блума	1:8 до возраста 26 лет	2060,0
Синдром Луи-Бар	1 :8 до возраста 25 лет	2960,0
Лица, подвергшиеся облучению:		
Находившиеся в пределах 1 км от взрыва атомной бомбы	1:60 в течение 12 лет	47,0
После рентгенотерапии в связи с:		
анкилозирующим спондилезом	1:720 в течение 25 лет	33,0
полицитемией	1 :6 в течение 12 лет	457,0
Контакт с бензолом	11960 в течение 12 лет	2,9

# ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОБЛАСТОЗОВ, 1

1. Лейкозогенный агент вызывает мутацию гемопоэтической клетки чаще 1, 2 или 3 класса, давая начало опухолевого клона.
2. При этом клетки реагируют неудержимым ростом, невозможностью дифференцировки и изменением скорости нормального созревания.
3. Поэтому все клетки, которые составляют лейкемическую опухоль, являются потомком одной стволовой клетки или клетки-предшественницы любого направления

Важной патогенетической особенностью многих гемобластозов является **«опухолевая прогрессия»** - постепенное озлокачествление опухолевого процесса, которая характеризуется:

- 1) стадийностью: моноклоновая (доброкачественная стадия) и поликлоновая (злокачественная стадия);
- 2) наступлением "бластного криза" (смена дифференцированных опухолевых клеток недифференцированными);
- 3) угнетением нормального кроветворения;
- 4) появлением способности лейкозных клеток расти вне органов кроветворения;
- 5) уходом лейкозных клеток из-под контроля



# ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОБЛАСТОЗОВ, 2

## ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

1. Сниженная резистентность хромосом к действию мутагенных агентов (феномен «хромосомной нестабильности»).
2. Недостаточная активность ферментных систем репаративного синтеза нуклеиновых кислот.
3. Нарушение функции протоонкогенов (часто регулируют клеточный рост, дифференцировку) и генов-супрессоров опухолевого роста



В настоящее время доказано, что хронический лимфолейкоз не индуцируется внешними факторами.

# РАССПРОС БОЛЬНОГО ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ, ЖАЛОБЫ

## 1. Жалобы, связанные с развитием лейкемической пролиферации:

- 1) появление опухолевых образований в области шеи, подмышечных, паховых и других областях;
- 2) боли в правом и левом подреберьях при увеличении печени и селезенки,
- 3) оссалгии – боли в костях (голенях, ребрах грудине, тазовом кольце),
- 4) головные боли могут быть проявлением менингеального синдрома, вызванного поражением оболочек мозга при нейролейкемии,
- 5) боли в животе и диспепсические расстройства (тошнота, рвота, поносы, вздутие живота) - могут быть вызваны увеличенными мезентериальными лимфоузлами, инфильтрацией стенки кишечника лейкозными клетками.
- 6) одышка может быть проявлением: лейкозного пневмонита, сдавлением дыхательных путей увеличенными лимфоузлами, в результате скопления жидкости в плевральной полости при лейкемической инфильтрации плевры.

**2. Жалобы циркуляторно - гипоксического характера в связи с подавлением эритроидного ростка:** слабость, головокружение, сердцебиения, одышка, головные боли и другие.

**3. Жалобы на кровоточивость слизистых оболочек, кожные геморрагии** связаны с вытеснением мегакариоцитарного ростка костного мозга и развития геморрагического синдромов.

**4. Жалобы, связанные с развитием инфекционных осложнений, обусловленных формированием иммунной недостаточности:**

- 1) боли в горле при некротической ангине,
- 2) кашель с гнойной мокротой при бронхите и очаговой пневмонии и др.

## Жалобы неспецифические

(в результате интоксикации организма продуктами распада опухолевых клеток и (или) присоединением различных инфекционных осложнений) – общая слабость, недомогание, повышение температуры тела, потливость, потеря аппетита и похудание, кожный зуд

# РАССПРОС БОЛЬНОГО ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ, АНАМНЕЗ

## АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### Начало заболевания:

- ❖ быстрое развитие заболевания характерно для острых лейкозов.
- ❖ медленное развитие заболевания характерно для хронических лейкозов.

### Характер течения заболевания:

- ❖ Острое течение заболевания характерно для острых лейкозов.
- ❖ Течение с обострениями (бластный криз) наблюдается при хронических лейкозах.

### Динамика клинических проявлений:

- ❖ Выяснить, когда и в какой последовательности появились жалобы у больного.

### Проводимое лечение и его эффективность:

- ❖ Обратить внимание на применение цитостатиков, глюкокортикостероидных гормонов и т. д.

## АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

Развитию гемобластозов способствуют:

- 1) ионизирующая радиация, работа с рентгеновскими установками, химические факторы (бензол, ароматические углеводороды, анилиновые красители);
- 2) ряд лекарственных препаратов (цитостатики, бутадион, левомецетин и др.),
- 3) наследственные хромосомные дефекты



# ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, ОБЩИЙ ОСМОТР - 1

## Оценка общего состояния и сознания

- ❖ Крайне тяжелое бессознательное состояние наблюдается в терминальных стадиях лейкозов.

## Осмотр ротовой полости

- ❖ При осмотре ротовой полости обнаруживается лейкомическая инфильтрация десен; десны гиперемированы, с ярко-красными участками, кровоточат, нависают над зубами, распад в области лейкомических инфильтратов.
- ❖ Часто при острых лейкозах возникает некротически-язвенная ангина. При эритремии наблюдается багрово-красная окраска слизистых оболочек с легким цианозом.

## Изменения кожи и ее дериватов

- ❖ Бледность кожных покровов с желтушным оттенком – при острых лейкозах.
- ❖ Покраснение кожных покровов возникает при эритремии из-за увеличения массы циркулирующих эритроцитов и замедления тока крови. Гиперемия кожи кистей рук бывает с синюшным оттенком.
- ❖ При инфильтрации дермы бластными клетками образуются внутрикожные и подкожные узлы – лейкемиды (обычно лейкемиды носят множественный характер; по консистенции они плотные или мягкие; часто приподнимаются над поверхностью кожи, имеют светло-коричневую или розовую окраску; плотные лейкемиды кожи в ряде случаев не сопровождаются изменением ее окраски).
- ❖ Следы расчесов у больных лимфо- и миелопролиферативными заболеваниями свидетельствуют о наличии кожного зуда. Следы расчесов могут обнаруживаться на местах увеличенных лимфоузлов либо по всему телу. Выраженный зуд кожи локального или генерализованного характера является следствием гистаминемии и накопления в крови продуктов распада



Лейкемиды на фоне хронического лимфолейкоза (лечение от розацеа-ошибки)



# ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, ОБЩИЙ ОСМОТР - 2

**Лимфатические узлы** – обращают внимание на локализацию, количество, болезненность, консистенцию, спаянность с окружающими органами, тканями и между собой.

- ❖ увеличенные, подвижные, плотноэластичные, не спаянные с кожей, как правило, безболезненные лимфоузлы выявляются при лимфогранулематозе;
- ❖ увеличенные, объединенные в пакеты, не спаянные друг с другом и с соседними органами, тестоватой консистенции, реже плотные, несколько болезненные лимфоузлы имеют место при хроническом лимфолейкозе;
- ❖ значительно увеличенные, плотные, обычно безболезненные лимфоузлы наблюдаются при остром лимфолейкозе.

## **Костная и суставная система**

- ❖ Чаще всего поражаются тела позвонков, ребра, грудина, тазовые кости, проксимальные отделы трубчатых костей (плечо, бедро).
- ❖ Физикальное обследование выявляет болезненность при поколачивании, припухлость (при поражении поверхностно расположенных участков костей). Такая болезненность называется оссалгия и связана с изменениями костного мозга и непосредственным поражением костей скелета. Оссалгия наблюдается при острых лейкозах, хроническом миелолейкозе, лимфогранулематозе, эритремии.
- ❖ При осмотре суставов можно выявить их отечность, болезненность, ограничение движений, деформацию, обусловленные развитием артрита

Лимфогранулематоз



Хронический лимфолейкоз



Подагра



# ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

1. Лейкозный пневмонит характеризуется проявлением симптомов синдрома уплотнения легочной ткани (усиление голосового дрожания и бронхофонии, притупление перкуторного звука, локально могут выслушиваться влажные хрипы).
2. Симптомы синдрома обтурационного ателектаза (западение межреберий, отставание половины грудной клетки в акте дыхания, притупление или тупой перкуторный звук, резкое ослабление или отсутствие дыхания) могут встречаться при лейкозах, лимфогранулематозе вследствие давления на бронхиальную стенку сильно увеличенных внутригрудных лимфоузлов.
3. Сдавление нижних отделов легких резко увеличенными селезенкой и печенью при хронических миело- и лимфолейкозах, лимфогрануломатозе нередко приводит к появлению симптомов компрессионного ателектаза.
4. В ряде случаев наблюдаются выпотные плевриты геморрагического характера (симптомы синдрома гидроторакса).

Изменения в легких у пациента с хроническим лимфолейкозом



# ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

1. Острые лейкозы сопровождаются симптоматикой поражения сердечно-сосудистой системы, свойственной тяжелым интоксикациям (симптомы синдрома поражения миокарда).
2. Лейкемическая инфильтрация миокарда характеризуется появлением признаков сердечной недостаточности, которой предшествует глухость сердечных тонов.
3. При эритремии часто встречается выраженная артериальная гипертензия и сопутствующая ей гипертрофия левого желудочка

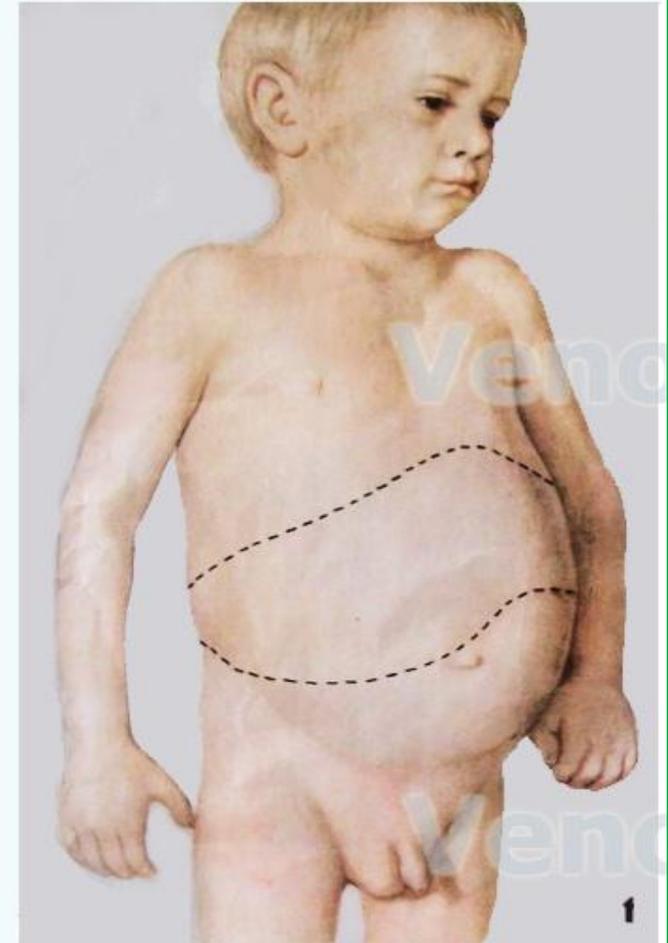
Лейкемические инфильтраты и кровоизлияния в эпикарде и эндокарде правого предсердия и правого желудочка



# ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, ОРГАНЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА

1. Желудочно-кишечный тракт, как правило, страдает вторично в связи со сдавливанием или прорастанием из пораженных лимфоузлов. При обследовании выявляется болезненность, плеск и урчание в илеоцекальной области, может быть напряжение мышц брюшной стенки.
2. При обследовании живота можно выявить гепатомегалию и спленомегалию.

