

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской онкологии и гематологии

Н.Н. Климкович, Т.И. Козарезова, С.Н. Козарезов

**НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ
В ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2020

УДК 616.15-039.74-053.2(075.9)

ББК 54.11я73

К 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусская медицинская академия последипломного образования
протокол № 2 от 18.03.2020

Авторы:

Климкович Н.Н., заведующий кафедрой детской онкологии и гематологии
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
доктор медицинских наук, доцент

Козарезова Т.И., профессор кафедры детской онкологии и гематологии
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
доктор медицинских наук, профессор

Козарезов С.Н., доцент 2-ой кафедры детских болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Пролесковская И.В., заместитель директора по клинике
ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии», кандидат медицинских наук

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии
УО «Гомельский государственный медицинский университет»

К 49 **Климкович, Н.Н.**

Неотложные состояния в детской клинической гематологии: учеб.-
метод. пособие / Н.Н. Климкович, Т.И. Козарезова, С.Н. Козарезов. –
Минск: БелМАПО, 2020. – 51 с.

ISBN 978-985-584-452-6

В учебно-методическом пособии представлены современные теоретические и практические аспекты основных патологических состояний у детей с гематологическими заболеваниями, требующих неотложной терапии. Даны общие принципы организации и оказания неотложной помощи детям при различных гематологических заболеваниях. Представлены современные терапевтические направления при инициальных неотложных ситуациях, связанных с анемиями, гемобластомами и гемостазиопатиями.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Гематология», а также повышения квалификации врачей-педиатров, врачей-гематологов лечебно-профилактических учреждений.

УДК 616.15-039.74-053.2(075.9)

ББК 54.11я73

ISBN 978-985-584-452-6

© Климкович Н.Н.[и др.], 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Обозначения и сокращения	4
1. Общие принципы оказания неотложной медицинской помощи детям	5
2. Неотложные состояния при анемиях	10
1.1. Острый анемический синдром	10
1.2. Острый гемолиз	13
1.3. Острые инициальные осложнения гемолитических кризов	15
3. Инициальные неотложные состояния при гемобластозах	21
2.1. Гиперлейкоцитоз и синдром лизиса опухоли	21
2.2. Компрессионные опухолевые синдромы	27
2.3. Инициальная олиго-, анурия	29
2.4. Инициальные инфекционные осложнения	30
4. Острые геморрагические синдромы	34
4.1 Геморрагический синдром при тромбоцитопениях	37
4.2. Геморрагический синдром при коагулопатиях	39
4.3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	42
Список использованной литературы	50

Обозначения и сокращения

АД	- артериальное давление
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ГА	- гемолитическая анемия
ГКС	- глюкокортикостероиды
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ОПН	- острая почечная недостаточность
ПВ	- протромбиновое время
ПДФ	- продукты деградации фибрина
РФМК	- растворимые фибрин-мономерные комплексы
СЗП	- свежезамороженная плазма
ЦНС	- центральная нервная система
ЧД	- частота дыхания
ЭКГ	- электрокардиограмма
F	- фактор свертывания крови
Hb	- гемоглобин
Ht	- гематокрит
IFN	- интерферон
IL	- интерлейкин
Rt	- ретикулоциты

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Под неотложным (угрожающим жизни) состоянием понимают патологическое состояние, при котором существует декомпенсация жизненно важных функций организма (кровообращения, дыхания, нервной системы) или имеется непосредственная опасность ее возникновения. Все неотложные ситуации требуют оказания экстренной медицинской помощи, и скорость ее оказания напрямую зависит от тяжести угрожающего жизни состояния. В подобных ситуациях перед врачом ставятся задачи неотложной медицинской помощи, которые складываются из этапов диагностики и терапии (табл. 1). При этом достижение цели заключается не столько в окончательной ликвидации патологического процесса, сколько в необратимом преломлении ситуации в сторону выздоровления. Окончательное выведение из угрожающего состояния обычно осуществляется на этапах специализированной медицинской помощи в больничной организации, зачастую в условиях реанимационного отделения.

Таблица 1 – Периоды оказания неотложной медицинской помощи*

Оказание медицинской помощи	Периоды оказания медицинской помощи			
	1	2	3	4
	первой помощи, стабилизации состояния	последствий гипоксии и эндотоксикоза	интенсивной терапии	интенсивного наблюдения
Задача	Обеспечить жизнеспособность функционально сохраненных тканей	Ликвидация кислородного долга, эндотоксикоза: этиотропная терапия, элиминация токсинов	Поддержание жизнедеятельности, профилактика осложнений и ятрогении	Поддерживающая терапия, профилактика вторичных осложнений
Способ	Обеспечить доставку кислорода и энергетических субстратов	Интра- и экстракорпоральная деконтаминация	Переход от заместительной к поддерживающей терапии	
Методы	Поддержание проходимости дыхательных путей, кислород, ИВЛ, волевические препараты, инотропные средства, синдромная терапия	Антибактериальная, инфузионная и эфферентная терапия	Интенсивное наблюдение, питание, профилактика инфекции	

* адаптировано из [4]

Основные принципы диагностики и лечения неотложных состояний – выявление прогностически наиболее неблагоприятных симптомов, объединение их в патологические синдромы, оценка степени тяжести последних, решение вопроса о виде и срочности лечебных и тактических мероприятий. По экстренности диагностики и начала лечебных мероприятий все угрожающие состояния можно разделить на три группы в зависимости от вероятности летального исхода: летальный исход возможен в течение десятка минут; летальный исход вероятен в течение нескольких часов или суток; теоретическая возможность неблагоприятного исхода или инвалидизации. Из данного распределения вытекает понятие приоритетности диагностики и терапии. Таким образом, из группы патологических синдромов, определяющих тяжесть состояния ребенка, выделяют ведущий патологический синдром, который раньше других может привести к неблагоприятному исходу. Ранжирование клинической картины неотложного состояния по синдромам в зависимости от сроков вероятного летального исхода позволяет составить последовательность действий при первой врачебной помощи с тем, чтобы каждый раз, решая наиболее экстренную задачу, можно было постепенно выигрывать время для последующих проводимых мероприятий.

Диагностический процесс в условиях оказания первой помощи при неотложных состояниях у детей можно представить в виде нескольких этапов: 1 – предварительный первичный осмотр пациента для выявления признаков декомпенсации витальных функций – дыхания, кровообращения и ЦНС; 2 – первичные реанимационные мероприятия; 3 – повторный полный осмотр пациента по анатомическим областям, при возможности проводится дополнительное лабораторно-функциональное обследование; 4 – суммарная оценка тяжести состояния и формулировка первичного диагноза (формулировка диагноза в соответствии с вытекающими задачами и последовательностью лечебных мероприятий первой помощи с последующим выбором тактического решения); 5 – начало стабилизации состояния ребенка и при необходимости – транспортировка.

Особенность физикального обследования ребенка с неотложным состоянием состоит в условии ограничения во времени, необходимого для

принятия решения. В связи с этим при осмотре детей в экстренной ситуации применимы следующие правила:

обследование должно быть направлено на поиски признаков угрожающих состояний, что позволяет осуществить его быстро и не поверхностно;

первоначальная оценка витальных функций, затем, убедившись в их компенсации, переход к подробному физикальному обследованию пациента; при необходимости и по возможности начало кардиореспираторного и температурного мониторинга; возможно сочетание осмотра и лечебных мероприятий, особенно при реанимационном пособии.

Первичная оценка состояния пациента и терапия для стабилизации его состояния должны решать последовательно следующие задачи: определение проходимости дыхательных путей, тяжести дыхательной недостаточности и проведение замещающей или поддерживающей респираторной терапии; распознавание нарушений кровообращения и выбор мер для поддержания адекватной гемодинамики; выяснение характера и степени тяжести неврологических расстройств, их причин и необходимости лечения.

Определить степень и характер острой обструкции дыхательных путей, гипоксии, заподозрить наличие синдрома напряжения в плевральной полости при первичном скрининговом осмотре позволяет целенаправленный поиск информативных признаков декомпенсации витальных функций. На неадекватность дыхания, помимо апноэ, указывают признаки «распада дыхательного центра», брадипноичное аритмическое, патологическое дыхание, парадокс вдоха либо чрезмерная одышка в сочетании с бледно-цианотичной окраской кожи. Ориентировочное представление о центральной гемодинамике дает пальпация пульса, а окраска кожи косвенно отражает состояние периферического кровотока. Диагностическую информацию имеет проведение пульса на периферические артерии (лучевую, локтевую), его частота и ритм. Сравнительная пальпация пульса на лучевой и сонной артериях позволяет приблизительно определить уровень артериального давления. Пульс на лучевой артерии исчезает при артериальном давлении ниже 50-60 мм рт.ст., на сонной артерии – ниже 30 мм рт.ст. Частота пульса также достаточно информативный показатель тяжести состояния (чем более

выражена гипоксия, тем с большей вероятностью тахикардия сменяется брадикардией или брадиаритмией). Если по результатам пальпации пульса и оценки степени дыхательной недостаточности ребенку не требуется немедленная терапия, то оценку уровня артериального давления подтверждают его измерением. При первичном ориентировочном осмотре необходимо искать такие прогностически неблагоприятные признаки в изменении окраски кожи, как цианоз и «гипостазы». При оценке кровообращения у пострадавших с травмой обязательно нужно осмотреть место повреждения, чтобы исключить кровотечение и обеспечить его остановку. Выяснение степени угнетения или возбуждения ЦНС проводится по наличию расстройства сознания, судорог, характеру мышечного тонуса, глазным симптомам. При осмотре грудного ребенка ориентирами для оценки сознания могут служить реакции сосредоточения (на звуковые, зрительные раздражения) и эмоциональный ответ на положительные и отрицательные воздействия (например, тактильные). Если сознание утрачено, то необходимо обратить внимание на ширину зрачков, их равномерность и наличие реакции на свет. Широкие, не реагирующие на свет зрачки без тенденции к сужению являются одним из симптомов глубокого угнетения ЦНС. У таких пациентов обязательна оценка реакции на боль и рефлексы с гортани и глотки, исчезновение которых свидетельствует о глубокой коме и необходимости защиты дыхательных путей. При судорогах учитывают их сочетание с расстройствами дыхания, состояние мышечного тонуса (гипер- или гипотония) и характер судорожного синдрома (преобладание клонического или тонического компонента). Отсутствие мышечного тонуса и тонический компонент судорог чаще всего свидетельствуют о стволовых расстройствах.

Для каждого конкретного угрожающего состояния срок диагностики и начала лечения, несомненно, имеет большое прогностическое значение. Чем больше времени прошло с момента ухудшения состояния, тем неблагоприятнее прогноз и тем интенсивнее должны быть лечебные мероприятия.

