

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет)

Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф.Филатова

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней

Методические материалы по дисциплине:

Госпитальная педиатрия

основная профессиональная образовательная программа высшего образования -
программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.02 Педиатрия

Особенности кожи новорожденных детей

Турина Ирина Евгеньевна

к.м.н., доцент, врач-неонатолог

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней**

КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

Сеченовский Университет

Москва, Россия

1.1.Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Физиологические и патологические состояния, присущие только коже новорожденных и грудных детей, объясняются ее структурными и функциональными свойствами.



1.1.Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Такими как:

- Легкая ранимость
- хорошее кровоснабжение подкожно-жировой клетчатки (ПЖК)
- отсутствие в ПЖК соединительнотканых перемычек
- обильная сеть лимфатических сосудов в ПЖК

1.1.Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Так же для кожи новорожденных характерно:

- Гидратация рогового слоя (натуральный увлажняющий фактор, липиды кожного барьера)
- Повышенная трансэпидермальная потеря воды
- pH 7.0
- Секреция сала повышена

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Данные особенности кожи новорожденного играют существенную роль в **быстром развитии** и **распространении процесса вглубь и вширь** и **способствует распространению инфекции**

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных



РАЗЛИЧИЯ КОЖИ

Детская кожа, по сравнению со взрослой, имеет тонкий верхний слой. Папилла (маленький конусообразный выступ) с кровеносными сосудами проецируется глубже в эпидермис. Клетки детской кожи меньше и не так близко друг к другу, что делает кожу более проницаемой.

Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных.

Функции кожи

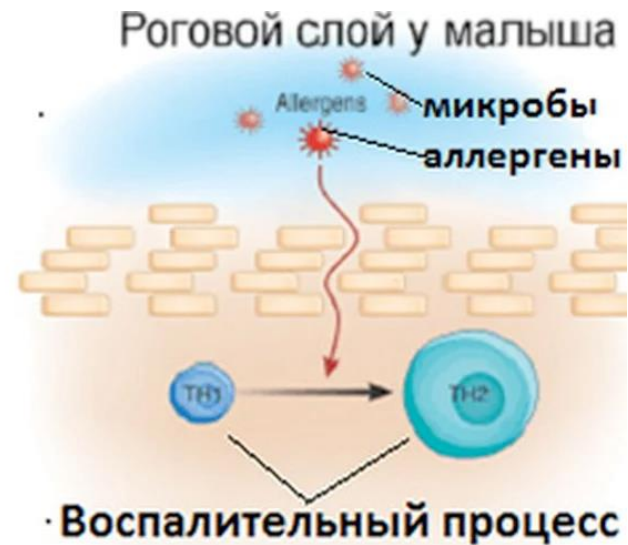
- Защитная
- Всасывающая
- Дыхательная
- Выделительная функция
- Терморегулирующая
- Синтетическая
- Осязательная

Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Главная функция кожи — **защитная** у детей **выражена слабо**, из-за недостаточной кератинизации рогового слоя и его тонкости, незрелости местного иммунитета и обильного кровоснабжения.

Эти особенности делают детскую кожу легкоранимой и склонной к воспалениям, в частности при плохом уходе, предрасполагают к генерализации инфекции.

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных



1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

- Следует учитывать, что выделительная функция кожи у детей развита плохо. Развивается только к трем годам.
- Терморегулирующая функция также развита слабо, так как не развиты потовые железы.

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Для ухода за кожей новорождённого следует применять специализированные средства, разработанные с учетом особенностей кожи ребенка.

Условно, их можно подразделить на 4 категории: **лосьон, крем, масло, защитный (барьерный крем)**

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Препарат	Цель применения
Мыло детское с нейтральным рН	Очищение, увлажнение
Детские присыпки	Защита кожи, впитывание влаги
Масла	Защита, регенерация
Крем	Защита, увлажнение, противовоспалительное действие, профилактика пеленочного дерматита
Мази	Защита, увлажнение, профилактика пеленочного дерматита

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

При использовании уходовых средств следует обращать внимание на **состав**, так как существует ряд ингредиентов детской косметики, которые относятся к **потенциально опасным и токсичным**:

- Феноксиэтанол (консервант/антисептик)
- Гидроксид натрия (корректор кислотности)
- Этиленоксид (представитель группы парабенов)
- Консерванты, лаурилсульфаты
- Ароматизаторы

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Ввиду тонкости рогового слоя и усиленного кровоснабжения дыхательная и резорбционная функции у детей раннего возраста имеют большее значение, чем у взрослых, в связи с чем следует осторожно применять лекарственные средства в мазях, кремах, пастах, так как **накопление их может вызвать неблагоприятный эффект.**

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Препарат	Токсический эффект
Анилиновые красители	Метгемоглобинемия
Детские присыпки	Рвота, диарея, судорги
Кератолитические средства	Метаболический ацидоз, судороги
Топические кортикостероиды	Атрофия кожи, гипофункция надпочечников

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Детские средства, во избежание аллергических реакций, должны **соответствовать всем требованиям**:

- Все ингредиенты разрешены к применению с 0 мес.
- Пройдены все тесты на безопасность
- Должным быть указать **ПОЛНЫЙ** состав средства на упаковке



1. Особенности кожи новорожденных детей. 2. Транзиторные состояния кожи новорожденных

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Причина возникновения

После рождения новорожденный попадает в совершенно иную окружающую среду, где значительно понижена температура по сравнению с внутриматочной, появляется гравитация, зрительные, тактильные, акустические раздражители.