1. В почках могут быть отдельные очаги опухолевого роста или диффузная инфильтрация, приводящая к почечной недостаточности, вплоть до анурии; процесс двусторонний.
2. Возможно поражение яичек - уплотнение и увеличение в размерах; быстрое увеличение - диагностический признак острого лейкоза.



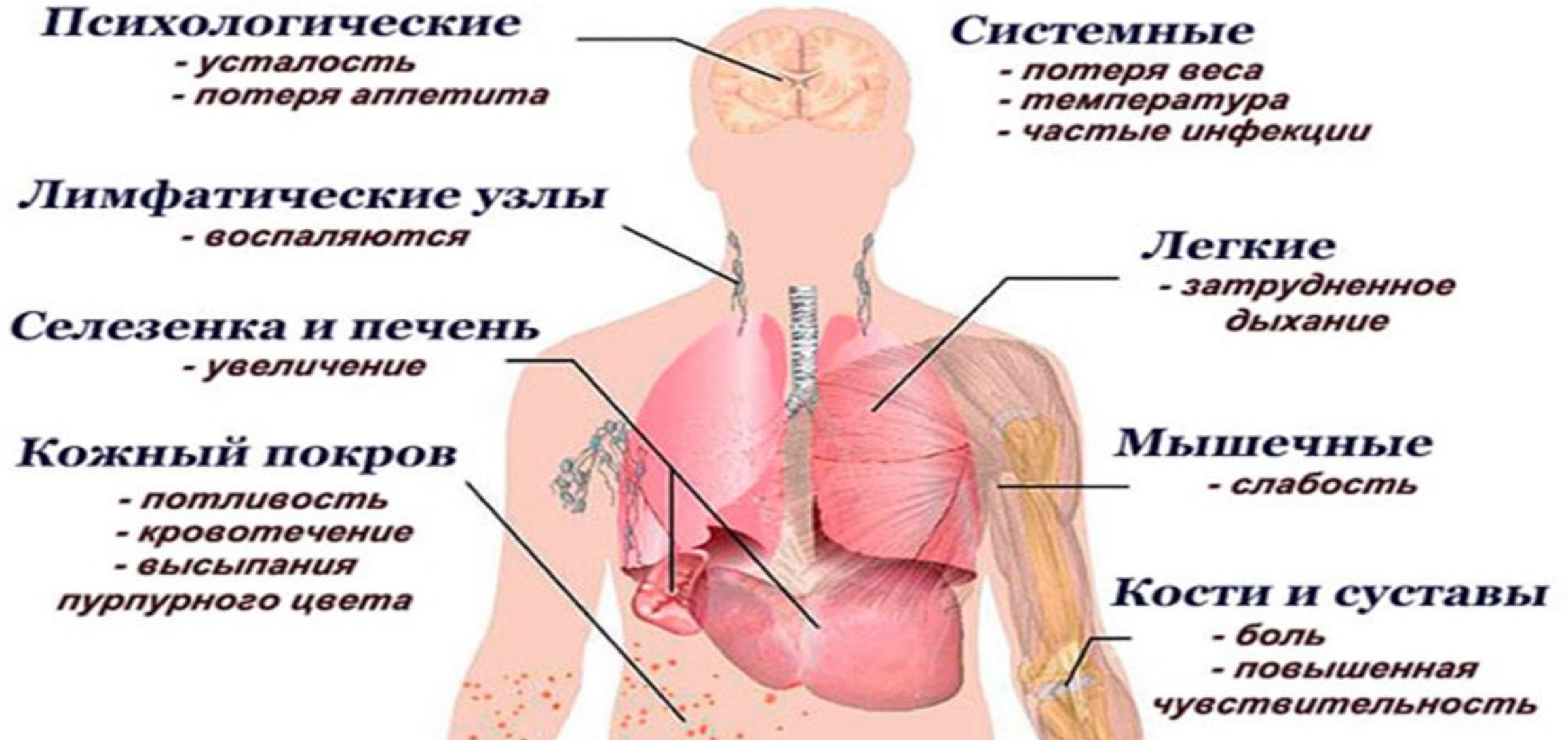
1. Гепатолиенальный    2. Микулича  
3. Геморрагический

# ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, НЕРВНАЯ СИСТЕМА

1. При поражении оболочек мозга развивается менингеальный синдром. При обследовании выявляются ригидность затылочных мышц, нарушение функций черепно-мозговых нервов (глазодвигательного, слухового, зрительного).
2. Поражение периферической нервной системы носит разнообразный характер - нарушение чувствительности, парезы конечностей с атрофией мышц, изменение сухожильных рефлексов и обусловлено развитием токсической полиневропатии или энцефаломиелополирадикулоневрита, также возможно в результате их сдавливания увеличенными



# ЛЕЙКОЗ – ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ



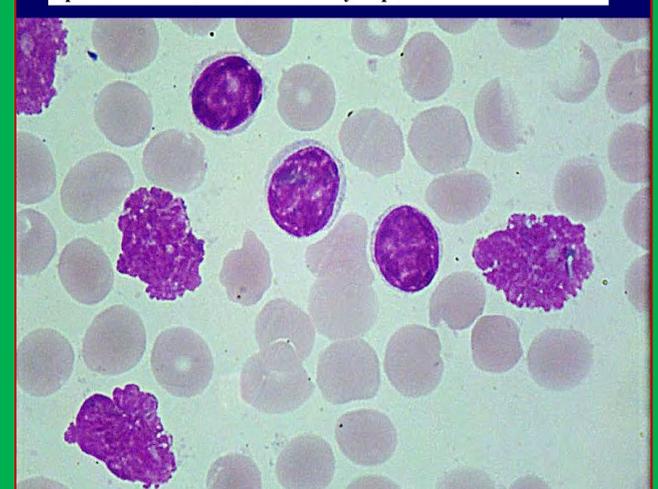
# ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

1. Количество лейкоцитов повышенное, пониженное при алейкемическом варианте или нормальное (норма –  $4-9 \times 10^9/\text{л}$ )
2. Появление в периферической крови молодых клеток крови – бластов (лимфобластов, миелобластов и др.) характерно для острых лейкозов, бластного криза при хроническом лейкозе.
3. **Лейкемический провал** – в лейкоцитарной формуле представлены самые молодые и зрелые формы клеток с отсутствием переходных форм (наблюдается при острых лейкозах),
4. Увеличение количества зрелых клеток крови характерно для хронических лейкозов.
5. В лейкоцитарной формуле сдвиг влево до промиелоцитов наблюдается при хроническом миелолейкозе, для которого также будет характерна эозинофильно - базофильная ассоциация.
6. Резкое увеличение числа лимфоцитов (норма 18 – 40%), большое количество клеток Боткина – Гумпрехта свойственно для хронического лимфолейкоза.
7. Повышение содержания эритроцитов крови (более  $6 \times 10^{12}/\text{л}$ ) и гемоглобина (более 180 г/л), увеличение количества тромбоцитов (более  $400 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдается при эритремии.
8. Повышение СОЭ (норма: 1-10 мм/час у мужчин и 10-12 мм/час – у женщин).

Бласты в крови при остром миелобластном лейкозе



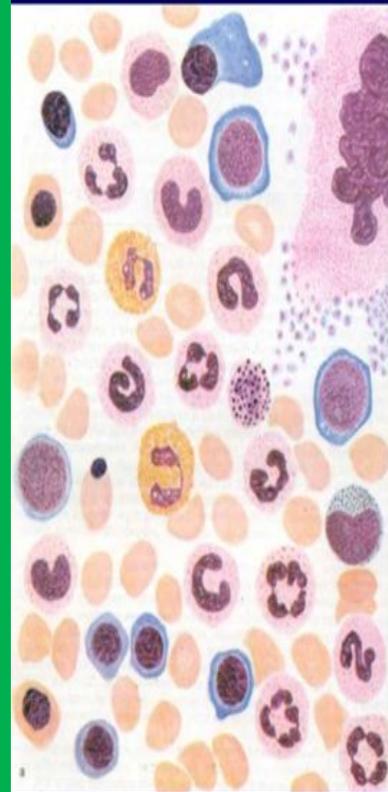
Зрелые лимфоциты с нормальной структурой хроматина и тени Боткина - Гумпрехта



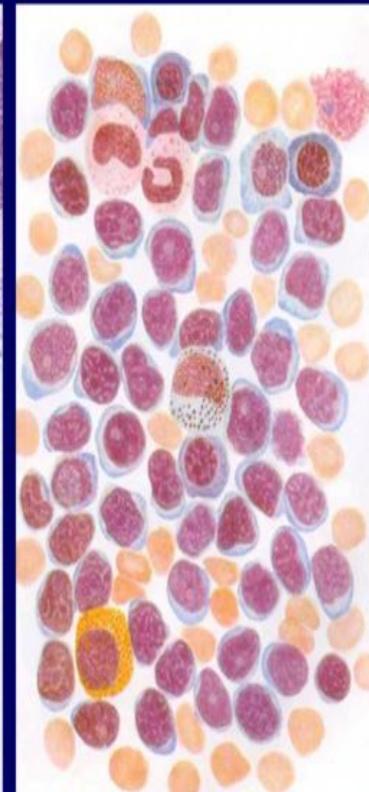
# ПУНКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА

1. При оценке пунктата костного мозга очень важно отношение количества элементов лейкопоза к числу ядерных элементов эритробластического ряда (в норме соотношение лейкоциты/эритроциты составляет 4 : 1 или 3 : 1).
2. При хроническом миелолейкозе в мазке костного мозга преобладают гранулоциты, соотношение лейкоциты/эритроциты достигает 10 : 1, 20 : 1 за счет увеличения гранулоцитов.
3. В пунктате костного мозга при хроническом лимфолейкозе увеличено содержание лимфоцитов (более 30%).
4. Увеличение бластных клеток в пунктате костного мозга наблюдается при острых лейкозах (более 30 % - полностью подтверждает диагноз ОЛ) .

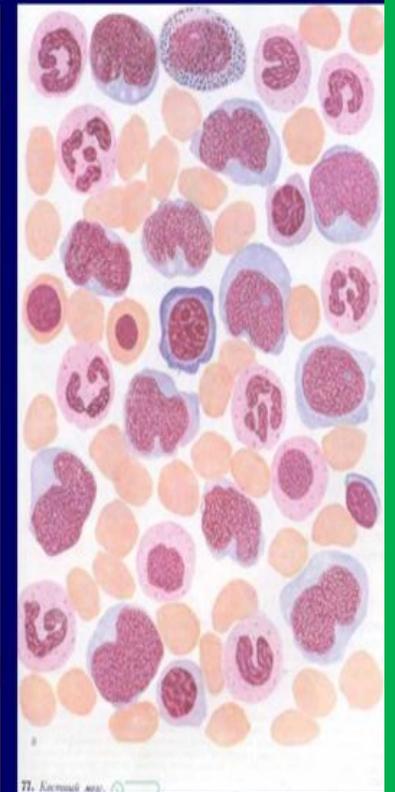
## Диагностика хронических лейкозов. Сравнительная картина ККМ.