Таблица 2 – Критерии декомпенсации функциональных систем

Функциональная система	Критерии декомпенсации
Кровообращение	Максимальное АД < 60 мм рт.ст. 60 > ЧСС > 220 в мин. Необходимость инотропной поддержки для АД
Дыхание	10 > ЧД > 70 в мин. РаСО ₂ >60 мм рт.ст. РаСО ₂ <40 мм рт.ст. (разлитой цианоз при дыхании воздухом) Цианоз не исчезает при FiO ₂ >0,6 ИВЛ > 12 ч
Почки	Диурез<0,5 мл/кг/час Мочевина сыворотки>14 ммоль/л Креатинин сыворотки > 160 мкмоль/л Отсутствие эффекта больших доз салуретиков (5 мг кг/)
ЦНС	Оценка по шкале Глазго < 6 Фиксированный расширенный зрачок без медикаментов
Печень	Протромбиновый индекс < 35% Иктеричность
Кровь	Нв < 50 г/л Лейкопения < 3,0 · 10 ⁹ /л Тромбоцитопения < 50 · 10 ⁹ /л Нt < 25 %

* адаптировано из [4]

Формулировка диагноза призвана помочь в выборе лечебно-тактических мероприятий первой помощи. Первично должны быть решены следующие вопросы: необходимо начинать лечение на догоспитальном этапе или возможно ограничиться диагностикой; характер лечения при его необходимости; содержание и первостепенные методы терапии; вид отделения (реанимационное, специализированное или общепедиатрическое) для госпитализации пациента после оказания первой помощи.

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ АНЕМИЯХ

Острый анемический синдром

Анемией называется патологическое состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина и/или количества эритроцитов в единице объема крови. Возникает анемия в любые периоды жизни человека и её результатом является кислородное голодание тканей организма (гипоксия), развивается утомляемость, появляются расстройства функционирования органов и систем. При выраженной анемии возрастает нагрузка на сердечно-сосудистую систему, которая для компенсации гипоксии должна обеспечить организму больший объем крови в единицу времени. Дефицит кислорода снижает эффективность работы многих органов, наблюдается снижение толерантности к инфекциям.

Клиническая картина анемического синдрома складывается из снижения толерантности к физической нагрузке, быстрой утомляемости, ухудшения внимания и памяти, одышки при нагрузках, боли в грудной клетке, головных болей, бледности кожных покровов, видимых слизистых, тахикардии и артериальной гипотонии, ортостатической артериальной гипотонии и синкопальных состояний. При хронической анемии у пациента развивается компенсация, острый анемический синдром может быть сопряжён с гемодинамическими нарушениями. Критериями для госпитализации служат острая кровопотеря, необъяснимое снижение концентрации Hb <80 г/л, симптомы нарушения сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления, боль в грудной клетке, одышка), симптомы кровопотери, наличие апластической анемии и тяжелые сопутствующие заболевания. При этом при кровотечениях изменение концентрации Hb может не соответствовать степени кровопотери.

Известно, что пациенты в критических состояниях сохраняют толерантность к анемии при снижении концентрации Hb до 70 г/л, но при этом данный усредненный уровень при ряде критических состояний (коронарная патология, цереброваскулярные и легочные заболевания) не

является толерантным, и снижение концентрации Hb ниже 90 г/л у пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации ассоциировано с повышением летальности. Причинами развития анемии, не связанной с острой кровопотерей, при критических состояниях могут быть нарушение продукции эритропоэтина и метаболизма железа, развитие подострых и хронических активных кровотечений (эрозивно-язвенные изменения желудочно-кишечного тракта, применение антикоагулянтов и пр.), снижение эритропоэза (истощение эритропоэтической реакции при низком гемоглобине; развитие воспалительной реакции, вызванной TNF, IL-1, IL-6; повышение уровня гепсидина). При развитии анемии происходит дефицит носителя кислорода и сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. При этом хроническая анемия сама по себе является стимулом для повышения в эритроцитах уровня 2,3-дифосфоглицерофосфата и соответствующего снижения сродства гемоглобина к кислороду. Это общая реакция для всех типов анемии, в частности при почечной недостаточности, циррозе печени, железодефицитной анемии. Поэтому тканевая оксигенация на определенном этапе развития анемии может быть поддержана без существенного увеличения сердечного выброса. В случае острой кровопотери включаются физиологические компенсаторные реакции, состоящие в развитии аутодилюции, снижении артериального давления, усилении отдачи кислорода за счет снижения его сродства к гемоглобину, уменьшения вязкости крови. Снижение артериального давления при острой кровопотере приводит к эритроцитарному стазу микроциркуляторного русла, в результате чего повышается прокоагулянтная активность. Подобные нарушения могут привести к срыву компенсации и развитию ДВС-синдрома, тяжелым нарушениям органной микроциркуляции и синдрому полиорганной недостаточности.

Для терапии острого анемического синдрома используются препараты крови и/или кровезаменители (эритроцитная масса; эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами (ЭМОЛ); эритроцитная масса, обедненная

лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ); отмытые эритроциты), при гипотонии – инфузионные растворы для поддержания артериального давления. Эритроцитная масса характеризуется содержанием лейкоцитов $>2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов до 90 % и плазмы более 70 мл/л ($> 3,5$ г белка), что обуславливает высокий риск развития побочных эффектов гемотрансфузии. Для нивелирования лейкоцитарных реакций прибегают к использованию ЭМОЛ (лейкоциты $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее 15 % тромбоцитов), ЭМОЛТ (лейкоциты $< 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$), отмытых эритроцитов (лейкоциты $< 5,0 \cdot 10^8/\text{л}$; белок $< 0,5$ г/л; IgA $< 0,2$ мг/л), а также криоконсервированных эритроцитов (лейкоциты $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Показанием к проведению трансфузии эритроцитов является острая анемия вследствие массивной кровопотери (потеря не менее 25 % объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением концентрации Hb < 80 г/л, Ht < 25 % и возникновением циркуляторных нарушений (при отсутствии сердечной недостаточности, угрожающей коронарной недостаточности, церебральной патологии). Использование в клинической практике только показателя концентрации Hb в качестве порогового значения для принятия решения о проведении гемотрансфузии недопустимо. Выработка показаний для проведения гемотрансфузии должна индивидуально основываться на показателях волемического статуса, наличии признаков шока, длительности и степени выраженности анемии, а также состоянии параметров сердечно-сосудистой и дыхательных систем. Показания к трансфузии эритроцитов для пациентов с нормоволемией и без продолжающегося кровотечения должны строиться с учетом клинических признаков:

анемического синдрома (постуральная гипотензия или тахикардия, одышка и головокружение при нагрузке, апатичность или спутанность сознания);

сопутствующей патологии (цереброваскулярные заболевания, дисфункция левого желудочка, шок или снижение транспорта кислорода,

хроническая патология легких, острая дыхательная недостаточность, ишемическая болезнь сердца);

значения гематокрита менее 21% при отсутствии клинических признаков анемии и сопутствующей патологии; менее 26% при наличии клинических признаков анемии и/или сопутствующей патологии, химиотерапии, планируемой операции с ожидаемой потерей крови > 500 мл; менее 30% при наличии острого коронарного синдрома).

Согласно международным рекомендациям использование в клинической практике у пациентов в критических состояниях со стабильной гемодинамикой рестриктивной стратегии трансфузионной терапии (проведение гемотрансфузии при пороговом уровне $Hb < 70$ г/л) является более эффективным, чем либеральной стратегии (пороговый уровень $Hb < 100$ г/л как показание для трансфузии). В целом гемотрансфузия не должна рассматриваться как абсолютный метод улучшения тканевого потребления кислорода при критических состояниях. Цель гемотрансфузии - повышение концентрации Hb для улучшения доставки кислорода тканям, однако такой терапевтический метод повышает адгезию эритроцитов к эндотелию кровеносных сосудов реципиента, достоверно снижая кровоток в микроциркуляторном русле.

Острый гемолиз

Гемолитические анемии (ГА) неоднородны по своим клиническим проявлениям, которые определяются видом ГА и периодом её течения. Гемолитические анемии могут существовать в форме обострения (криза) и ремиссии. Выделяют несколько видов кризов при ГА.

Гемолитический криз является классическим проявлением обострения ГА при действии провокационных факторов, которыми часто служат инфекционные агенты, токсины или лекарственные средства. Клинически и лабораторно характеризуется анемией с соответствующими симптомами (слабость, бледность, головокружение, сонливость, тахикардия, гемодинамические нарушения и т.п.), гипербилирубинемией и желтухой,

гиперретикулоцитозом (повышение количества Rт до значительных цифр – 100-250%), может быть гепато- и спленомегалия.

Арегенераторный (апластический) криз является следствием дефекта компенсаторно-адаптационных возможностей гемопоэза и нарушения регенерации эритроидных предшественников костного мозга. Клинико-лабораторные проявления соответствуют гемолитическому кризу, но со значительным снижением количества Rт до полного их отсутствия. Часто возникает при инфекции, вызванной парвовирусом В19.

Одним из вариантов арегенераторного криза является мегалобластный криз, развитие которого обусловлено дефицитом фолиевой кислоты. Проявляется мегалобластный криз резким снижением Hб и Rт, наличием мегалоцитов в крови и мегалобластной гиперплазией эритроидного ростка костного мозга.

Секвестрационный криз развивается в результате внутрисосудистого гемолиза. Преимущественным местом разрушения Eг являются сосуды селезенки, реже – печени. В клинической картине наряду с симптомами гемолиза (желтуха, анемический синдром) появляются внезапный болевой синдром в области селезенки и печени, абдоминальные боли, тошнота, сплено-, гепатомегалия, гиповолемический шок (в результате сброса большого объема крови в селезенку). Секвестрационный криз особенно опасен в первые годы жизни, при котором большая масса крови внезапно выключается из кровообращения, «изолируется» в сосудах селезенки или печени. Остро развивается гиповолемический коллапс с резким снижением Hб в крови, а также гепато- или спленомегалия, что может быть причиной летальности. После выхода из криза формируется «функциональный аспленизм» с повышением чувствительности к таким инфекциям, как пневмококковая, менингококковая, сальмонеллезная, эшерихиозная и гемофильная. На фоне этих инфекций возможно развитие молниеносного сепсиса. В дальнейшем ткань селезенки фиброзируется, она уменьшается в размерах (аутоспленэктомия). Во всех возрастных группах при

секвестрационных кризах нередко тяжёлые инфекционные осложнения: пневмония, остеомиелит, сепсис.

Вазоокклюзионный криз часто отмечается при качественных гемоглинопатиях. Провоцирующими его факторами являются дегидратация, инфекции, переохлаждение. Клиническая картина характеризуется желтухой, анемическим и болевым синдромами. Наиболее характерен болевой синдром костно-мышечной (оссалгии, миалгии, артралгии) и абдоминальной локализации. Клинические проявления развиваются в результате окклюзии сосудов брыжейки, внутренних органов и инфаркта селезенки, печени, лимфатических узлов, мозга и др., следствием чего является дыхательная, сердечно-сосудистая недостаточность, судорожный синдром, нарушение мозгового кровообращения. В своем течении криз проходит несколько фаз: ишемическая (сильные боли в позвоночнике, крупных суставах, костях), инфарктная (боли усиливаются, лихорадка и симптомы вегетативной дисфункции), микроэмболическая (симптомы закупорки кровеносных сосудов). Исходом вазоокклюзионного криза может быть остеомиелит, асептический некроз головок костей (чаще бедренной и плечевой), инфаркты в почках, головном мозге, инсульты, поражение сетчатки глаза вплоть до слепоты, кожные язвы, миалгии, кардиомегалия, фиброз селезенки, цирроз печени и др.