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Причина возникновения

Именно в этих факторах и заключается причина появления у малышей первого месяца жизни так называемых транзиторных или переходных состояний.

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных.

Выделяют следующие транзиторные состояния кожи новорожденного ребенка:

- Физиологическое шелушение
- Эритема новорожденных
- Телеангиэктазия
- Монголоидные пятна
- Себорея новорожденных
- Угри новорожденных

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Физиологическое шелушение

- Отмечается у половины новорожденных.
- Появляется через 24-36 часов после рождения и сохраняется до 3 нед.



ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ШЕЛУШЕНИЕ



ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ШЕЛУШЕНИЕ



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Эритема

Характеризуется гиперемией кожи в следствие расширения капилляров в ответ на воздействие более низкой температуры окружающей среды, в сравнении с внутриутробной

Выделяют **общую** и **токсическую** эритему

Общая (физиологическая) эритема:

- Встречается у 50% детей
- Держится 2-3 дня
- Проходит к 5му дню

ОБЩАЯ ЭРИТЕМА



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Эритема

- **Токсическая эритема** является доброкачественным неинфекционным процессом, протекающим в период адаптации новорожденных.
- Появляется, как правило, через **48-72 часа** после рождения малыша, иногда (редко) – сразу после рождения и еще реже – на 10-14 день жизни

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Эритема

Причины возникновения токсической эритемы

- активация иммунной системы новорожденного в ответ на стресс (роды, гипоксия, охлаждение)
- воспалительный ответ на колонизацию кожи нормальной бактериальной флоры при рождении
- острая гипергическая кожная реакция, вызванная лимфоцитами матери, переданными за короткое время до или во время родов

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Эритема

Причины возникновения токсической эритемы

- аллергическая реакция организма на внешние и внутренние раздражители
- реакция механизмов адаптации кожи новорожденных по отношению к механической или тепловой стимуляции
- **Терапия не требуется**

ТОКСИЧЕСКАЯ ЭРИТЕМА



ТОКСИЧЕСКАЯ ЭРИТЕМА



ТОКСИЧЕСКАЯ ЭРИТЕМА



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Телеангиэктазии.

- Густо расположенные расширенные капилляры кожи в виде пятен, расположенные чаще в зоне внутриутробного предлежания головки

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Телеангиэктазии.

- При надавливании пальцем краснота исчезает, но затем появляется вновь, усиливается при плаче
- Лечение не требуется. Пятна исчезают самопроизвольно в течение 1—1,5 лет жизни
- При пятнах на лице или другой локализации, беспокоящих родителей, стандартом лечения является лазеротерапия.

ТЕЛЕАНГИОЭКТАЗИИ



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Монголоидные пятна

- Встречаются только у представителей монголоидной расы и детей со смуглой кожей.
- Типичное расположение: кожа пояснично-крестцовой области, ягодицы, область лопаток.
- Вероятной причиной является незавершенная миграция меланоцитов в эпидермис из нервного гребня.
- Исчезают самопроизвольно к 5-6 годам.

МОНГОЛОИДНОЕ ПЯТНО



Монголоидное пятно



ВИТИЛИГО

Витилиго – это заболевание, сопровождающееся потерей меланоцитов кожей и формированием очагов депигментации кожи разного размера. **Причина заболевания неизвестна**, но вероятно участие генетических и иммунных механизмов.

Витилиго может быть **семейным** (с аутосомно-доминантным) наследованием, неполной пенетрантностью гена и вариабельной экспрессией) или **приобретенным**.

ВИТИЛИГО

Депигментированные участки кожи обычно заметны при осмотре.

Незначительные гипопигментированные или депигментированные очаги осматривают под **лампой Вуда**, под которой видно депигментированную кожу белого цвета с меловым оттенком.

Лечение:

- Защита пораженных участков кожи от света
- Наружно глюкокортикостероиды
- Наружно ингибиторы кальциневрина при поражении кожи лица или паховой области
- Фототерапия узкополосным УФ-В (UVB) или псорален (в РФ не зарегистрирован) + УФ-А (PUVA) терапия













САЛЬНЫЕ КИСТЫ (MILIA) И РАСШИРЕННЫЕ ПОРЫ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

- Милиумы представляют собой милиарные папулы 1-2 мм в диаметре, которые являются ретенционными кистами, заполненные кератином и салом
- Наблюдаются у 50% младенцев



САЛЬНЫЕ КИСТЫ (MILIA) И РАСШИРЕННЫЕ ПОРЫ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Наиболее характерная локализация: кончик носа, крылья носа, периорбитальная область.