Красный костный мозг  
в норме



ККМ при хр.  
лимфолейкозе



ККМ при хр. миелолейкозе

## ДРУГИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Морфологическая (размер клеток, форма ядер, ядерно-цитоплазматическое соотношение, зернистость цитоплазмы)
2. Цитохимическая (реакция с пероксидазой, кислой фосфатазой и т.д.)
3. Иммунофенотипическая (ИГХ кластеры дифференцировки–CD)
4. Цитогенетическая.

**ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА** (точные методы выявления диффузных или очаговых поражений костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и печени).

# ЛЕЙКОЗЫ

**Лейкозы — опухоли из кроветворных клеток с первичной локализацией в костном мозге; поступление из костного мозга в кровь опухолевых (лейкозных) клеток вызывает лейкемию как симптом болезни.**

**Острые лейкозы** - трансформация кроветворения происходит за счет малодифференцированных «бластных» элементов крови или клеток - предшественников третьего и даже второго ряда.

- 1) ОЛ занимает основное место в структуре заболеваемости гемобластозов (около 37%).
- 2) При ОЛ отмечается два пика заболеваемости: в возрасте 3 — 4 и 60 — 69 лет (чаще болеют мужчины).
- 3) При своевременно начатом лечении ОЛ в

**Хронические лейкозы** - трансформация кроветворения происходит за счет более зрелых клеток, ранее дифференцировавшихся в направлении определенных ростков кроветворения.

- 1) ХЛЛ - одно из наиболее распространённых онкогематологических заболеваний (3 случая на 100 тыс. человек.)
- 2) ХМЛ — распространённый вид лейкоза. На его долю приходится около 20 % от всех лейкозов, заболеваемость 1—1,5 на 100 000 населения во всех странах

**Классификация лейкозов по количеству лейкоцитов в периферической крови:**

1. Лейкемический(>25 тыс в 1 мкл)
2. Сублейкемический (15-25 в 1 мкл)
3. Лейкопенический(снижено, лейкозные клетки)
4. Алейкемический(кол-во лейкоцитов в пределах нормы, бластов может не быть)

# ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

**(ОЛ) — опухолевое заболевание кроветворной системы, при котором субстратом опухоли являются бластные клетки.**

**NB!!!** Термин «острый лейкоз» отражает не временной фактор (длительность течения болезни), а морфологические и цитохимические особенности опухолевых клеток.

## Классификация

### **ОЛ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ РАЗДЕЛЯЮТ НА:**

- 1)** острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – около 15%;
- 2)** острые нелимфобластные:
  - ◆ миелобластный - 60%,
  - ◆ миеломонобластный – 20%,
  - ◆ монобластный,
  - ◆ промиелоцитарный,
  - ◆ недифференцированный, эритромиелоз).

### **ПО СТАДИЯМ:**

- 1)** Начальная
- 2)** Развернутая
- 3)** Терминальная

# КЛИНИКА

## НАЧАЛЬНАЯ СТАДИЯ (НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ)

### Острое начало:

- ❖ высокая температура ремиттирующего или гектического типа (пирогенное действие пуриновых
- ❖ веществ, освобождающихся в огромном количестве при распаде незрелых лейкоцитов);
- ❖ проливные поты, озноб, резкая слабость, недомогание, боли в костях;
- ❖ жалобы на боли в горле при глотании, возникающие в результате некротических изъязвлений слизистой оболочки глотки и зева.

### Подострое начало:

- ❖ некоторая слабость,
- ❖ недомогание,
- ❖ быстрая утомляемость,
- ❖ субфебрильная
- ❖ температура.

1. Гиперпластический синдром.
2. Язвенно-некротический синдром.
3. Анемический синдром.
4. Геморрагический синдром.
5. Интоксикационный синдром.

### РАЗВЕРНУТАЯ СТАДИЯ

Смешанный

### ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ

Причиной смерти больных может быть интоксикация, которая в сочетании с анемией и септицемией приводит к необратимым дистрофическим изменениям в различных органах.

# ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

**Сущность синдрома:** неукротимая пролиферация клеток кроветворной системы в костном мозге и вне его.

**Клинические проявления:**

- 1) увеличение селезенки, печени (гепато-лиенальный синдром), лимфатических узлов (периферические, в средостении, брюшной полости), миндалин;
- 2) поражения кожи (кожные лейкозные инфильтраты — неспецифическая гемодермия, или лейкемиды);
- 3) поражение мозговых оболочек (нейролейкоз, или нейролейкемия), почек, миокарда, легких.



**Синдром Микулича -  
увеличение всех слюнных  
желез.**



**Прролиферативные  
изменения  
на языке**



**Спленомегалия**

# АНЕМИЧЕСКИЙ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМЫ

1. Лейкозная гиперплазия и инфильтрация костного мозга приводят к угнетению нормального кроветворения, в результате чего развивается анемия и тромбоцитопения.
2. Тяжелая анемия с гемоглобином ниже 60 г/л, эритроциты менее  $1-1,3 \times 10^{12}$  отмечается у 30%.

1. Глубокая тромбоцитопения (ниже  $50 \times 10^9$ /л) наблюдается у 50-60% больных.
2. Геморрагические проявления :
  - ◆ мелкоточечные и мелкопятнистые единичные высыпания;
  - ◆ обширные кровоизлияния и профузные кровотечения — носовые, маточные, желудочно-кишечные и др.
3. Неврологические нарушения, острые расстройства мозгового кровообращения.

# СИНДРОМ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СИНДРОМ НЕЙРОЛЕЙКОЗА

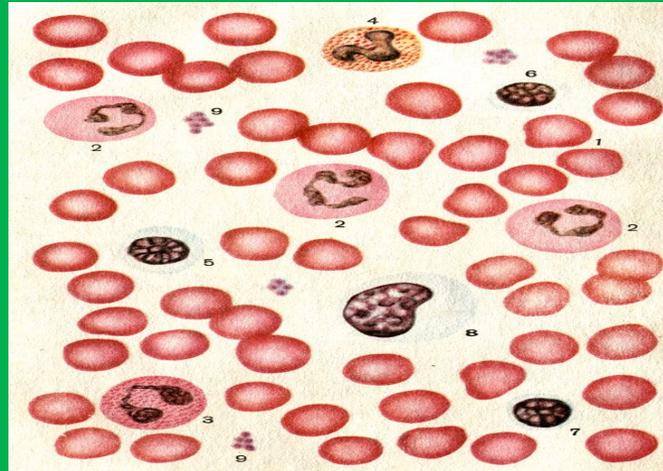
1. Инфекционные процессы наблюдаются у 80-85% больных ОЛ
  - ❖ пневмонии
  - ❖ сепсис
  - ❖ гнойные процессы.
2. Вирусные заболевания стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса.

Клиническая симптоматика нейролейкоза развивается постепенно и складывается из симптомов повышения внутричерепного давления и локальной симптоматики:

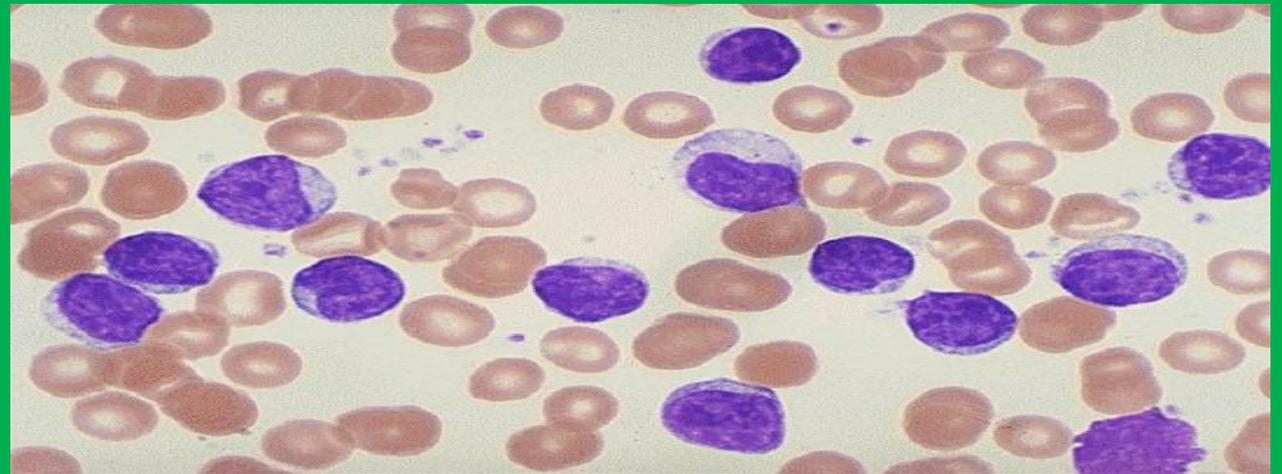
- 1) менингоэнцефалический синдром,
- 2) псевдотуморозный,
- 3) расстройства функций черепно-мозговых нервов,
- 4) поражение периферических нервов.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

- 1) Число лейкоцитов может колебаться от низких цифр до высоких (в 50 % случаев) может наблюдаться лейкопения).
- 2) Наличие в крови опухолевых бластных клеток (бластемия – от 5 до 90%).
- 3) Лейкемическое провал (очень малое количество зрелых гранулоцитов — сегментоядерных и практически полное отсутствие палочкоядерных, юных, метамиелоцитов).
- 4) Анемия (обычно нормохромного типа).
- 5) Тромбоцитопения.



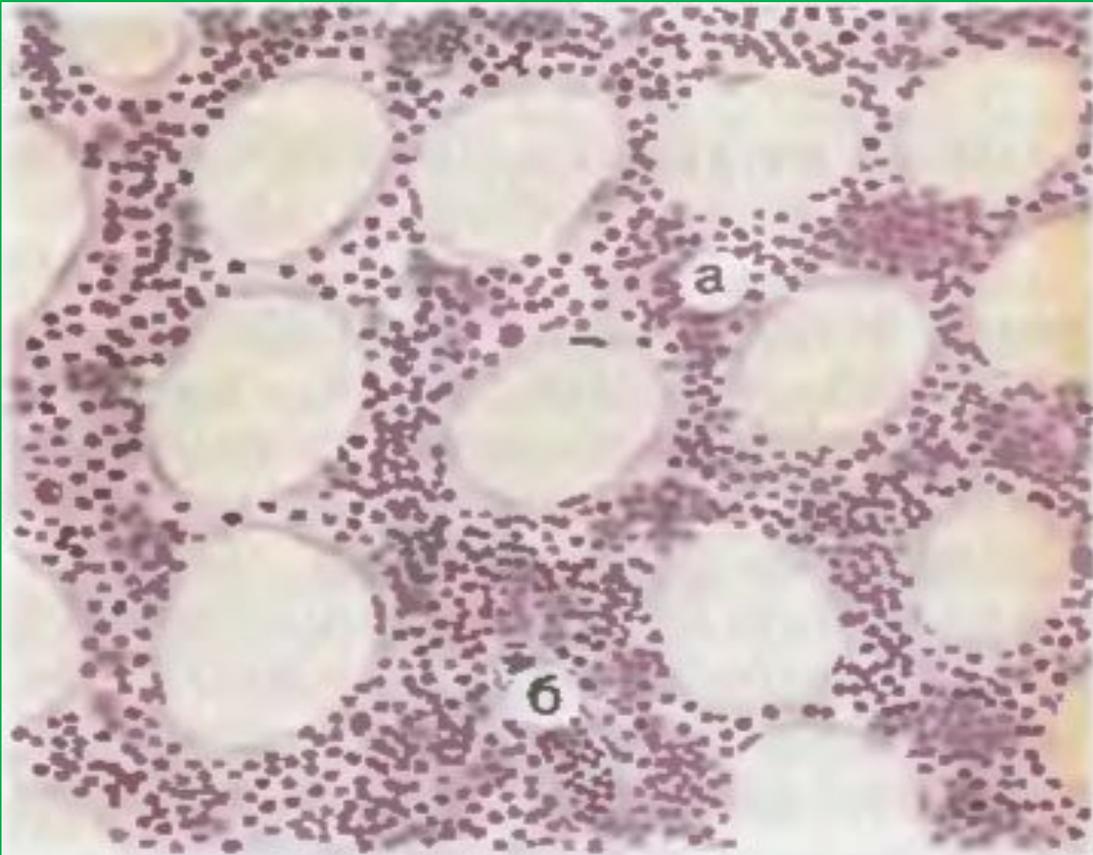
- 1 - эритроциты;
- 2 - нейтрофильные лейкоциты;
- 3 - эозинофильный лейкоцит;
- 4 - базофильный лейкоцит;
- 5 - большой лимфоцит;
- 6 - средний лимфоцит;
- 7 - малый лимфоцит;
- 8 - моноцит;
- 9 - кровяные пластинки