Острые инициальные осложнения гемолитических кризов

При тяжелом течении ГА так же возможно развитие осложнений, не связанных с процессом гемолиза. Острые инициальные осложнения гемолитических кризов:

- острый анемический синдром вплоть до анемической комы развивается чаще всего при аутоиммунных ГА, характерными признаками являются спутанность сознания, тахикардия, интенсивная желтуха, олигурия, снижение артериального давления, коллапс;

- желчнокаменная болезнь имеет высокий риск развития при любом виде ГА за счет длительно персистирующей гипербилирубинемии, при этом

поражение печени может быть вплоть до развития билиарного цирроза, протекающего чаще всего на фоне наслоения вирусного гепатита;

- синдром ДВС как универсальное неспецифическое нарушение системы гемостаза, характеризующееся внутрисосудистым свертыванием крови и образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови, оседающих в капиллярах органов и вызывающих этим в них глубокие микроциркуляторные и дистрофические нарушения провоцируется, как правило, острым внутрисосудистым гемолизом;

- ОПН может являться следствием острого тубулярного некроза, как результата нарушения функции транспортных систем канальцев. К подобному состоянию приводит гемоглобинурия, возникающая при внутрисосудистом гемолизе. Сниженная реабсорбция компонентов первичной мочи, ведет к нарастанию их концентрации в дистальных отделах нефрона (прежде всего натрия), что наряду с нарушением функционирования противоточно-множительной системы почки, ведущей к повышению потерь воды, обуславливает активизацию тубулярно-клубочкового механизма обратной связи. Суть последнего заключается в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая должна предотвратить неконтролируемую потерю электролитов и воды за счет снижения фильтрации и увеличения реабсорбции. В физиологических условиях данный механизм является основным в поддержании водно - электролитного баланса организма и адекватной волемии. Однако в сложившейся патологической ситуации его реализация приводит к ишемическому повреждению нефрона, что в конечном итоге заканчивается развитием острой почечной недостаточности. Большим, по сравнению с Нв, повреждающим действием обладает метНв, вызывающий некроз клеток проксимального канальца. Образование метНв из Нв при кислых значениях рН мочи значительно возрастает, что объясняет положительные эффекты ее алкализации при внутрисосудистом гемолитическом кризе. Закупорка метНв просвета дистальных отделов нефрона нарушает пассаж мочи, обуславливая

повышенную реабсорбцию Hb клетками проксимальных канальцев, которая ведет к перегрузке их лизосомальной системы и, в конечном итоге, к некрозу нефроцитов. Помимо этого, препятствие току мочи обуславливает рост внутрипочечного давления, что усугубляет ишемическое повреждение нефрона.

Лечение ГА в период криза всегда проводится в специализированной или многопрофильной больничной организации и направлено, прежде всего, на купирование анемического синдрома, устранение билирубиновой интоксикации, лечение и профилактику осложнений. Для купирования острого анемического синдрома применяются ГКС средства, трансфузионная терапия и оксигенотерапия. ГКС назначаются коротким курсом парентерально. Предпочтительно использовать Солюмедрол в суточной дозе 30 мг/кг (максимально допустимая доза 2 г в сутки) в виде 30-ти минутной инфузии в течение 3-х дней или преднизолон парентерально в стартовой дозе 4-5 мг/кг в сутки в течение 5-7 дней. В случаях гемолитического криза при аутоиммунных ГА может возникнуть необходимость увеличения дозы преднизолона до 8 мг/кг в сутки с целью сдерживания процесса гемолиза. В этом случае лечение продолжают до купирования криза под контролем количества Rt в крови, после чего дозу преднизолона постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально.

Трансфузионная терапия при кризах ГА проводится исключительно по жизненным показаниям: при наличии тяжёлой анемии с нарушением гемодинамики или анемической комы. Гемотрансфузионными средами могут быть отмытые эритроциты или эритроцитарная масса 10 мл/кг в сутки. Для гемотрансфузии при аутоиммунных ГА оптимальным является использование отмытых эритроцитов по индивидуальному подбору. При этом гемотрансфузия осуществляется относительно небольшим разовым объемом на фоне глюкокортикостероидной терапии.

Оксигенотерапия проводится в обычном режиме при тяжелом гемолитическом кризе. При вазоокклюзионном и секвестрационном кризе показана гипербарическая оксигенация для повышения концентрации кислорода в крови, что способствует снижению серповидности эритроцитов.

Дезинтоксикационное лечение осуществляется применением лекарственных средств для конъюгации билирубина и инфузионных растворов. Для связывания билирубина используют лекарственные средства, индуцирующие глюкуронилтрансферазную систему печени и обладающие билирубинконъюгирующим действием: фенобарбитал 5-10 мг/кг в сутки, зиксорин 5-10 мг/кг в сутки.

Инфузионную терапию проводят с целью возмещения объема циркулирующей крови, связывания и нейтрализации токсических продуктов гемолиза, ликвидации ацидоза, нормализации сосудистого тонуса и улучшения реологических свойств крови. При высокой степени билирубиновой интоксикации показано назначение 10% раствора альбумина 10 мл/кг в сутки. Для коррекции метаболических нарушений и предупреждения образования в почечных канальцах солянокислого гематина в состав инфузионной терапии добавляют 4% раствор натрия бикарбоната внутривенно. На фоне инфузионной терапии обязателен контроль за диурезом.

Лечение осложнений, остро возникших и угрожающих жизни, при ГА зависит от их вида. Терапия вазоокклюзионного криза состоит, прежде всего, в адекватном обеспечении пациента жидкостью, обезболивании и устранения провоцирующего криз фактора. Лёгкие приступы, как правило, устраняются приёмом анальгетиков, более тяжёлые требуют госпитализации и внутривенной инфузионной терапии. Однако при длительном течении заболевания часто развивается поражение сердца, поэтому следует избегать объёмной перегрузки жидкостью. Установлено, что феномен серповидности уменьшается при гемодилюции и снижении концентрации Hb в эритроцитах. Поэтому, пациентам рекомендуется прием достаточного количества

жидкости внутрь, а при тяжелом состоянии – внутривенное введение гипотонического раствора NaCl. В борьбе с болевым синдромом обезболивание нежелательно проводить лекарственными средствами, способными усилить дисфункцию легких после тромботических осложнений. В этом случае назначают ацетомифен, но иногда приходится применять кодеин, фенотиазины и лекарственные средства на основе опиоидов. Для улучшения реологических свойств крови назначаются ноотропил, трентал или ксантины на фоне инфузионной терапии и коррекции ацидоза. Седативные средства применяются с осторожностью, поскольку при их передозировке снижается лёгочная вентиляция. В связи с этим всем пациентам с вазоокклюзионным кризом, получающим большие дозы наркотических анальгетиков, необходим мониторинг кровообращения, дыхания и насыщения Hb кислородом.

Секвестрационный криз проявляется быстрым развитием шока, поэтому необходимо немедленное восполнение объема циркулирующей крови и лечение острого анемического синдрома. Поскольку риск рецидива криза и летальность при этом осложнении высокие, после течения тяжёлых кризов нередко проводят спленэктомию. При менее тяжёлых кризах (анемия легкой степени тяжести, спленомегалия, нормальная гемодинамика) используют выжидательную тактику. Чтобы отсрочить спленэктомию, назначают постоянные переливания эритроцитов.

ОПН при внутрисосудистом гемолизе должна профилактироваться мероприятиями, суть которых сводится к адекватной гидратации пациента и алкализации мочи. Инфузионная терапия для профилактики ОПН направлена на увеличение диуреза для обеспечения механического вымывания гемоглобина и метгемоглобина из просвета канальцев. Ее проведение способствует снижению риска их обтурации, что препятствует возникновению обструктивной нефропатии с последующим ишемическим повреждением нефрона. Помимо этого, ускоренная экскреция продуктов гемолиза препятствует развитию острого тубулярного некроза за счет

снижения их реабсорбции. Общий объем инфузионной терапии должен как минимум вдвое превышать суточную физиологическую потребность в жидкости с целью повышения диуреза более 100 мл/м²/час (у детей с весом до 10 кг более 3 мл/кг/час) и составляет 3 л/м²/сут (у детей с весом до 10 кг не менее 200 мл/кг/сут). Относительная плотность конечной мочи при этом должна приближаться к плотности первичной мочи (≤ 1010 г/л), что достигается назначением осмотических (маннитол 0,5-1 г/кг/сут) и/или петлевых (лазикс 1-2 мг/кг на введение) диуретиков. Предпочтительной инфузионной средой является 0,25% NaCl и 5% глюкоза (в соотношении 1:1) с добавлением 40-60 ммоль NaHCO₃ (эквивалентно 40-60 мл 8,4% раствора NaHCO₃) для алкализации мочи с целью достижения целевых значений Ph (7,0-7,5). При прогрессировании ОПН показано проведение гемодиализа.

Успех терапии синдрома ДВС зависит от адекватного и своевременно начатого лечения криза, поскольку без активного и рано начатого этиотропного лечения невозможно рассчитывать на благоприятный исход этого патологического процесса. Основу патогенетического лечения ДВС синдрома составляет инфузионно-трансфузионная терапия, включающая заместительное лечение антикоагулянтами, восстановление нормальной регуляции процессов гемостаза и гемодинамики.

При отеке головного мозга показана дегидратационная терапия: ограничение водной нагрузки до 2/3 от возрастных потребностей, 10 % маннитол 0,5 г/кг массы тела каждые 12 часов, лазикс 1-2 мг/кг в сутки в 2-3 приема, ацетазоламид.

Развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности требует применения оксигенотерапии, кардиотрофической терапии: 10 % раствор глюкозы 10 мг/кг массы тела с инсулином (1ЕД инсулина на 50 мл раствора с панангином и кокарбоксилазой 20 мг/кг массы тела); ограничение инфузионного и питьевого режима с целью устранения гиперволемии и отеков; дезагреганты (курантил 4 - 6 мг/кг в сутки, пентоксифиллин 10-15 мг/кг в сутки), сердечные гликозиды, кардиопротекторы.

ИНИЦИАЛЬНЫЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Гиперлейкоцитоз и синдром лизиса опухоли

Гиперлейкоцитоз чаще встречается при хронических миелопролиферативных заболеваниях, но может сопровождать и острые лейкозы. Из причин, представляющих собой опасность для пациентов и связанных с гиперлейкоцитозом, следует выделить: острый синдром распада опухоли (как вследствие спонтанного распада опухолевых клеток, так и вследствие начала циторедуктивной терапии), лейкостаз в мелких сосудах и капиллярах (особенно в головном мозге и в лёгких), геморрагические осложнения. При гиперлейкоцитозе циторедуктивная терапия должна начинаться с небольших доз глюкокортикостероидов (дексаметазон, метилпреднизолон) и в дальнейшем определяться скоростью падения количества лейкоцитов, диурезом, изменениями уровня мочевины и креатинина в сыворотке. Для предупреждения угрожающего жизни лейкостаза, и с целью уменьшения общего количества клеток, должна проводиться гидратация с точным контролем диуреза и баланса (3000-5000 мл/м² в сутки). Рекомендуется ограничение трансфузий эритроцитов до разрешения ситуации гиперлейкоцитоза (концентрация Hb не должен превышать 80 г/л). Трансфузия тромбоцитов проводится только при количестве тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9$ /л. Показания для заменных трансфузий или для лейкофереза при опухолевом гиперлейкоцитозе жёстко не регламентированы и могут быть определены только индивидуально. Решающим доводом в пользу проведения лейкофереза служит не столько количество лейкоцитов, сколько конкретная клиническая ситуация. При наличии лёгочной (гипоксия!) и/или церебральной симптоматики показания для проведения лейкофереза появляются раньше. С другой стороны, при отсутствии симптоматики и быстром ответе на стероиды, пациентов даже с очень высоким уровнем лейкоцитов можно успешно лечить консервативно. При лейкоцитозе менее $500 \cdot 10^9$ /л, как правило, достаточно регулируемой циторедукции дексаметазоном. При наличии показаний, проведение заменных трансфузий крови у маленьких детей предпочтительнее лейкофереза.

Синдром острого лизиса опухоли представляет собой сложный патологический процесс, развивающийся в результате спонтанного либо

индуцированного противоопухолевым лечением разрушения большого числа быстро пролиферирующих опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток и проявляющийся гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и лактатацидозом в различных сочетаниях. Нарушения электролитного гомеостаза и быстро развивающаяся ОПН являются жизнеугрожающими состояниями, и летальность, ассоциированная с синдромом острого лизиса опухоли, варьирует от 17% до 70%. Нарушения гомеостаза при синдроме лизиса опухоли связаны с массивным высвобождением клеточного содержимого и продуктов деградации опухолевых клеток в системный кровоток. Соответственно метаболические изменения включают гиперурикемию, азотемию, гиперкалиемию, гиперфосфатемию, вторичную гипокальциемию, метаболический ацидоз (часто несоответствующий степени выраженности почечной недостаточности), ОПН (как правило, олигоанурическая форма), рисунок 1.

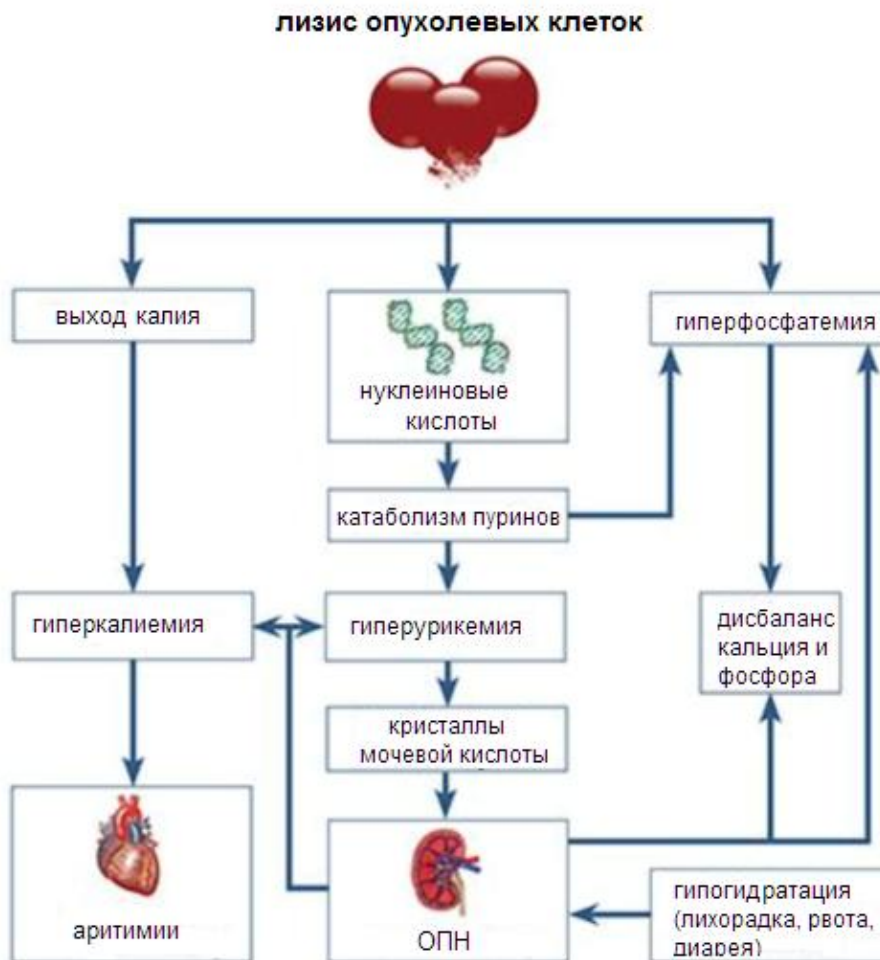


Рисунок 1 – Механизмы нарушения гомеостаза при синдроме острого лизиса опухоли

Гиперурикемия развивается вследствие поступления в кровотоки из разрушенных опухолевых клеток большого количества нуклеиновых кислот, которые распадаются до гипоксантина и ксантина, а затем с помощью ксантиноксидазы – до мочевой кислоты. При несоответствии сывороточных концентраций мочевой кислоты фильтрационным возможностям почек развивается гиперурикемия, усугубляемая лактатацидозом. Растворимость ксантина и мочевой кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой. При pH мочи ниже 5,0 мочевая кислота практически полностью переходит в нерастворимую в воде форму – моноватриевые ураты, преципитирующие в виде кристаллов в почечной паренхиме, дистальных отделах почечных канальцев, лоханках, мочеточниках. В результате формируется мочекишечная нефропатия, нарастает азотемия и прогрессирует олигоанурическая форма ОПН. Однако избыточное защелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада, поскольку при pH >7,5 может кристаллизоваться гипоксантин и выпадать в осадок фосфат кальция. Гиперкалиемия как следствие массивного цитолиза может являться причиной асистолии. Гиперфосфатемия опасна такими осложнениями как вторичная гипокальциемия и кальцификация тканей вследствие образования нерастворимых комплексов фосфата с кальцием. Повышение уровня фосфора в плазме крови вызывает компенсаторное снижение его реабсорбции в почечных канальцах и повышение его экскреции с мочой, а также уменьшение реабсорбции фосфата в кишечнике вследствие ингибирования α -гидроксилирования 25-гидроксиколекальциферола в почках и снижения синтеза кальцитриола. Результатом гиперфосфатурии являются преципитация фосфата кальция в канальцевом отделе нефрона и нефрокальциноз, усугубляющий гиперурикемическую обструкцию мочевыводящей системы. Гипокальциемия при синдроме острого лизиса опухоли развивается, как правило, в связи с гиперфосфатемией из-за образования внутрисосудистых и тканевых комплексов кальция с фосфатом. Критические состояния при

гипокальциемии связаны прежде всего с нарушениями в системе автоматизма сердечной мышцы, снижением силы сокращения миокарда, развитием желудочковых аритмий. ОПН при синдроме острого лизиса опухоли полиэтиологична. Помимо описанных выше механизмов электролитных нарушений, приводящих к обструктивному нефрокальцинозу, большое значение имеют особенности опухолевой патологии: инфильтрация почек опухолевыми клетками (в том числе при острых лейкозах, протекающих с гиперлейкоцитозом), опухолевая обструктивная нефропатия, токсическая (в т.ч. медикаментозная) нефропатия, сепсис, синдром ДВС.

Клинико-лабораторные признаки синдрома острого лизиса опухоли чаще всего развиваются через 48-72 ч. после начала лечения, однако в ряде случаев этот период сокращается до 6-10 часов. Появляются тошнота, рвота, слабость, артралгии и группа симптомов, связанная с особенностями метаболических и электролитных нарушений: со стороны сердечно-сосудистой системы – застойная сердечная недостаточность, нарушения проводимости, гипотензия, на ЭКГ – расширение комплекса QRS и удлинение интервала Q–T, остроконечные зубцы T, желудочковые аритмии, брадикардия; со стороны нервной системы – онемение, ощущение покалывания, мышечные судороги и подергивания, эпилептиформные приступы (вследствие снижения порога возбудимости и развития «церебральной тетании»), положительные симптомы Хвостека и Труссо, психотические симптомы (раздражительность, паранойи, депрессии, галлюцинаций, психоз, синдром органического поражения головного мозга), нарушения сознания вплоть до комы; со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, диарея, спастические нарушения в различных отделах кишечника; со стороны мочевыделительной системы – ОПН, лактатацидоз; со стороны органов зрения – отек диска зрительного нерва, ретробульбарный неврит.

Главным мероприятием в терапии синдрома острого лизиса опухоли является инициирование и поддержание высокого диуреза (100-250 мл/м² в

час), что служит залогом предотвращения метаболических нарушений. В случае повышения уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов, и/или креатинина до специфического лечения мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. При этом начало специфической терапии не должно откладываться более чем на 24 часа. Если (несмотря на достаточный объём инфузии, применение мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин, допамин 3 мкг/кг/мин) не удастся добиться адекватного диуреза, то показан гемодиализ. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

Для профилактики синдрома острого лизиса опухоли назначаются следующие лекарственные средства и мероприятия:

- аллопуринол 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки);
- инфузионная терапия (3000-5000 мл/м² в сутки, 5% раствор глюкозы и 0,9% раствор NaCl в соотношении 1:1), инициальная инфузия осуществляется без калия, но в дальнейшем проводится коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов; для защелачивания мочи – NaHCO₃ 60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора NaHCO₃, либо 100-120 мл 4% раствора NaHCO₃ как добавка к постоянной инфузии или 100-200 ммоль/м² в сутки параллельной инфузией), регулирование необходимого объёма NaHCO₃ соответственно pH мочи;
- лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией при недостаточном мочевыведении;
- альбумин при сопутствующей гипопроотеинемии;
- допамин 3-5 мкг/кг/мин при необходимости.
- контроль удельной плотности мочи (<1010) и баланса жидкостей (количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием), контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки;

- контроль рН мочи, рН 6,0-6,5 идеально для сохранения достаточной растворимости мочевой кислоты и ксантина, отсутствия опасности образования фосфорно-кальциевых конкрементов;

- лабораторный контроль каждые 12-24 часа (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, белок, альбумин).