Бластные клетки в периферической крови

# ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА

**Увеличение в стернальном пунктате бластных клеток более 30 %  
полностью подтверждает диагноз острого лейкоза!!!**



***Костный мозг при остром  
лимфобластном лейкозе.***

***Ткань мозга состоит в основном из  
лимфобластов (а),  
просветы сосудов заполнены теми же  
клетками (б).***

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОМЛ И ОЛЛ

ОМЛ	ОЛЛ
85% - у взрослых	85% - у детей
Пиоидный костный мозг (гноевидный, зеленоватый)	Малиново-красный (малиновое желе)
> 30% миелобластов в КМ	Чаще поражаются Л/У
Геморрагический синдром выражен	Геморрагический синдром выражен не всегда
Язвенно-некротические процессы выражены	Язвенно-некротические процессы выражены не всегда
Ремиссии нестойкие, непродолжительные у взрослых	Более стойкие и продолжительные у детей

# ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- 1. Основное содержание лечения острого лейкоза - это химиотерапия, направленная на уничтожение лейкозных (бластных) клеток в организме больного.**

**Программа лечения ОЛ включает два этапа:**

- I. Индукция ремиссии - химиотерапия, направленная на максимальное уничтожение лейкозных клеток, с целью достижения полной ремиссии**
  - II. Химиотерапия после достижения ремиссии обеспечивает предупреждение рецидива острого лейкоза (консолидация, интенсификация, поддерживающая терапия)**
- 2. Симптоматическое лечение (переливание крови, антибиотикотерапия, устранение интоксикации).**

# ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

**Хронический миелолейкоз (ХМЛ) характеризуется пролиферацией клеток моноцитарного и гранулоцитарного происхождения и повышением количества лейкоцитов в периферической крови до  $20-50 \times 10^9/\text{л}$  и выше.**

**Кариологическое исследование в подавляющем большинстве случаев обнаруживает в клетках миелоидного ростка так называемую филадельфийскую (Ph) хромосому (транслокация материала между IX и XII хромосомами).**

- 1. При ХМЛ кроме сегментированных нейтрофилов мазки периферической крови содержат миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочки, а также базофильные лейкоциты.**
- 2. Миелоидный клон возникает из трансформированной стволовой клетки.**
- 3. Примерно у трети больных возникает бластный криз .**

# СТАДИИ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

**1 (начальная)** - миелоидная пролиферация костного мозга в сочетании с небольшими изменениями крови без явлений интоксикации, пролиферации

**2 (развёрнутая)** - выраженные клиничко-гематологические проявления

**3 (терминальная)** - соответствует развитию поликлонального гемобластоза и возникновению бластных кризов, рефрактерностью к терапии цитостатиками

- 1) пролиферативный синдром;
- 2) гепатоспленомегалия;
- 3) геморрагический диатез;
- 4) анемический синдром;
- 5) лейкемические инфильтраты в коже (лейкемиды);
- 6) костно-суставной синдром (оссалгии, артралгии);
- 7) интоксикационный синдром;
- 8) выраженная слабость;
- 9) снижение массы тела;
- 10) гнойно-воспалительные изменения.



# ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ:

- ❖ Анемия.
- ❖ Тромбоцитоз в 20-30% случаев.
- ❖ Увеличение СОЭ.
- ❖ Лейкоцитоз  $20 \times 10^9/\text{л}$  и более.
- ❖ Сдвиг лейкоформулы влево: появление метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов.
- ❖ Увеличение количества эозинофилов и базофилов - «эозинофильно-базофильная ассоциация».

## МИЕЛОГРАММА:

- ❖ Усиление гранулоцитарного роста с некоторым увеличением количества молодых клеток.
- ❖ Соотношение лейкоцитарных и эритроидных элементов достигает 10:1 и даже 20:1

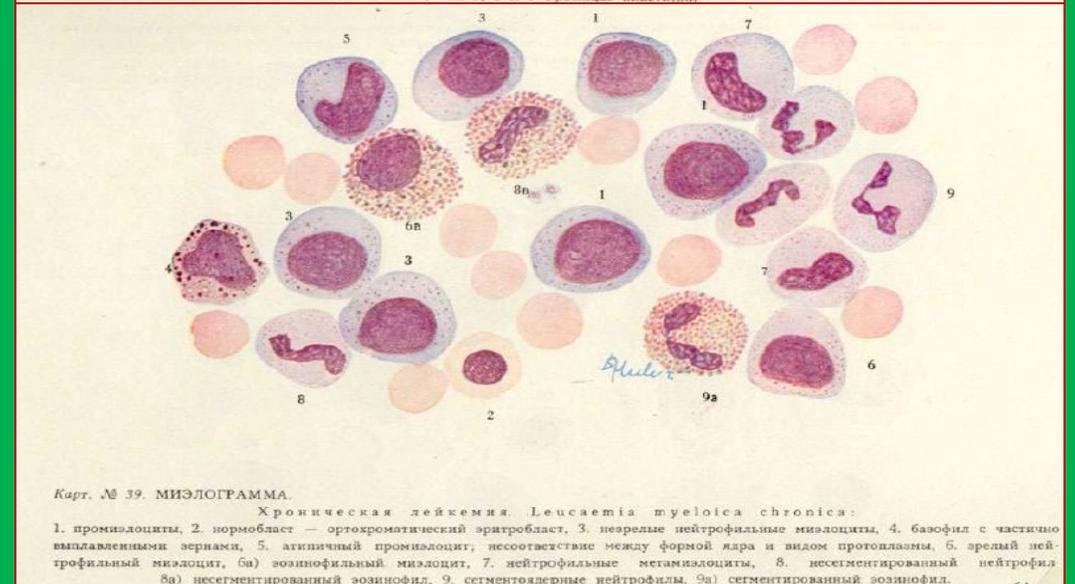
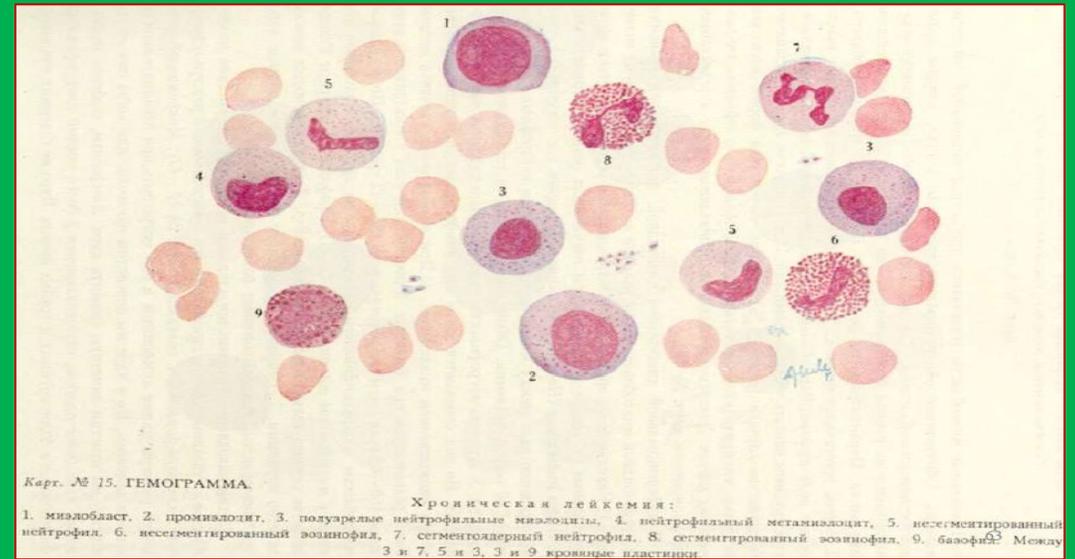
## ТРЕПАНОБИПСИЯ:

- ❖ гиперплазия гемопоэтической ткани с вытеснением жировой ткани

## ЦИТОХИМИЯ:

- ❖ уменьшение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов

## ЦИТОГЕНЕТИКА:



# ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- **Химиотерапия - (миелосан) -начинают с 4-6 мг/сут внутрь с последующей коррекцией дозы до числа лейкоцитов в крови  $20 \times 10^9/\text{л}$**
- **При неэффективности химиотерапии или при выраженной спленомегалии - облучение области селезёнки**
- **В ряде случаев – трансплантация костного мозга**
- **При бластных кризах – терапия ОЛ**

# ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

**ХЛЛ – лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются зрелые лимфоциты.**

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХЛЛ

1. С преобладающим поражением костного мозга.
2. С преобладающим поражением лимфатических узлов.
3. С преобладающим поражением селезенки.
4. Выраженными аутоиммунными осложнениями (анемия, тромбоцитопения)

## В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ

1. В начальных стадиях - слабость, потливость, похудание, повышение температуры.
2. В более поздних стадиях:
  - ◆ желтуха, геморрагический синдром;
  - ◆ кожа и видимые слизистые бледны – анемический синдром;
  - ◆ увеличение лимфоузлов.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХЛЛ

- ◆ Нет признаков опухолевой прогрессии (очень редки бластные кризы);
- ◆ Нет морфологического атипизма опухолевых клеток;
- ◆ Отсутствует связь с мутагенными факторами;
- ◆ Заболевание имеет наследственный характер.

# ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ

- **Лимфопролиферативный синдром:** лимфаденопатия, спленомегалия, лимфоидная пролиферация костного мозга, лейкомиические инфильтраты в коже (лейкемиды).
- **Синдром осложнений:** гнойно-воспалительных, аутоиммунных (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения).



# ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

## ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

- ❖ Анемия, тромбоцитопения.
- ❖ Лейкоцитоз от 10-15 до 60x10<sup>9</sup>/л, абсолютный лимфоцитоз 80-95%, пролимфоциты, тени Гумпрехта (остатки разрушенных клеток лимфоцитов и других клеток лимфоидного ряда, которые определяются при микроскопии мазков крови).

## МИЕЛОГРАММА

- ❖ Увеличение количества лимфоидного ряда за счет зрелых лимфоцитов, другие ростки сужены.

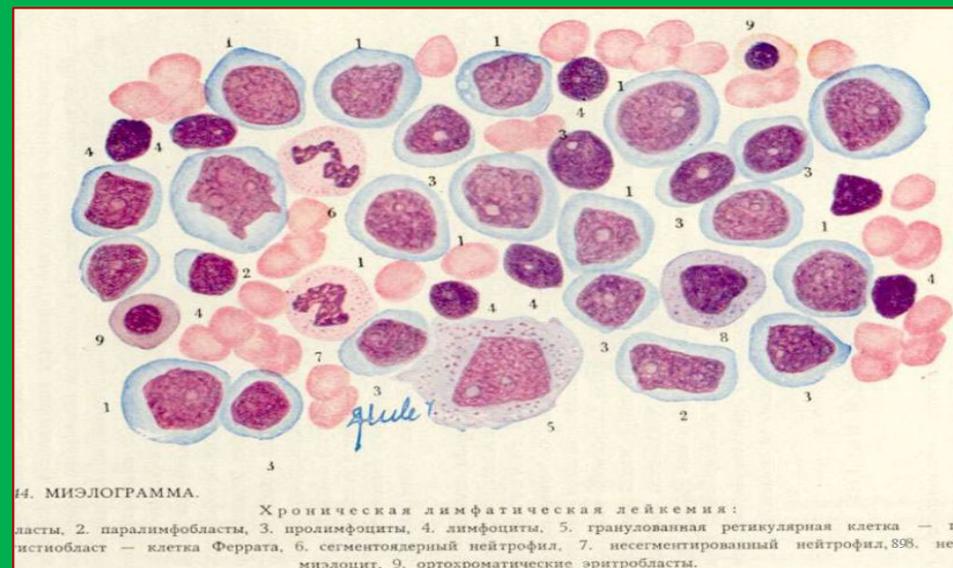
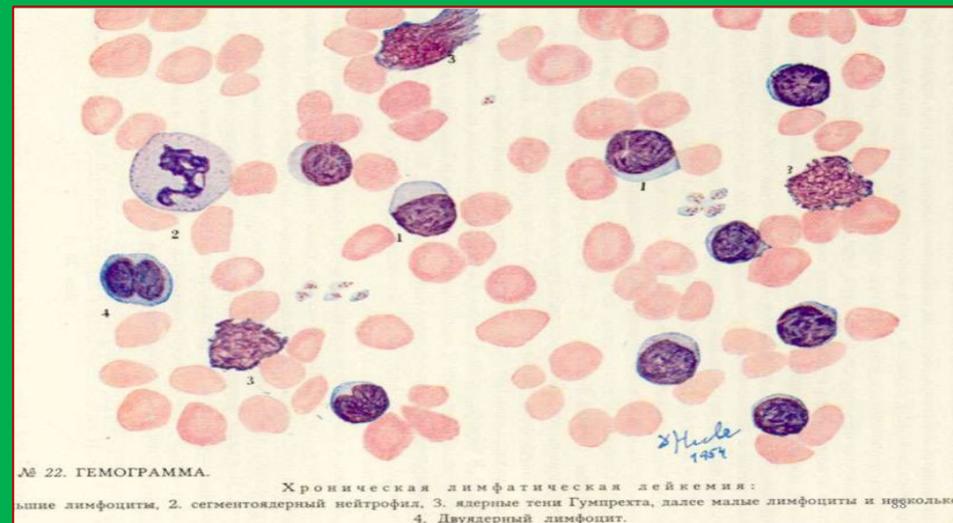
## ТРЕПАНОБИПСИЯ

- ❖ Инфильтрация костномозговых лакун зрелыми лимфоцитами. Объём гемопоэтической ткани увеличен, жировой ткани уменьшен.

## БИПСИЯ ЛИМФОУЗЛА

- ❖ Диффузная инфильтрация лимфоузла зрелыми лимфоцитами, рисунок лимфоузла стёрт.

**РЕНТГЕНОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ** для выявления гиперплазии лимфоидной ткани средостения и брюшной полости.



## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- 1. Терапия опухолевого процесса – первично-сдерживающая, курсовая либо поддерживающая химиотерапия (лейкеран).**
- 2. Лечение аутоиммунных конфликтов (гормонотерапия, спленэктомия).**
- 3. Лечение инфекционных осложнений (антибиотикотерапия).**
- 4. Стимуляция иммунной системы ( $\alpha$ -интерферон,  $\gamma$ -глобулин).**

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХМЛ И ХЛЛ

<b>ХМЛ</b>	<b>ХЛЛ</b>
30-40 лет	40-60
Пиоидный костный мозг (гноевидный, зеленоватый)	Малиново-красный (малиновое желе)
100% клеток имеют Ph*-хромосому (укороченная 22 хромосома)	нет Ph*-хромосомы
Резкое увеличение селезенки, бластные кризы	Резкое увеличение Л/У, гемолитическая анемия, Тр-пения
Лейкозные инфильтраты в печени диффузно, походу капсулы, в синусоидах	По периферии печеночных долек в портальных трактах, образование «лимфом»
Пульпа селезенки	Фолликулы селезенки

# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы – это группа заболеваний, основным клиническим проявлением при которых является повышенная

**КРОВОТОЧИВОСТЬ**

Совокупность симптомов, связанных с повышенной кровоточивостью обозначается как геморрагический синдром

## ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ



НАРУШЕНИЯ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТ  
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

=

СОСУДИСТАЯ СТЕНКА

+

ТРОМБОЦИТЫ

+

ПЛАЗМЕННЫЕ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ И  
ПРОТИВОСВЕРТЫВАНИЯ

## СОСУДИСТО- ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ



# ГЕМОСТАЗ

**Гемостаз** (греч. haima кровь, stasis остановка) - процесс остановки кровотечения.

**Гемостаз** – это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны , сохранение жидкого состояния крови, а с другой - предупреждение и остановку кровотечений путём поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних.

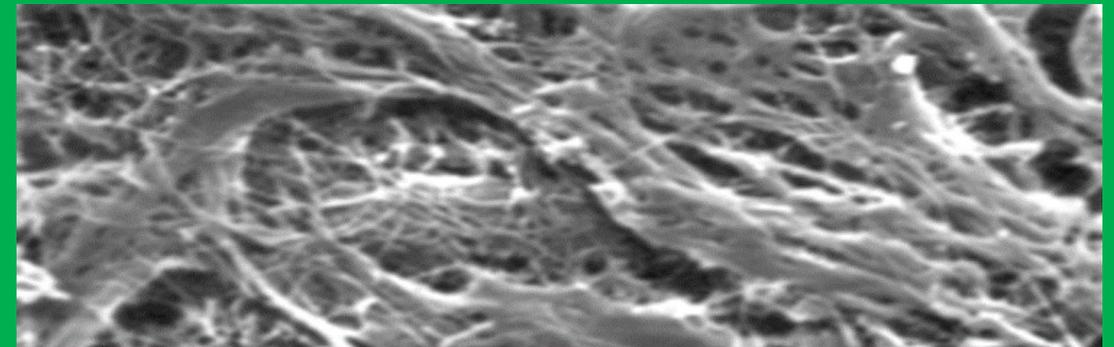
## МЕХАНИЗМЫ (ЭТАПЫ) ГЕМОСТАЗА

- 1) Сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный) гемостаз.
- 2) Коагуляционный (плазменный, макроциркуляторный) гемостаз.

### I. СОСУДИСТАЯ РЕАКЦИЯ

(развивается при повреждении сосуда)

1. Спазм (первичный рефлекторный → вторичный за счет серотонина, ТХА2, катехоламинов, эндотелина; выход АДФ → активация ТЦ).
2. Вворачивание краев дефекта внутрь сосуда для уменьшения кровопотери.



Субэндотелий организован полимерными белками: коллагеном, эластином, имеющими свойство твердого тела. Субэндотелий обладает выраженным тромбогенным эффектом.

# ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

## I. АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

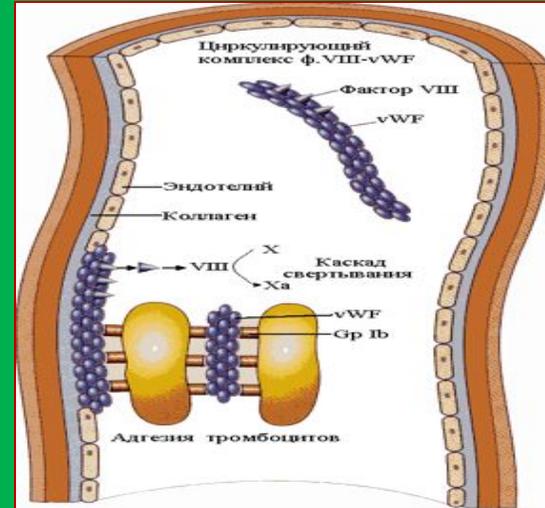
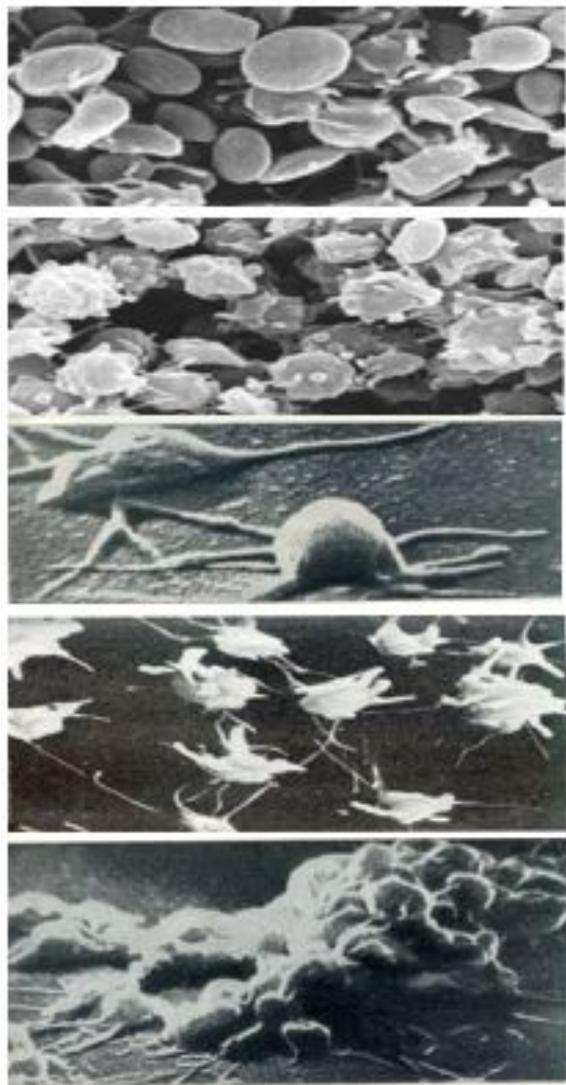
тромбин + коллаген →  
активация ФЛА2 →  
освобождение  
арахидоновой кислоты →  
(ЦОГ) → PGH<sub>2</sub>, G<sub>2</sub>  
→ TXA<sub>2</sub>

## II. АДГЕЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ

## III. РЕАКЦИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

за счет АДФ, TXA<sub>2</sub>,  
катехоламинов, вторично –  
за счет тромбина и  
фибриногена)