При наличии гиперурикемии следует увеличить объем инфузии до 5000 мл/м² в сутки и стабилизировать рН мочи на уровне 6,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне 6,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. При наличии гиперкалиемии ($\text{K}^+ > 6$ ммоль/л) следует готовить пациента к гемодиализу, с целью выигрыша во времени для подготовки к гемодиализу как неотложное мероприятие – глюкоза 1 г/кг с инсулином 0,3 Ед/кг инфузией свыше 30 минут для перераспределения K^+ внутрь клетки (но через 2-4 часа распределение K^+ возвращается к исходному). При наличии изменений на ЭКГ применяется глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) с NaHCO_3 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно. При уровне K^+ в сыворотке крови более 7 ммоль/л срочное проведение гемодиализа и установка трансвенозного сердечного регулятора ритма при наличии технической возможности. При гиперфосфатемии ($\text{P}^+ > 1,5$ ммоль/л или 3 мг/100 мл) увеличивают объем инфузии до 5000 мл/м² в сутки и контролируют рН мочи (не более 6,0), добавляют к терапии aluminium hydroxid – 0,1 г/кг per os (для связывания фосфатов пищи). При гипокальциемии показано введение кальция только при развитии симптомов гипокальциемии - глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг внутривенно, медленно под контролем монитора (опасность брадикардии). При содержании фосфатов > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или фосфата кальция $> 6,0$ ммоль/л – срочное проведение гемодиализа. При гипомагниемии коррекция магния 0,2-0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

Компрессионные опухолевые синдромы

Компрессионный синдром развивается в результате прогрессирующего роста опухоли, сдавления здоровых тканей, зависит от локализации патологического процесса и делится на медиастинальный (сдавление верхних дыхательных путей, пищевода, верхней полой вены) и абдоминальный (синдром нижней полой вены, кишечная непроходимость). Медиастинальный компрессионный синдром может быть трех видов: смещение и сдавление органов средостения (сердца, трахеи, бронхов или пищевода), сдавление сосудов (верхней полой вены, плечевого ствола, дуги аорты, грудного лимфатического протока), нейрогенные компрессионные проявления (блуждающего нерва или его ветвей, диафрагмального нерва, симпатического ствола). При сдавлении пищевода появляется затруднение глотания, при сдавлении возвратного гортанного нерва – дисфония вплоть до афонии, поперхивание жидкой пищей, приступы сухого кашля, тошнота, рвота, брадикардия, экстрасистолия. При сдавлении или инвазии опухолью средостения пограничного симпатического ствола нередко развивается симптом Горнера, включающий миоз, птоз верхнего века, энофтальм, ангидроз и гиперемия пораженной стороны лица. Могут возникать вегетативные реакции (красные пятна на коже, чередующиеся с бледностью). Клиническое течение синдрома верхней полой вены может быть острым или медленно прогрессирующим. Жалобы крайне разнообразны: головная боль, тошнота, головокружение, изменение внешности, осиплость голоса, кашель, дисфагия, боли в грудной клетке, затрудненное дыхание, одышка, сонливость, обмороки, судороги. При физикальном обследовании выявляются расширение, набухание вен шеи, грудной стенки и верхних конечностей, отек лица, шеи или верхнего плечевого пояса, цианоз или полнокровие лица (плетора), тахипноэ.

Синдром абдоминальной компрессии проявляется абдоминальными болями, увеличением объема живота, диспепсическими расстройствами, признаками кишечной непроходимости. Синдром абдоминальной компрессии может приводить к прогрессирующей полиорганной

недостаточности, в первую очередь, сердечно-легочной и почечной. Пусковым механизмом возникновения клинических расстройств при этом следует считать сдавление окружающими тканями венозной системы брюшной полости с нарастающим стазом и депонированием венозной крови преимущественно в брыжеечных сосудах. Происходящее перераспределение объема циркулирующей крови с его уменьшением в общем сосудистом русле приводит к острой сосудистой недостаточности и выраженной гиповолемии. В свою очередь венозный стаз вызывает парез кишечника и тяжелый метеоризм. К этому быстро присоединяется уменьшение легочной вентиляции и нарастающая одышка вследствие высокого стояния диафрагмы, сдавления легочной ткани и смещения органов средостения. Одновременно отмечается олигурия, переходящая в анурию, а в терминальной стадии – мозговые нарушения вплоть до комы.

При наличии выраженной симптоматики компрессионного синдрома, кроме анализа крови, никакие другие инвазивные диагностические процедуры проводиться не должны. Если имеется большое количество жидкости в плевральной или брюшной полости, она должна быть под анестезией осторожно удалена. При этом дренаж на длительный срок оставлять не нужно. При критическом объёме жидкости в полости перикарда показано его дренирование. Жидкость, получаемая из дренажей, используется для цитологической диагностики. Во всех этих ситуациях циторедуктивная терапия стероидными гормонами начинается немедленно. Если респираторная симптоматика плохо купируется на фоне гормональной терапии, показано дополнительное введение циклофосфана $100 - 200 \text{ мг/м}^2$ в сут или цитозара в комбинации с VP-16 при T-клеточном остром лимфобластном лейкозе или лимфомах. Увеличение доз определяется клинической картиной. Инвазивная диагностика (костномозговая пункция, трепанобиопсия, люмбальная пункция, биопсия опухоли) проводится после стабилизации клинического состояния, как правило, через 1-3 дня после начала циторедуктивной терапии.

Инициальная олиго-, анурия

Инициальная олиго/анурия может быть обусловлена двумя состояниями: уратной нефропатией или обструкцией мочевыводящих путей. Дифференциальная диагностика этих состояний строится на основе УЗИ почек и мочевыводящих путей, определения уровней мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови. При уже имеющейся гиперкалиемии (калий $> 5,6$ ммоль/л) необходимо применение лактулозы или других слабительных средств (предупреждение запоров), инфузия раствора глюкозы (1 г/кг) с добавлением инсулина (0,3 Ед/кг) в течение 30 минут до гемодиализа; при изменениях на ЭКГ – медленное внутривенное введение 10% глюконата кальция 0,5-1-2 мл/кг (опасность брадикардии) и NaHCO_3 2 ммоль/кг, немедленное начало гемодиализа.

Если причиной олиго/анурии является лейкоэмическая инфильтрация почек или обструкция мочевыводящих путей, то одновременно с гемодиализом должна быть начата циторедуктивная терапия стероидными гормонами (дексаметазон или метилпреднизолон).

Если олиго/анурия связана только с уратной нефропатией без инфильтрации паренхимы почек или обструкции мочевыводящих путей, то начало циторедуктивной терапии откладывается до получения устойчивого и адекватного диуреза, снижения уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты.

Показания к гемодиализу: содержание в сыворотке крови $\text{K}^+ > 7$ ммоль/л или подъём > 6 ммоль/л, несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики; фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт $\text{Ca} \times \text{P} > 6,0$ ммоль/л; отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час; двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей.

Инициальные инфекционные осложнения

Тяжёлые инфекции в диагностический и индукционный периоды в связи с отсутствием нормального кроветворения и достаточного гранулоцитарного пула могут принимать угрожающее для жизни течение с нарастанием гипотонии, прогрессированием интоксикации и без применения экстренных адекватных мер могут привести пациента к гибели. Оценка инфекционного статуса пациента проводится по схеме:

- эпидемиологический анамнез семьи (условия проживания, санитарно-гигиенический уровень окружения, наличие хронических инфекционных заболеваний у близких родственников, перемещение пациента (поступил из дома или из других лечебных учреждений), наличие или отсутствие различных лечебно-диагностических манипуляций (катетеризация, наркоз, интубация, ИВЛ);

- тщательный осмотр кожи и слизистых, перианальной области (прежде всего, с точки зрения наличия или отсутствия очагов инфекции);

- бактериологическое исследование крови, стула, экссудатов, мазков с кожи и слизистых;

- серологические (вирусологические) исследования на Varizella-Zoster, Herpes Simplex, CMV, корь, EBV, гепатиты А, В, С, D, ВИЧ, кандиды, аспергиллы;

- анализ на С-реактивный белок и/или прокальцитонин.

При получении неблагоприятных данных эпидемиологического анамнеза, а также в случае длительной лихорадки, наличия очагов инфекции, нестабильной гемодинамики, одышки антибактериальная терапия должна начинаться немедленно и быть максимально агрессивной. Основная задача такой терапии – снижение ранней летальности путём предупреждения развития септического шока. Выбор первичной комбинации антибиотиков определяется лечащим врачом исходя из конкретной клинической картины с учётом известного мирового опыта лечения инфекций у онкогематологических пациентов. Помимо выбора первичной комбинации

антибиотиков необходимо учитывать вероятность грибковой инфицированности пациента с целью своевременного начала интенсивной противогрибковой терапии (амфотерицин В, вориконазол).

Ранним признаком развития инфекционных осложнений при онкогематологических заболеваниях (в том числе на фоне специфической терапии) является лихорадка. Лихорадкой у пациента с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов периферической крови $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) считается однократное повышение базальной температуры тела $> 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ или несколько подъемов (3-4 раза в сутки) до $38 \text{ }^\circ\text{C}$. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у пациента с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции. Диагностические мероприятия при лихорадке включают следующие обследования: осмотр места стояния катетера, оценка длительности его нахождения и его функционирования; определение содержания С-реактивного белка и/или прокальцитонина в динамике количественным методом; бактериологические исследования в динамике (культура крови с забором крови отдельно из катетера и периферической вены, мазки из ануса, носоглотки, поражений кожи, моча средней порции, копрокультура); определение антител к Herpes Simplex и цитомегаловирусу (IgM); выявление вирусов из различных мест повреждения, мочи, кала; рентгенография грудной клетки, компьютерная томография лёгких и КТ и/или МРТ исследование органов брюшной полости, головного мозга и придаточных пазух для выявления очагов инфекции; диагностическая люмбальная пункция (при необходимости). Основу терапии инфекционных осложнений в онкогематологии составляет антибактериальное лечение. Инициальные антибактериальные режимы зависят от клинических проявлений, лабораторных критериев и от возможности лечебного учреждения. Тем не

менее, существуют общие принципиальные положения. Стартовая комбинация антибактериальных лекарственных средств, как правило, состоит из сочетания: аминогликозид и азилуреидопенициллин (пиперациллин-пиприл, азлоциллин-секуропен или мезлоциллин), либо тиментин (тикарциллин с клавулоновой кислотой) и аминогликозид, либо цефтриаксон/цефтазидим (фортум)/цефоперазон и аминогликозид; возможна также монотерапия карбапенемами (тиенам, меронем) или максипимом (комбинация амоксициллин или ампициллин и гентамицин возможна лишь в редких случаях неосложнённой инфекции, протекающей без признаков выраженной интоксикации и нарушения общего состояния пациента, и при уверенности чувствительности флоры к данной комбинации; применение таких цефалоспоринов, как цефамезин и клафоран, в силу их узкого спектра действия и наличия к ним природной резистентности у синегнойной палочки, не показано). При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов, длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии, инфекционный анамнез пациента, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность, все клинические данные (поражение лёгких и/или длительно стоящий катетер, клиника энтероколита с диареей и выраженная интоксикация и/или тяжёлый мукозит с воспалительными изменениями дёсен (терапия первой линии состоит из метрагила и пиприла или тиенама), поражение слизистой полости рта и/или характерная сыпь и/или наличие друз грибков в моче и/или характерные очаги в печени и селезёнке при сонографии (добавление амфотерицина В 1-1,5 мг/кг в сутки), гипотония и нестабильная гемодинамика (комбинация фортум и амикацин (и ванкомицин) или тиенам и амикацин (и ванкомицин, метрагил). Показана адекватная инфузионная терапия с коррекцией электролитов и альбумина и заместительная терапия. Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивать через 24-36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с

интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого пациента с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении.