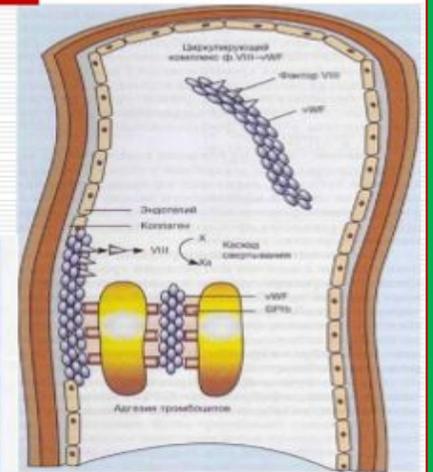
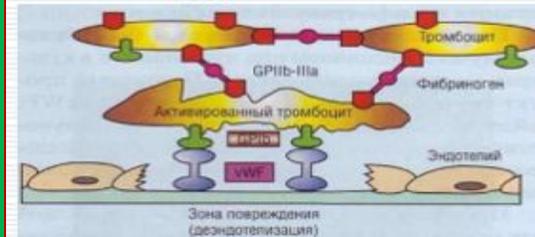
## IV. «БЕЛЫЙ» ТРОМБОЦИТАРНЫЙ



Взаимодействие  
ТРОМБОЦИТЫ –  
- vWF - КОЛЛАГЕН

## Адгезия

Адгезия –  
«приклеивание»  
тромбоцитов к  
субэндотелию  
поврежденного  
сосуда



# СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

## ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

Цифровое обозначение	Наименование
I	Фибриноген
II	Протромбин
III	Тканевый тромбопластин
IV	Ионы кальция
V	Проакцелерин
VII	Проконвертин
VIII	Антигемофильный глобулин (АГГ)
IX	Фактор Кристмаса (РТС)
X	Фактор Стюарта-Прауэра
XI	РТА-фактор (Розенталя)
XII	Фактор Хагемана
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор

## Каскадно-комплексная схема свертывания



### Внутренний механизм

#### активация ф. Хагемана (XII):

↓  
**1 промежуточный продукт**  
 (в присутствии XI, VIII, IX)

↓  
 + тромбоцитарный фактор 3

↓  
**2 промежуточный продукт**

↓  
**активный тромбопластин**  
 (в присутствии V, IV и X)

### Внешний механизм

#### (внесосудистый):

↓  
**повреждение тканей**

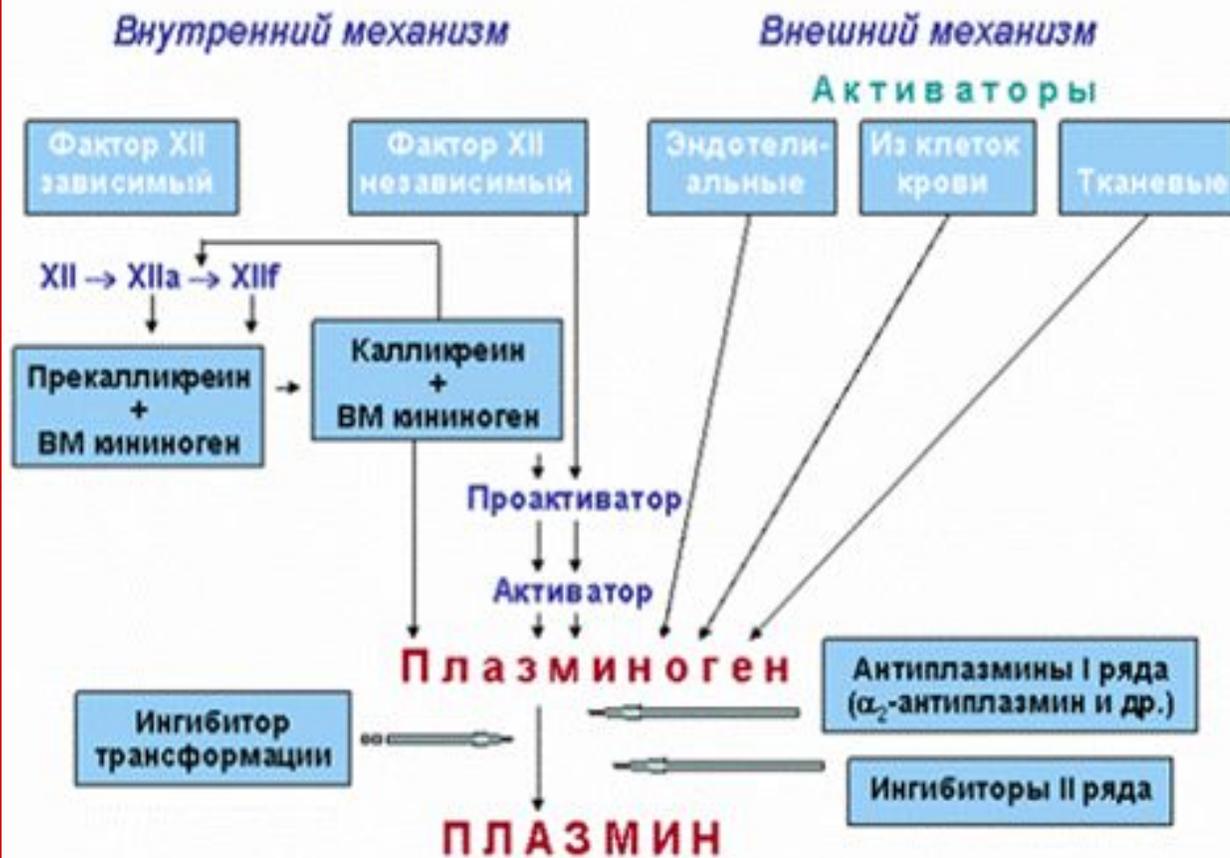
↓  
 освобождение тканевого  
 тромбопластина (III)

↓  
 поступление тканевого тромбопластина  
 в кровь

↓  
**активный тромбопластин**  
 (при участии VII, V, X и IV)

# ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

**Система фибринолиза** – способствует растворению образовавшегося фибринового сгустка.



**Антикоагулянты** - ограничивают скорость свертывания, предотвращая образование сгустка

1. **Антитромбин-III** – инактивирует тромбин (IIa), Xa, IXa, XIa, XIIa, плазмин и другие факторы (кроме Va и VIIIa).  
NB!!! Кофактор - гепарин - увеличивает активность АТ-III до 1000 раз.
2. **Протеин С** – активируется на поверхности ЭНТ, разрушает Va и VIIIa.  
Кофактор - протеин S.
3.  **$\alpha_1$ -Антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\alpha_2$ -антиплазмин, анти-С1** - инактивируют XIa, XIIa, калликреин.
4. **Кофактор гепарина II** - ингибирует IIa (тромбин).
5. **TFPI – ингибитор комплекса III-VIIa**, синтез – в ЭНТ клетках/.

# ГЕМОСТАЗИОГРАММА, НОРМА

Код	Наименование	Единицы измерения	Референсные значения
<b>Исследования системы гемостаза</b>			
6.1	АПТВ	сек	28,6-33,6
6.2	Протромбиновое время	сек	9,2-12,2
6.3	ПТИ	%	80-105
6.4	МНО	у.е.	0,9 - 1,5
6.5	Тромбиновое время	сек	18-24
6.6	Фибриноген	г/л	2-4
6.7	РФМК	мг/100 мл	до 4
6.8	XIIIa зависимый ф ибринолиз	мин	4-10
6.9	Антитромбин III	%	86-116%
6.10	Плазминоген	%	71-101%
6.11	Волчаночный антикоагулянт (скрининг)	у.е.	0,7-1,19
6.12	Индуцированная агрегация тромбоцитов с универсальным индуктором	сек	8-12 с
6.13	Д-димер	нг/мл	33,5-727,5
6.15	Волчаночный антикоагулянт (подтверждающий тест)	у.е.	<1,2 - норма 1,2-1,5 - слабо присутствуют 1,5-2,0 - умеренно присутствуют >2,0 - строго присутствуют
6.16	Протеин С	%	94-124%

# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ



# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: КЛАССИФИКАЦИЯ

## 1. Нарушение сосудистой системы:

- ◆ Геморрагический васкулит.
- ◆ Болезнь Рандю-Ослера.

## 2. Нарушение мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы

- ◆ Тромбоцитопении (ИТП, симптоматические)
- ◆ Тромбоцитопатии

## 3. Коагулопатии:

- ◆ Гемофилия А, В, С
- ◆ Гипоконвертинемия, недостаток факторов V, III, X, XIII

## РАССПРОС БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ЖАЛОБЫ

- 1.** Основными жалобами являются кровоизлияния различной локализации и кровотечения.
- 2.** Кровоизлияния могут локализоваться в коже, в подкожной клетчатке, слизистых оболочках, мышцах, суставах, на туловище, на лице, на конъюнктивах, на губах. Они часто появляются спонтанно или возникают при самой легкой травме, в местах инъекций, при наложении жгута, манжетки тонометра.
- 3.** Кровотечения развиваются после незначительных травм, при малых оперативных вмешательствах, таких как экстракция зуба, либо возникают спонтанно (носовые, желудочно-кишечные, маточные, легочные кровотечения, кровохарканье), могут быть различной локализации, являться наружными либо



## АНАМНЕЗ

- 1.** Пусковым моментом могут быть инфекции, интоксикации, индивидуально повышенная чувствительность к лекарственным веществам, некоторым пищевым продуктам, массивные и несовместимые трансфузии, травмы, ожоги, вакцинация и т.д.
- 2.** Необходимо обратить внимание на давность заболевания и быстроту развития симптоматики.
- 3.** При большой давности заболевания и появлении первых геморрагий в раннем детском возрасте возможен наследственный их генез.
- 4.** Отсутствие предшествующих и фоновых заболеваний характерно для наследственных заболеваний, тогда как при большинстве приобретенных форм геморрагических диатезов они четко выявляются.
- 5.** Возникновение кожных высыпаний после гриппа или других инфекций подозрительно на иммунную форму тромбоцитопенической пурпуры.

# ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ - ОСМОТР КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ

1. **ПЕТЕХИИ** – разновидность геморрагических пятен, возникающих на коже и слизистых в результате мельчайших капиллярных кровоизлияний. Они появляются в различном количестве, как правило, симметрично, на любых участках кожного покрова, преимущественно на разгибательной поверхности нижних конечностей (голенях, стопах), а также на слизистой оболочке полости рта; имеют округлую форму, диаметр 1-2 мм, при надавливании или растягивании кожи не исчезают. Цвет их изменяется от багрово-красного вначале до синюшного, а затем зеленоватого и буро-желтого; являются одним из характерных признаков геморрагических диатезов.
2. **ЭКХИМОЗЫ** - геморрагические пятна большие по величине, чем петехии, обычно неправильной формы.

3. **ГЕМАТОМЫ** - несимметрично расположенные обширные кровоизлияния на коже говорят о

Точечные кровоизлияния в кожу и слизистые (петехии, экхимозы) свидетельствуют о нарушении образования тромбоцитов или изменении сосудистой стенки



**ПЕТЕХИИ**



**ЭКХИМОЗЫ**



**ГЕМАТОМА**

## 5 ТИПОВ КРОВОТОЧИВОСТИ

**При гематомном типе** преобладают массивные, глубокие, напряженные и весьма болезненные кровоизлияния в крупные суставы, мышцы, в подкожную и забрюшинную клетчатку. Они вызывают расслоение и деструкцию тканей, развитие деформирующих артрозов, контрактур, патологических переломов, костных псевдоопухолей, атрофию мышц. Характерен почти исключительно для наследственных коагулопатий, гемофилии А и В.