При подозрении или обнаружении системной грибковой инфекции следует применять внутривенную терапию Амфотерицином В в стартовой дозе 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день – в полной терапевтической дозе 1 мг/кг в день однократно. Терапия Амфотерицином В проводится длительно и через 8-10 дней возможны 1-2-х дневные интервалы (при проявлениях почечной токсичности препарата). При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). В настоящее время возможности противогрибковой терапии резко увеличились в связи с появлением новых противогрибковых лекарственных средств (вориконазол, гризеофульвин). Необходимо с осторожностью относиться к применению лекарственных средств итраконазол (и, возможно, вориконазол) на фоне терапии винкристином, поскольку их комбинация вызывает резкое усиление нейротоксичности с развитием паралитического илеуса, атонии мочевого пузыря и т.д.

При продолжительной нейтропении, появлении повторных эпизодов лихорадки и/или соответствующей симптоматике (например, при наличии глубоких язвенных поражений слизистой рта) необходимо учитывать возможность вирусной инфекции (Herpes Simplex, ветряная оспа, опоясывающий лишай). При наличии клинических проявлений назначается ацикловир 30 мг/кг в сутки в три приема внутривенно капельно за 1 час (минимальный курс 5 дней) до появления корочек на последних везикулах. В том случае, когда имеется значительное некротически-язвенное поражение слизистой полости рта и, пациент предъявляет жалобы на сильные боли во рту, отказывается из-за этого от приема пищи, необходимо обязательное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков.

При развитии симптомов пневмоцистного поражения легких (*Pneumocystis carinii*) доза котримоксазола составляет 20 мг/кг в сутки по триметоприму, вводится 2 раза в день внутривенно капельно. Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия.

При развитии мягкотканых очагов (целлюлита, особенно в перианальной области, тифлита, синуситов) в комплекс лечения следует добавить антианаэробные лекарственные средства (например, метронидазол 7,5-10 мг/кг на одно введение в 3 приема внутривенно капельно) или Тиенам.

ОСТРЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Нарушение гемостаза может проявлять себя геморрагическим синдромом, который клинически характеризуется пятью типами кровоточивости:

- петехиально-пятнистый тип характеризуется мелкими безболезненными точечными или пятнистыми геморрагиями, не напряженными и не распадающимися тканями, которые провоцируются травмированием микрососудов (трением и давлением элементами одежды, легкими ушибами и т.п.); клинически проявляется безболезненными кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки, кровотечениями из сосудов мелкого калибра (десневыми, носовыми, почечными, маточными и т.п.); этот тип кровоточивости сопровождается тромбоцитопенией и тромбоцитопатией;

- гематомный тип кровоточивости возникает при патологии коагуляционной системы крови, проявляется массивными, глубокими, напряженными и болезненными кровоизлияниями в мягкие ткани, в том числе в мышцы, подкожную и забрюшинную клетчатку, в брюшину, в суставы с их деформацией, повреждением хрящевой, костной ткани и нарушением функции; характерен для коагулопатий.

- смешанный тип кровоточивости характеризуется сочетанием признаков двух описанных выше видов геморрагического синдрома, часто встречается при вторичных геморрагических диатезах, связанных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, поражениями печени, передозировкой антикоагулянтов и фибринолитиков;

- васкулитно-пурпурный тип кровоточивости, характеризующийся геморрагиями в виде сыпи или эритем, обусловлен воспалительными изменениями в микрососудах и периваскулярной ткани (иммунные поражения сосудов, инфекции); геморрагии возникают на фоне местных экссудативно-воспалительных изменений, в связи с чем элементы сыпи возвышаются над уровнем кожи, уплотнены, нередко окружены ободком пигментированной инфильтрации, в некоторых случаях некротизируются;

- ангиоматозный тип кровоточивости возникает при сосудистых дисплазиях (телеангиоэктазии и микроангиоматозы) и отличается упорными, повторяющимися кровотечениями из дисплазированных сосудов; наиболее часты обильные носовые кровотечения.

Терапевтическая тактика при кровотечениях, обусловленных патологией гемостаза, зависит от вида, тяжести и локализации геморрагических расстройств. Общие подходы касаются разделения на системные и местные методы остановки кровотечения. При этом следует помнить, что при патологии гемостаза местные методы остановки кровотечения (тампоны, аппликации и т.п.) эффективны только в сочетании с системной гемостатической терапией. Использование при кровотечениях лекарственных средств системного воздействия на звенья гемостаза по сути своей являются специфической патогенетической терапией. Местные методы остановки кровотечения не зависят от вида патологии гемостаза и применяются при поверхностной кровоточивости.

При кровотечениях из слизистых оболочек полости рта (при прикусывании языка, прорезывании и смене зубов, после экстракции зуба), раневой поверхности (ссадины, порезы) или носовых кровотечениях необходимо придать сидячее положение пациенту и выполнить тампонаду

или аппликации с гемостатическими средствами (раствор тромбина, дицинона или 0,025 % масляного р-ра адроксона в аминокaproновой кислоте (ампулу тромбина растворяют в 50 мл 5 %-ного раствора аминокaproновой кислоты и добавляют 2 мл дицинона или адроксона). При кровотечении из передних отделов полости носа ограничиваются введением с помощью пинцета в преддверие носа марлевого тампона. При кровотечении из средних и задних отделов носа тампонируют всю полость носа марлевыми турундами шириной 1,5 см и длиной минимум 20 см. Марлевый тампон, смоченный гемостатической смесью и вазелиновым маслом, вводят в задний отдел полости носа в виде дуги большой петли (оба конца остаются снаружи) и плотно заполняют им нижний, средний и общий носовой ходы. Для местной остановки кровотечений используются гемостатические смеси или готовые местные гемостатические средства, которые подразделяются на механические, термические и химические. При патологии гемостаза наиболее эффективны химические гемостатики (табл. 3).

Таблица 3 - Лекарственные средства местного гемостатического действия

<i>Группа лекарственных средств</i>	<i>Наименование лекарственных средств</i>
Вазоконстрикторы	Адреналин, Питуитрин, Вазопрессин
Индукторы адгезии и агрегации тромбоцитов	Желатиновые губки (Спонгостан, Жельфоум) Коллагеновые пластинки (ТиссуФлайс, коллагеновая гемостатическая губка, Колапол) Препараты целлюлозы (Гемостаз, Оксицелодекс, Серджисел)
Препараты на основе естественных коагуляционных факторов	Тромбин Фибриновый клей (Тиссукол Кит, Берипласт) Комбинированные препараты (Тахокомб, Жеипластан, Берипласт) Гемостатические антимикробные повязки (Повиаргол, Сангвиритрин)
Ингибиторы фибринолиза	Поликапран, Активтекс АКФ
Комбинированные препараты	Тахокомб, Тромбокол

Геморрагический синдром при тромбоцитопениях

Тромбоцитопении – заболевания из группы геморрагических диатезов, обусловленные снижением количества тромбоцитов в периферической крови. Основные причины приобретенных тромбоцитопений:

– нарушение продукции тромбоцитов в костном мозге в результате воздействия химических веществ, медикаментов, ионизирующего облучения, как проявление заболеваний – гемобластозы, лейкемизация опухолей, апластические анемии, мегалобластные анемии, ВИЧ – инфекция и др.

– повышенное разрушение тромбоцитов в крови в результате действия антител, медикаментов, инфекционных агентов (EBV, HSV, CMV, парвовирус В19, бактерии и грибки), вакцин, вследствие укусов насекомых, гиперинсоляции, механического разрушения, гиперспленизма.

Для лечения кровотечений при иммунных тромбоцитопениях в качестве стартовой терапии используются парентерально глюкокортикостероиды в суточной дозе по преднизолону не менее 5 мг/кг. Трансфузии тромбоконцентрата не показаны из-за сенсibilизации и резкого повышения образования антитромбоцитарных антител. Терапия маточных кровотечений у девочек с иммунными тромбоцитопениями не может ограничиваться только обеспечением гемостаза, поскольку пусковым фактором является дисфункция яичников. При данной патологии лечение носит долговременный характер с целью профилактики рецидивов кровотечения и нормализации нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции. Остановка кровотечения является первым этапом этой комплексной терапии и предусматривает назначение глюкокортикостероидов парентерально и монофазных контрацептивов внутрь. Симптоматическая негормональная терапия и хирургическое лечение в данной ситуации неэффективны. Глюкокортикостероиды применяются в виде коротких 2-3-х дневных курсов. С гемостатической целью используются преднизолон 5 мг/кг в сутки, солю-медрол 30 мг/кг в сутки или дексаметазон 0,6 мг/кг в сутки в/в капельно. Гормональный гемостаз проводится монофазными комбинированными оральными контрацептивами с содержанием эстрогенов не менее 30 мкг. Длительность гормональной терапии зависит от сроков

ожидаемой ответной менструальноподобной реакции, определяемой с учетом биологического менструального ритма пациентки и общего ее состояния. В дальнейшем пациентки с иммунными тромбоцитопениями и маточным кровотечением в анамнезе наблюдаются гинекологом, который проводит длительную этапную реабилитационную терапию под динамическим контролем уровня половых гормонов в крови и поликистозных изменений в яичниках по данным УЗИ.

Терапия геморрагических осложнений, связанных с тромбоцитопенией, при гемобластозах предполагает трансфузионную терапию. Тактика трансфузии тромбомассы или тромбоконцентрата должна быть различна при тромбоцитопении без осложнений программного лечения, тромбоцитопении при наличии различных осложнений программного лечения (например, инфекционные осложнения), тромбоцитопении при необходимости выполнения различных инвазивных манипуляций (катетеризация с целью постановки центрального катетера, проведение люмбальных пункций, биопсий). В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём сепарации крови на специальных приборах сепараторах (Гемонетикс, Фрезениус). Использование для онкогематологических пациентов тромбоцитов, полученных путём плазмафереза на мешках и от нескольких доноров недопустимо, так как эффективность такой трансфузии тромбоцитов чрезвычайно мала, а риск осложнений резко возрастает.

Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении количества тромбоцитов ниже $20 \cdot 10^9/\text{л}$. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на $1,5 \text{ м}^2$ площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомассы должно содержаться $0,5-0,7 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов (расчёт верен только в случае приготовления тромбоцитов от одного донора на сепараторе). При необходимости выполнения инвазивных манипуляций трансфузия тромбоцитов проводится в случае снижения количества тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

Геморрагический синдром при коагулопатиях

Коагулопатии представляют собой геморрагические диатезы, вызванные нарушением синтеза, ингибированием или повышенным потреблением плазменных факторов свертывания крови, результатом чего является нарушение свертывания крови. В педиатрии наиболее часто встречаются коагулопатии в форме гемофилии. Гемофилия – заболевание, вызванное наследственным дефицитом плазменных факторов свертывания крови VIII, IX или XI. Главный компонент факторов VIII и IX кодируется геном, локализованным в X-хромосоме, поэтому болеют гемофилией в основном мальчики, а носителями дефектного гена являются женщины. Выделяют гемофилию А, обусловленную дефицитом FVIII, гемофилию В (болезнь Кристмаса), связанную с дефицитом FIX и гемофилию С (болезнь Розенталя), вызванную дефицитом FXI плазмы. Описаны приобретенные дефициты факторов VIII и IX при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, связанные с появлением антител к этим факторам

Лечение по факту возникновения кровотечения предполагает терапевтические подходы, которые зависят от формы и степени тяжести гемофилии, локализации геморрагического эпизода. Используются концентраты дефицитного факторов для заместительной терапии гемофилии. При возникновении на этапе профилактического введения концентрата фактора гемартроза или иного кровотечения, пациенту вводят концентрат FVIII в дозе 30–50 МЕ/кг 2 раза в сутки или F IX в дозе 50–80 МЕ/кг каждые 18 часов в течение 3–5 дней до исчезновения симптомов кровотечения.

Экстренную медицинскую помощь пациентам с гемофилией А и В осуществляют в стационарных условиях, оказывающих специализированную медицинскую помощь. При оказании стоматологической помощи пациентам с гемофилией непосредственно перед удалением зуба(ов) вводят концентрат FVIII в начальной дозе 30–40 МЕ/кг (гемофилия А) или концентрат FIX в начальной дозе 60–80 МЕ/кг (гемофилия В) однократно и продолжают введение по 20 МЕ/кг (FVIII) или 40 МЕ/кг (FIX) каждые 12 часов до эпителизации раневой поверхности (48-72 часа после удаления). При

гемофилии легкой и средней степени тяжести допустимо применение десмопрессина назального спрея: по 300 мкг интраназально (150 мкг в каждый носовой ход) за 30 минут до врачебной манипуляции или при кровотечении, повторное введение через 12 часов в течение 3 суток. Непосредственно перед удалением подлежащих возрастной смене резцов, клыков вводят концентрат FVIII в начальной дозе 15 МЕ/кг, FIX в начальной дозе 30 МЕ/кг однократно. Перед удалением моляров вводят концентрат FVIII в начальной дозе 20 МЕ/кг, FIX в начальной дозе 40 МЕ/кг. В случае кровотечения концентрат фактора вводят однократно в дозе 20 МЕ/кг. Перед удалением постоянных, не подлежащих возрастной смене моляров, концентрат FVIII вводят в начальной дозе 30 МЕ/кг, FIX в начальной дозе 60–80 МЕ/кг, затем FVIII в дозе 15–20 МЕ/кг, FIX в дозе 40 МЕ/кг до остановки кровотечения (2–3 суток).

При кровотечении из слизистой полости рта, носа концентрат FVIII вводят в дозе 20–40 МЕ/кг каждые 8–12 часов до остановки кровотечения, концентрат FIX вводят в дозе 40–60 МЕ/кг каждые 18 часов 3–5 суток.

При гемартрозе иммобилизация конечности, холод на пораженный сустав первые 2 часа. Затем назначают заместительное лечение концентратом FVIII в дозе 20–25 МЕ/кг каждые 12 часов, далее 25–30 МЕ/кг через 12 часов 5–6 дней; концентратом FIX в дозе 40–60 МЕ/кг каждые 24 часа 5–6 дней. При наличии признаков хронического гипертрофического синовита и рецидивирующих гематрозов показана синовэктомия.

При подкожных кровоизлияниях, кровоизлияниях в мягкие ткани и межмышечных гематомах, не угрожающих жизни, назначают заместительное лечение концентратом FVIII в дозе 25–30 МЕ/кг через 12 часов 5–6 дней; концентратом FIX в дозе 40–60 МЕ/кг каждые 24 часа 5–6 дней.

При гематурии заместительное лечение концентратом FVIII в дозе 40 МЕ/кг каждые 8–12 часов; концентратом FIX в дозе 40–60 МЕ/кг, затем в дозе 30–40 МЕ/кг каждые 18–24 часа до 5 суток.

При гастродуоденальном кровотечении заместительное лечение концентратом FVIII в дозе 40–50 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 2 дней,

последующие 2–3 дня в дозе 30–40 МЕ/кг каждые 12 часов, затем в дозе 20–30 МЕ/кг каждые 12 часов на протяжении 7–10 дней; концентратом FIX в дозе 60–80 МЕ/кг, затем 50 МЕ/кг каждые 18-24 часа на протяжении 2–3 суток.

При внутричерепном кровоизлиянии, ретрофарингеальной или ретроперитонеальной гематоме, переломах трубчатых костей, костей таза и обширных межмышечных гематомах заместительное лечение концентратом FVIII в дозе 40–50 МЕ/кг каждые 8–12 часов в течение 2–3 дней до купирования признаков кровотечения, далее поддерживающее лечение в дозе 20–30 МЕ/кг каждые 12 часов в течение следующих 3–5 дней; концентратом FIX в дозе 80–100 МЕ/кг до 3 суток, затем поддерживающая доза 50 МЕ/кг каждые 24 часа в течение 7-9 дней.

При переломах длинных трубчатых костей и костей таза концентрат FVIII в дозе 40–50 МЕ/кг каждые 8–12 часов в течение 5–7 дней до купирования признаков кровотечения, затем назначают поддерживающее лечение в дозе 20–30 МЕ/кг каждые 12 часов в течение последующих 5–7 дней; концентрат FIX в дозе 80–100 МЕ/кг, затем поддерживающая доза 50 МЕ/кг каждые 24 часа до 14 суток.

Для гемостатического обеспечения хирургических вмешательств концентрат FVIII вводят в дозе 40–50 МЕ/кг каждые 12 часов в течение первых 3–4 суток послеоперационного периода с последующим поддерживающим лечением в дозе 20–30 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 3–5 суток до момента снятия швов; концентрат FIX в дозе 80–100 МЕ/кг в первые сутки, затем 50 МЕ/кг каждые 24 часа до момента снятия швов.

Тактику гемостатической терапии экстренных хирургических вмешательствах при ингибиторной форме гемофилии А и В определяют с учетом тяжести кровотечения, титра ингибитора, предшествующего анамнестического ответа, предшествующего ответа на терапию гемостатическими лекарственными средствами, содержащими концентрат рекомбинантного фактора VIIa, концентрат активированных и неактивированных факторов свертывания крови (II, VII, X и IX).

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС, syndrome disseminated intravascular coagulation, DIC) – неспецифический общепатологический процесс, характеризующийся последовательными активацией и истощением системы гемостаза, полиорганной недостаточностью и тромбгеморрагическим синдромом. Синдром ДВС не является самостоятельной нозологической формой, и всегда представляет собой осложнение каких-либо патологических процессов (таб. 4).

Таблица 4 - Возможные причины синдрома ДВС

Группа патологических состояний	Виды патологических состояний
Инфекции	бактериальные (менингококк, стафилококк, пневмококк, кишечная палочка, протей, синегнойная палочка, шигелла и т.д.), вирусные (краснуха, герпес, цитомегаловирус, гепатиты), микозы (кандиды, аспергиллы), малярия
Шок	септический, геморрагический, травматический, анафилактический
Травмы, массивное повреждение тканей	обширные хирургический вмешательства, экстракорпоральное кровообращение, синдром позиционного сдавления, черепно-мозговые травмы, жировая эмболия вследствие переломов длинных трубчатых костей, травмы позвоночника, отморожения, ожоги, электротравмы и т.п.
Акушерские осложнения	преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, фетоплацентарная гемоперфузия, внутриутробная смерть плода, внематочная беременность, гепаторенальная недостаточность, пузырьный занос
Новообразования	аденокарциномы, рабдомиосаркомы, нейробластомы, лейкозы, лимфомы, гистиоцитозы и др.
Цитолиз	гемолиз внутрисосудистый (гемолитические анемии, несовместимые трансфузии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, лекарственный гемолиз, механический цитолиз), синдром лизиса опухоли

Системная сосудистая патология	обширные гемангиомы, аневризмы, коарктации аорты и других крупных сосудов, пороки сердца, протезирование сердечных клапанов и сосудов
Гипоксия и нарушение тканевой перфузии	инфаркты органов, сердечная недостаточность, пороки сердца, эмболия легочной артерии, гипотермия, гипертермия
Некротические и деструктивные процессы	панкреатиты, почечная недостаточность, острая дистрофия и цирроз печени, сахарный диабет и др.
Иммунные и иммунокомплексные болезни	гломерулонефриты, васкулиты, диффузные заболевания соединительной ткани, аллергические реакции (вакцины, укусы насекомых), трансплантация органов и тканей
Отравления	тяжелые металлы, железо, медикаменты (антибиотики, кортикостероиды, цитостатики, адреностимуляторы, пероральные контрацептивы и др.), змеиные яды, яды насекомых

ДВС как динамический патологический процесс дезорганизации системы гемостаза приводит к тяжелому повреждению органов и тканей организма в результате аномальной активации системы гемостаза, необратимого тромбообразования, последующей блокады микроциркуляторного русла, потребления факторов свертывания, дисрегуляции фибринолиза и развития кровотечения. При этом, несмотря на общность патогенеза, синдром ДВС имеет характерные черты в зависимости от основного процесса, инициировавшего его развитие, что, несомненно, должно учитываться при его лечении. Основные патофизиологические механизмы синдрома ДВС заключаются в системном поражении и неполноценности (снижение сосудистого потенциала) сосудистого эндотелия, активации свертывающей системы крови и тромбоцитов, депрессии противосвертывающей системы (дефицит антитромбина и повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена - PAI-1), активации фибринолиза и дезинтеграции его регуляторных механизмов (рисунок 2).



Рисунок 2 – Схема патогенеза синдрома ДВС

Согласно патофизиологии выделяют четыре основных варианта синдрома ДВС на основании доминирующего признака:

- гиперфибринолиз (основным клиническим проявлением является кровотечение), наблюдается у пациентов с острыми лейкозами и акушерской патологией;

- синдром полиорганной недостаточности (основное нарушение в системе гемостаза – гиперкоагуляция и гипофибринолиз), наблюдается на фоне сепсиса;

- вариант массивного кровотечения (одновременно явления гиперкоагуляции и выраженного гиперфибринолиза), характерен для хирургических вмешательств и акушерской патологии;

- асимптоматический вариант или пре-ДВС-синдром (умеренные явления гиперкоагуляции и гиперфибринолиза, практически отсутствие клинических проявлений при наличии лабораторных критериев), ассоциирован с иммунной, онкогематологической и акушерской патологией.