**Петехиально-пятнистый тип (микроциркуляторный, синячковый)** характеризуется безболезненными, ненапряженными, не сдавливающими окружающие ткани поверхностными кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, петехиями, синяками, десневыми, носовыми и маточными кровотечениями. Кровотечения возникают при незначительной травматизации микрососудов: при измерении АД, в местах пальпации, при растирании кожи рукой и т. д. Кровотечения при полостных оперативных вмешательствах редки и не имеют склонности к рецидивированию. Этот тип кровоточивости наблюдается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях.

**Смешанный микроциркуляторно-гематомный (синячково-гематомный)** тип кровоточивости характеризуется сочетанием двух перечисленных выше вариантов геморрагического синдрома, и рядом присущих только ему качественных особенностей. В клинической картине преобладает петехиально-пятнистая кровоточивость; гематомы немногочисленны, но достигают больших размеров, располагаются чаще в подкожной или забрюшинной клетчатке; кровоизлияния в суставы редки, не ведут к развитию деформирующих артрозов и атрофии мышц; гематомы в зависимости от локализации могут имитировать картину острого живота, кишечной непроходимости и острого аппендицита. Наблюдается при наиболее тяжелых формах гемофилии А, болезни Виллебранда, ДВС-синдроме и передозировке антикоагулянтов.

**Васкулитно-пурпурный тип** объединяет все геморрагии, обусловленные воспалительным процессом в микрососудах. Геморрагии возникают на фоне локальных экссудативно-воспалительных явлений и общих иммуноаллергических или инфекционно-токсических нарушений. Геморрагические высыпания на коже, как правило, симметричны (как на конечностях, так и на туловище), несколько приподняты вследствие воспалительной инфильтрации и отека. Часто появлению геморрагий предшествуют зудящие высыпания, имеющие вид небольших уплотнений; эти элементы затем приобретают пурпурный вид вследствие пропитывания кровью. Характерная черта - длительно сохраняющаяся после исчезновения геморрагий бурого цвета сыпь. Наблюдается при геморрагическом васкулите.

**Ангиоматозный тип кровоточивости** характеризуется отсутствием спонтанных и посттравматических

# ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ – КОСТНАЯ, СУСТАВНАЯ, ДЫХАТЕЛЬНАЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

## КОСТНАЯ И СУСТАВНАЯ СИСТЕМА

- ❖ При осмотре суставов можно выявить их отечность, болезненность, ограничение движений, деформацию, обусловленные свежими или ранее возникшими кровоизлияниями в полость сустава при гемофилии.
- ❖ Отечность и умеренная деформация суставов наблюдаются при геморрагическом васкулите.

## ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

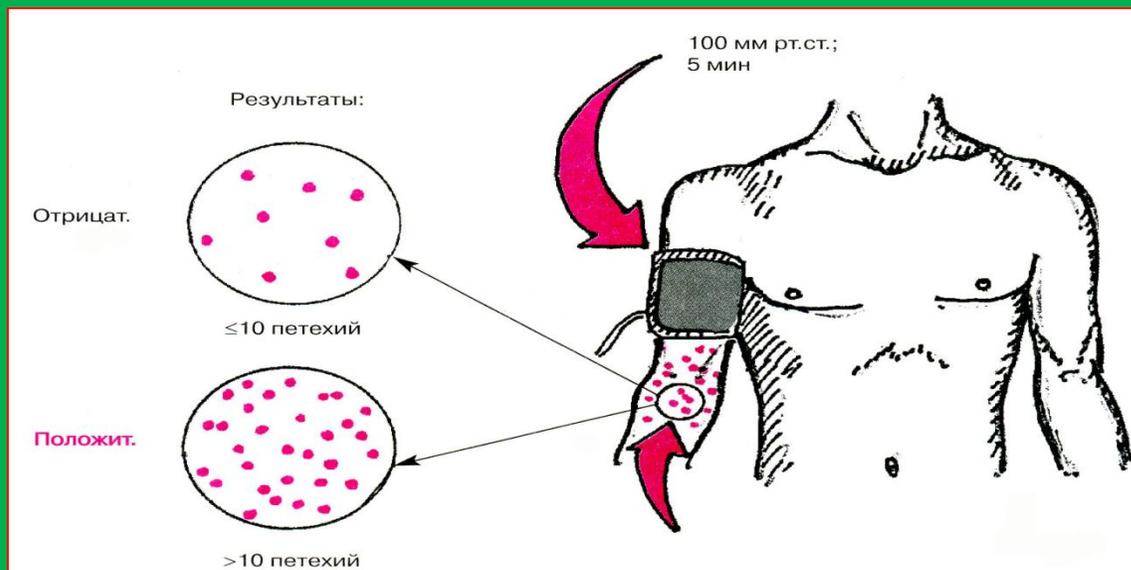
- ❖ Изменения органов дыхания при заболеваниях крови встречаются не часто и не имеют характерных особенностей. В ряде случаев наблюдаются выпотные плевриты геморрагического характера.

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

- ❖ При геморрагических васкулитах наблюдается снижение резистентности



Рис. 37. Гемофилия А. Гемартрозы коленных суставов и стопы.



# ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КАПИЛЛЯРОВ

- ❖ Манжетная проба Румпеля—Леде, Кончаловского. Через 5 минут после наложения манжетки и измерение АД на коже верхней части ладонной поверхности предплечья появляются петехии. В норме при этом на коже предплечья число петехий не превышает 10. При повышении проницаемости число их увеличивается.

## ВРЕМЯ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПО ДЬЮКУ, АЙВИ

(по методу Дьюка в норме составляет 2—5 мин., по Айви – менее 8 мин.).

- ❖ Время кровотечения удлинится при выраженных тромбоцитопениях, болезни Виллебранда, тяжелых формах некоторых тромбоцитопатий, ДВС синдроме, уремии, коллагенозах, гиповитаминозе С, приеме аспирина, антикоагулянтов. При нарушениях свертываемости крови (гемофилиях) оно обычно остается нормальным или удлинится лишь слегка. Удлинение времени кровотечения при нормальном числе тромбоцитов - характерный признак тромбоцитопатий.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В АНАЛИЗАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

У здоровых людей количество тромбоцитов (PLT) в крови составляет  $180-320 \times 10^9/\text{л}$ .

- ❖ Физиологические колебания количества тромбоцитов в крови в течение суток составляют до 10%. У женщин во время менструации количество тромбоцитов может уменьшиться на 25-50%.
- ❖ Уменьшение числа тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$  носит название тромбоцитопения.
- ❖ Снижение количества тромбоцитов возникает в результате:
  - 1) недостаточного их образования в костном мозге;
  - 2) повышенного потребления в сосудистой системе
  - 3) повышенного разрушения.

## РЕТРАКЦИЯ СГУСТКА КРОВИ

Определяют объем сыворотки, выделяемой из сгустка крови при ретракции по отношению к объему плазмы (в норме 40-95%).

- ❖ Его уменьшению наблюдается при тромбоцитопении.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

**ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ПО МЕТОДУ ЛИ-УАЙТА В НОРМЕ СОСТАВЛЯЕТ 5 - 10 МИН.)**

- ❖ Увеличение времени свёртывания наблюдается при значительном дефиците плазменных факторов (IX, VIII, XII, I, факторов, входящих в протромбиновый комплекс), наследственных коагулопатиях, нарушении образования фибриногена, заболеваниях печени, лечение антикоагулянтами.

**АКТИВИРОВАННОЕ ЧАСТИЧНОЕ ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ ВРЕМЯ (АЧТВ В НОРМЕ 35-50С)**

**ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ 12-18 СЕК И ПТИ 90—100%**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИБРИНОГЕНА 2-4Г/Л**

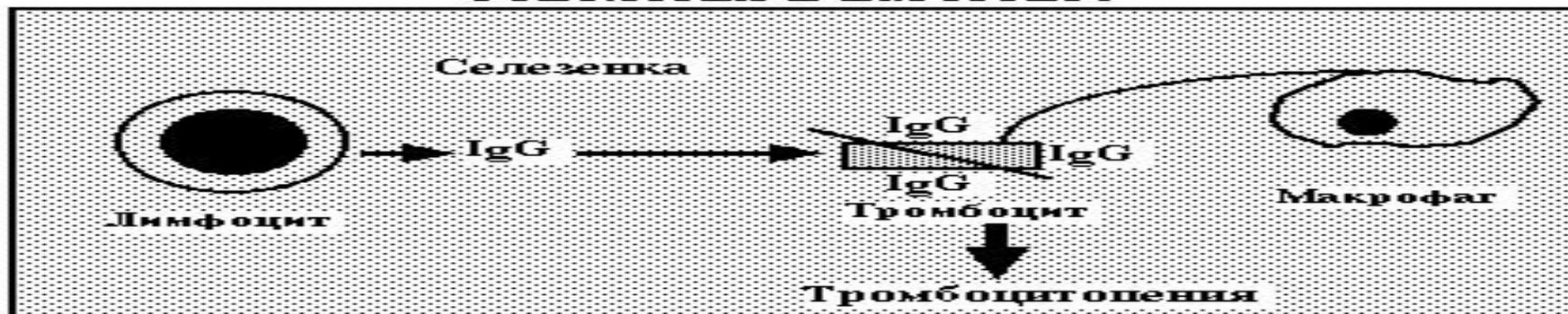
**Соотношение клиники с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза**

Клинический признак	Изменения коагуляционного гемостаза	Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза
Петехии	Редки	Характерны
Расслаивающие гематомы	Характерны	Редки
Поверхностные <u>экхимозы</u>	Чаще большие одиночные	Обычно небольшие множественные
Гемартрозы	Характерны	Редки
Кровотечение из порезов и царапин	Минимальное	Длительное, часто интенсивное
Пол пациентов	80-90% у мужчин	Несколько чаще у женщин
Указание на семейный анамнез	Часто	Крайне редко

# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ ТРОМБОЦИТОВ

**Тромбоцитопеническая пурпура (идиопатическая, приобретенная)** - сборная группа заболеваний, объединяемая по принципу единого патогенеза тромбоцитопении: укорочения жизни тромбоцитов, вызванного наличием антител к тромбоцитам или иным механизмом их лизиса.  
**ВВ!!! Ярким представителем этой группы является болезнь Верльгофа.**

## *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) Этиология и патогенез*



### Клиника

Начало острое или постепенное. Характерны петехиально-пятнистый тип кровоточивости - петехии и экхимозы возникают спонтанно или после небольших травм, могут быть носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, кровохарканья.

### Методы диагностики

Анализ крови - тромбоцитопения, изменения величины и формы тромбоцитов  
Исследование костного мозга - увеличение количества мегакариоцитов и их молодых форм, отсутствие отщуровки тромбоцитов.  
Время свертывания крови - норма  
Длительность кровотечения - удлинена  
Симптом жгута - положительный

### Лечение

**Патогенетическая терапия** - глюкокортикоиды, при их неэффективности спленэктомия, далее иммунодепрессанты  
**Симптоматическая терапия** - гемотрансфузии по строгим показаниям отмытыми эритроцитами

# ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

1. Тромбоцитопения в анализах периферической крови.
2. Удлинение времени кровотечения по Дьюку, Айви.
3. Ретракция кровяного сгустка уменьшена.
4. Свертываемость крови нормальная.
5. Положительные пробы на ломкость капилляров.
6. Повышенное содержание мегакариоцитов в костном мозге.
7. Характерная клиническая картина:
  - ◆ петехиально-пятнистый тип кровоточивости:
    - a) характерны кровоизлияния по типу экхимозов, чаще на конечностях, на передней поверхности туловища, синяки и геморрагии различной величины и формы на коже, появлению которых способствуют ушибы, инъекции.
    - b) спонтанно возникающие кровотечения из носа, десен, матки, реже из желудочно-кишечного тракта, гематурия. Кровотечение при удалении зубов начинается не всегда сразу после удаления, продолжается несколько часов, после остановки не возобновляется, чем и отличается от кровотечения при гемофилии.
  - ◆ Спленомегалия не характерна.
  - ◆ Увеличение печени не типично.
  - ◆ Заболевание осложняется хронической железодефицитной анемией различной тяжести.



# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДОВ (ВАЗОПАТИИ)

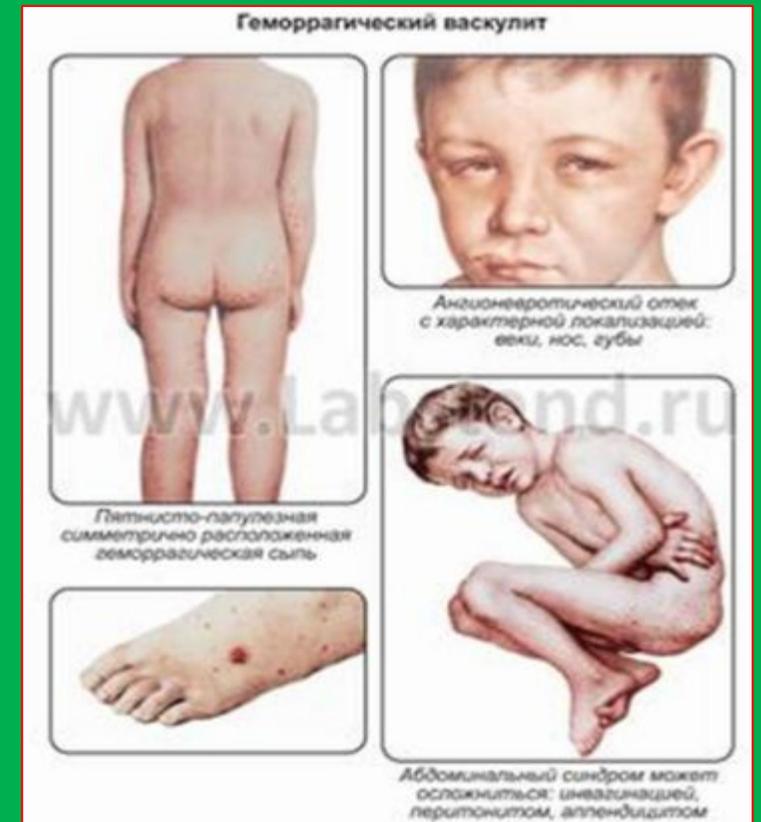
## Геморрагический васкулит Шенлейн – Геноха (капилляротоксикоз)

**Иммуно-аллергическая васопатия, обусловленная микротромбоваскулитом преимущественно сосудов кожи, крупных суставов, брюшной полости и почек.**

**Причины развития:** лекарственная аллергия, пищевая, введение вакцин, сывороток, куриному мясу, злакам, землянике и т.д. укусы насекомых и т.д.

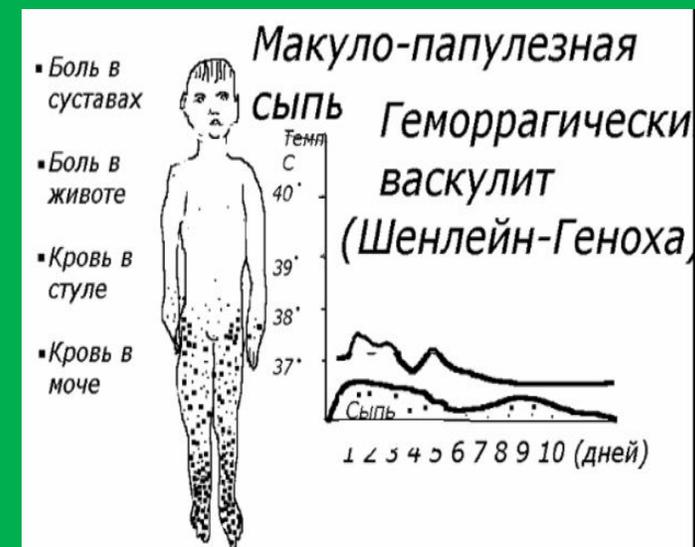
**Основными критериями геморрагического васкулита являются:**

- ❖ **Чаще встречается у молодых лиц и детей, реже у взрослых**
- ❖ **Начало как правило острое, внезапное, в 75% случаев с типичных кожных высыпаний и суставного синдрома.**
- ❖ **Заболевание может начинаться с развития абдоминального синдрома.**



# КЛИНИКА ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ВАСКУЛИТОВ

1. Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости.
2. Суставной синдром у 2/3 больных. Поражаются крупные суставы, характерна летучесть болей, костные изменения не наблюдаются, развивается париартикулярный отек.
3. Может быть кратковременная лихорадка.
4. Абдоминальный синдром (чаще у детей) развивается в связи с отеком и геморрагиями в стенку кишки, брыжейку или брюшину.
5. Поражение почек проявляется мочевым синдромом (гематурия), может развиваться нефротический синдром и синдром артериальной гипертензии.
6. Редко поражение ЦНС (васкулит головного мозга, мозговых оболочек): головная боль, головокружение, раздражительность, смена настроения, очаговая симптоматика.
7. Нормальное количество тромбоцитов.
8. Время свертывания крови в норме.
9. Время кровотечения в норме.
10. Повышенная ломкость микрососудов.



# ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ - ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- 1. Госпитализация (обязательна) и постельный режим не менее 3 недель.**
- 2. Избегать охлаждения и лишних лекарств и продуктов.**
- 3. Диета – исключить шоколад, какао, кофе, цитрусовые, свежие ягоды.**
- 4. Антибиотики стараются не назначать, несмотря на повышение температуры тела. При наличии фоновых заболеваний – цефалоспорины. Нестероидные противовоспалительные могут применяться в малых дозах**
- 5. Антиагреганты.**
- 6. В острой фазе – глюкокортикоиды.**
- 7. Фраксипарин.**
- 8. Плазмаферез – возможны повторные курсы.**
- 9. При тяжелом абдоминальном синдроме – цитостатики в/в (метилпреднизолон)**

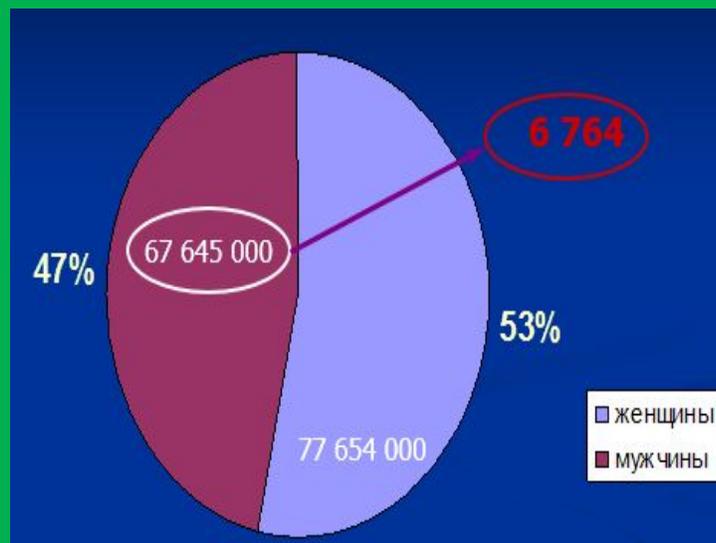
# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА (КОАГУЛОПАТИИ): ГЕМОФИЛИИ

**Заболевание, связанное с наследственной недостаточностью плазменных факторов свертывания:**

- 1) при гемофилии А - недостаток VIII фактора, антигемофилического глобулина (70-80%);
- 2) при гемофилии В – отсутствует IX фактор;
- 3) при гемофилии С - фактор XI, при гемофилии D - фактор XII.

**Основные критерии гемофилии:**

1. Отягощенный анамнез.
2. Болеют лица мужского пола.
3. Характерные клинические проявления.



# КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## 1. Латентная форма

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

## 2. Легкие формы

- как правило, геморрагические проявления отсутствуют. Кровотечения могут возникнуть при травмах или хирургических вмешательствах.

## 3. Выраженные формы

- Наблюдаются спонтанные кровотечения из слизистой оболочки ротовой и носовой полости. Иногда при легком воздействии возникают неадекватные синяки и гематомы, возможны острые гемартрозы, у некоторых девочек в пубертатном периоде отмечаются обильные меноррагии, которые с возрастом уменьшаются.

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

1. Гематомный тип кровоточивости с детства (длительное кровотечение из пупочной ранки, подкожные, межмышечные, внутрисуставные гематомы, кровотечения после травм, операций, при смене молочных зубов, желудочно-кишечные, почечные и носовые кровотечения).
2. Суставной синдром – частые кровоизлияния в суставы вызывают хронические артрозы с нарушением функции суставов.
3. Время свертывания удлинено.
4. Время кровотечения в норме.
5. Количество тромбоцитов в норме.
6. Пробы на ломкость капилляров отрицательные.



Гематома в месте инъекции



Гематома языка



Гематома глаза



Коленный сустав молодого пациента, страдающего гемофилией. Дегенеративные и эрозивные изменения в обеих мыщелках бедренной кости и бугристости большеберцовой кости



Голеностопный сустав молодого пациента, страдающего гемофилией. Анкилоз

# ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

## Замещение дефицитного фактора

1. СЗП, содержащая факторы VIII, IX, XI
2. Криопреципитат (около 100 ед в 1 порции)
3. Антигемофильные препараты (концентрат факторов VIII, IX).

## Устранение последствий кровоизлияний

### Местная терапия:

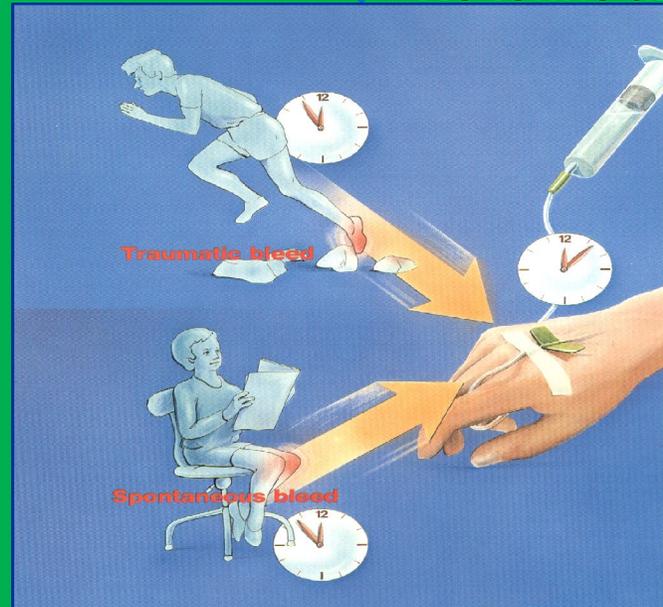
- ◆ Минимализация боли, наложение швов, лёд.
- ◆ При гемартрозах- иммобилизация, лёд, приподнятое положение.

### Общая терапия:

- ◆ Аминокапроновая кислота, синтетические прогестины
- ◆ Лечение анемии: трансфузии эрит. массы.



Лечение должно начинаться до появления клинических симптомов



Заместительная терапия факторами свертывания крови VIII или IX проводится самим пациентом или по факту кровоизлияния или с профилактической целью.