Вследствие своей системности, неспецифичности и стадийности течения синдром ДВС может быть систематизирован по нескольким

категориям. Классификация синдрома ДВС по причине включает две формы: первично-асептические (с деструкцией органов, тканей и клеток; неопластические) и инфекционно-септические. По характеру течения синдром ДВС классифицируется как острый (до 10 суток, обусловлен быстрым, лавинообразным поступлением в кровь активирующих субстанций), подострый (до 1 месяца) и хронический (более 1 месяца), характеризующиеся постоянным избытком тромбина в кровотоке с малой скоростью его генерации.

Клинические проявления синдрома ДВС зависят от заболевания или патологического состояния, которое послужило причиной его развития. Однако можно выделить наиболее характерные для синдрома ДВС клинические симптомы: петехиальная сыпь, спонтанно возникающие экхимозы, гематурия, гипотензия, кровотечения со слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта, кровотечения из мест венепункций и стояния катетеров, послеоперационных ран, тромбозы. Клинические проявления и лабораторные критерии синдрома ДВС формируют его стадии и отражают патофизиологическую динамику его течения (табл. 5).

Таблица 5 - Клинические и лабораторные критерии стадий синдрома ДВС

Стадия ДВС	Клинические проявления	Лабораторные проявления
I - компенсированная активация системы гемостаза	Нет симптомов	Потребления компонентов гемостаза нет. Изменены только показатели специфических лабораторных тестов (РФМК, ПДФ, D-димеры)
II - декомпенсированная активация системы гемостаза	Локальные кровотечения из ран, венепункций, слизистой ЖКТ Органная дисфункция (почки, легкие, печень)	Снижение количества тромбоцитов и уменьшение факторов коагуляции. Значительное увеличение показателей специфических лабораторных тестов (РФМК, ПДФ, D-димеры)
III – выраженная коагулопатия потребления	Генерализованные кровотечения (кожа, слизистые оболочки, раны и др.), полиорганная недостаточность	Ярко выраженная коагулопатия потребления всех компонентов системы гемостаза

Быстрое динамическое изменение клинико-лабораторной ситуации при синдроме ДВС, необходимость объективной прогностической оценки привело к созданию классификации степени тяжести коагуляционных нарушений в динамике ДВС, которая была принята организационным комитетом Международного общества по тромбозам и гемостазу в 2001 г. В основу этой классификации легла количественная оценка изменения показателей системы гемостаза, выраженная в баллах (табл. 6). Согласно данной систематизации угрозу для жизни представляют нарушения коагуляционных показателей, равные 5 и более баллам.

Таблица 6 - Степень тяжести коагуляционных нарушений при явном ДВС*

Показатель	Цифровое значение и оценка в баллах		
	> 100 0 баллов	< 100 1 балл	< 50 2 балла
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	Норма 0 баллов	\uparrow в 2 раза 2 балла	\uparrow в 3 раза 3 балла
РФМК, D-димеры	менее чем на 3 с 0 баллов	от 3 до 6 с 1 балл	более чем на 6 с 2 балла
Удлинение ПВ, с	> 1,0 г/л 0 баллов	< 1,0 г/л 1 балл	- -
Фибриноген, г/л			

*адаптировано из [13]

Для диагностики сепсис-ассоциированного синдрома ДВС предложена упрощенная балльная система Японского общества тромбозов и гемостаза (табл. 7), согласно которой диагноз ДВС-синдром правомочен при общей сумме баллов 4 и выше.

Таблица 7 - Балльная система диагностики сепсис-ассоциированного синдрома ДВС*

Показатель	Цифровое значение и оценка в баллах		
	>80 – \leq 120 1 балл	>50 – \leq 80 2 балла	\leq 50,0 3 балла
Содержание тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	\geq 20 1 балл	–	–
ПДФ, мкг/мл	\geq 1,25 – $>$ 1,67 1 балл	\geq 1,67 2 балла	–
Отношение протромбинового времени пациента к контрольному образцу	\leq 70 1 балл	–	–
Антитромбин, %			

*адаптировано из [5]

Основные принципы лечения синдрома ДВС – комплексность, патогенетичность и дифференцированный подход в зависимости от стадии процесса. Первоочередным компонентом терапии синдрома ДВС составляет лечение основного заболевания, повлекшего развитие ДВС. Формирование общих терапевтических решений все еще спорно, и на сегодняшний день терапия при синдроме ДВС должна быть индивидуализирована в зависимости от его природы. Основу патогенетического лечения ДВС синдрома составляет инфузионно-трансфузионная терапия, включающая заместительное лечение про- и антикоагулянтами, восстановление нормальной регуляции процессов гемостаза и гемодинамики (таблица 8). С этой целью используются следующие терапевтические методы:

- трансфузии тромбоцитов рекомендуется при наличии кровотечения и снижении количества тромбоцитов $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$, при высоком риске кровотечения и количестве тромбоцитов $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$;

- трансфузии СЗП (15 мл/кг в сутки) показана при кровотечении в сочетании с удлинением ПВ и/или АЧТВ более чем в 1,5 раза или снижением уровня фибриногена $< 1,5 \text{ г/л}$, а также при отсутствии кровотечения, но с аналогичными лабораторными параметрами при планировании проведения инвазивного вмешательства;

- трансфузии очищенного концентрата фибриногена или криопреципитата при кровотечении в сочетании с персистирующей тяжелой гипофибриногенемией ($< 1,5 \text{ г/л}$), не корректируемой другими способами (например, СЗП);

- трансфузии концентрата факторов протромбинового комплекса для коррекции дефицита соответствующих факторов свертывания;

- антикоагулянтная терапия при синдроме ДВС с признаками тромбоза, предпочтение отдано препаратам низкомолекулярного гепарина, при критическом состоянии пациента с ДВС-синдромом без признаков кровотечения – профилактические дозы препаратов нефракционированного или низкомолекулярного гепарина для профилактики венозной

тромбоэмболии, гепарины не рекомендуются при синдроме ДВС с вариантом массивного кровотечения;

- концентраты факторов противосвертывающей системы на сегодняшний день не имеют статистически значимых доказательств пользы их использования, тем не менее применение концентрата антитромбина, рекомбинантного человеческого тромбомодулина или активированного протеина С может рассматриваться у пациентов с ДВС;

- антифибринолитическая терапия показана при доминировании в клинической картине болезни явлений выраженной активации системы фибринолиза (например, при коагулопатии, ассоциированной с острым промиелоцитарным лейкозом), в остальных случаях у пациентов с синдромом ДВС не рекомендуется рутинное использование препаратов с антифибринолитической активностью;

- отмытые эритроциты, эритроцитарная масса, раствор альбумина, иммуноглобулин внутривенный по показаниям для замещения убыли эритроцитов и поддержания гематокрита на уровне не ниже 22 %, устранения гипопроеинемии, противошоковых мероприятий и поддержания на должном уровне ОЦК;

- восстановление периферического кровообращения (спазмолитики, α -адреноблокаторы, дезагреганты, допамин, ангиопротекторы) для устранения блокады микроциркуляторного русла, повышения резистентности капилляров, восстановления проницаемости сосудистой стенки;

- снижение эффектов провоспалительной цитокиновой активности – антиселектин для блокирования адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, а также активности коагуляции; моноклональные антитела против TNF и CD14 для снижения активации процессов коагуляции, фибринолиза и стимуляции функции эндотелиоцитов при эндотоксемии за счет ингибирования p38 митоген активированной протеинкиназы; рекомбинантный IL 10 для снижения активности прокоагуляции, индуцированной эндотоксинами.

- Таблица 8 - Общая стратегия терапии в зависимости от патофизиологического варианта синдрома ДВС

Направление терапии	Вариант ДВС-синдрома			
	Асимптоматический	Полиорганной недостаточности	Кровотечения	Массивного кровотечения
Лечение основного заболевания	+	+	+	+
Гемотрансфузии	-	-	+	+
Антикоагулянты	+	-	-	-
Синтетические ингибиторы протеаз	-	-	+	+
Природные ингибиторы протеаз	-	+	-	-
Ингибиторы фибринолиза	-	-	+	+

+ рекомендовано; - не рекомендовано

Список использованной литературы

1. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике : учебное пособие / В.С. Камышников [и др.]. – Мн. : Адукацыя і выхаванне, 2011. – 320 с.
2. Дмитриев, В.В. Практические вопросы клинической коагулологии / В.В. Дмитриев. – Минск : Белорусская наука. – 2017. – 278 с.
3. Правила назначения компонентов крови / Е.Б. Жибурт [и др.] // Украинский журнал экстремальной медицины, 2010. – № 2. – С. 17–19.
4. Цыбулькин, Э.К. Неотложная педиатрия. Алгоритмы диагностики и лечения / Э.К. Цыбулькин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с.
5. A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC / T. Iba [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2018. – Vol. 24 (3). – P. 439–445.
6. Clinical practice guidelines: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care / L.M. Napolitano [et al.] // Critical Care Medicine, 2009. – Vol. 37. – P. 3124–3157.
7. Guidelines for Best Practices for Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation (Revised April 9, 2018). – Mode of access : <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/184/pdf/184.pdf>. – Date of access : 21.06.2018.
8. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British committee for standards in haematology / M. Levi [et al.] // British J. of Haematology, 2009. – Vol. 145 (1). – P. 24–33.
9. Gupta, A. Tumor Lysis Syndrome / A. Gupta, J.A. Moore // JAMA Oncol., 2018. – Vol. 4 (6). – P. 895.
10. Pediatric Critical Care Medicine / by K.L. Meert, D.A. Notterman. – New York : Elsevier, 2017. – 238 p.
11. Performance of 5 disseminated intravascular coagulation score systems in predicting mortality in patients with severe trauma / D.H. Lee [et al.] // Medicine, 2018. – Vol. 97 (33). – e11912, 7 p. – Mode of access : <https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/08170>.
12. Thachil, J. Disseminated intravascular coagulation a practical approach / J. Thachil // Anesthesiology, 2016. – Vol. 125 (1). – P. 230–236.
13. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation / F.B. Taylor [et al.] // Thromb. Haemost., 2001. – Vol. 86. – P. 1327–1330.
14. Wilson, F.P. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances / F.P. Wilson, J.S. Berns // Adv Chronic Kidney Dis., 2014. – Vol. 1. – P. 18–26.

Учебное издание

Климкович Наталья Николаевна
Козарезова Татьяна Ивановна
Козарезов Станислав Николаевич

**НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ
В ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 18.03.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,13. Уч.- изд. л. 2,38. Тираж 100 экз. Заказ 70.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