Ретенционные кисты сальных желез обычно самостоятельно разрешаются по окончании периода новорожденности.

Лечение не требуется.



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Себорея новорожденных.

- Себорейный дерматит новорожденного представляет собой состояние, **причиной** которого является **повышенное образование кожного сала**.
- В связи с этим себорейный дерматит проявляется на тех участках кожи, где имеется большое скопление сальных желез – **в области лба, на темечке, в височных областях, за ушками, в области бровей**.

СЕБОРЕЯ НОВОРОЖДЁННЫХ



Физиологическая себорея

- Милиа
- Гнейс



Воспаление сальных желез

- Маласцеzia-фолликулит,
- Младенческие акне
- Себорейный дерматит

СЕБОРЕЯ НОВОРОЖДЁННЫХ

- **Физиологическая себорея** сохраняется в течении первых **3-6 месяцев**.
- К годовалому возрасту отмечается резкое снижение секреции сальных желез, которое впоследствии усиливается только в подростковом возрасте.
- Гиперплазия и гипертрофия сальных желез, стимулируется циркулирующими в крови андрогенами, переданными трансплацентарно.

ГНЕЙС, ИЛИ КОЛЫБЕЛЬНЫЙ ЧЕПЧИК

Встречается более чем у половины новорожденных и грудных детей

Чаще всего вызывается грибом рода *Malassezia*.

Характеризуется многослойными жирными чешуйками или чешуйко-корками, желтого цвета, расположенными на волосистой части головы (особенно в теменной области).



СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ



Высыпания локализуются на волосистой части головы, на бровях, в области носогубных складок и интертригинозных участках (подмышечных, бедренных складках).



СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ



СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ



СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ. ТЕРАПИЯ

Для терапии элементов себорейного дерматита при появлении выраженного зуда, эритематозных элементов и корочек в области головы, на лице и области бровей , для терапии применяют:

- комбинированные мази **«Пимафукорт»**.
- также может применяться крем **«Скинкап»** или **«Циновит»**

ГНЕЙС





ГНЕЙС. ТЕРАПИЯ

Проявления гнейса могут в **норме** сохраняться у детей до **2-2,5 лет**.

Терапия симптоматическая:

- Шампунь **Mustella** или **Скинкап**, **Цинакап** (крем аэрозоль).
- Масло **Lipikar** для мягкого снятия чешуек.
- **Клотримазол** при осложненных инфицированных формах.
- **Принудительное счесывание чешуек** гнейса является **нежелательным действием**, так как вместе с элементами гнейса уходят волосяные фолликулы.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ

- Характеризуется множественными мономорфной пустулезной сыпью, располагающейся преимущественно на лбу, щеках, подбородке
- **Комедоны отсутствуют.**
- Мелкие фолликулярные пустулы располагаются сгруппированно, заполнены мутным содержимым.
- Длительность заболевания - 2-3 недели.
- **Прогноз хороший.**



MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ

- Колонизация кожи ребенка грибами рода **malassezia** **начинается сразу после рождения** и далее их популяция медленно возрастает к 6-12 мес, затем стабилизируется.
- Виды **malassezia** ассоциируют с различными кожными заболеваниями такими как **фолликулит, себорейный и атопический дерматит, псориаз**.
- **«Акне новорожденных»** в ряде случаев связывают с проявлением активности грибов данного рода на коже новорождённого.

MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ

Состояние, сходное с
неонатальными акне
Выраженная колонизация кожи
грибами рода *Malassezia*
Развивается в первые дни
после рождения у 10-20%
детей.



НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ (MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ)



НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ (MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ)



1.2. НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ (MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ)



НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ (MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ)

Специальной терапии не требует!!

При большом количестве элементов,
сопровождающихся признаками воспаления можно
**использовать комбинацию препаратов Неотанин
(лосьон) + крем клотримазол**



ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

«Пеленочный дерматит» - сборное понятие, включающее в себя разнообразные воспалительные поражения кожи аногенитальной области, развивающиеся вследствие окклюзии кожи подгузниками и воздействия сочетанных неблагоприятных физических, химических и биологических факторов.

Каждый грудной ребенок сталкивается с этой проблемой!

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

Кожа – это не только самый большой орган тела, но и исполнитель огромного количества функций:

- Иммунной
- Терморегуляторной
- Барьерной
- Эндокринной
- Дыхательной
- Витаминосинтезирующей
- Выделительной
- Сенсорной

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

Пеленочный дерматит – причина 20% от всех обращений к врачу поводу кожных заболеваний у детей.

В патогенезе заболевания главную роль играют **трение** и **неправильный уход**.

Эксперты Европейского общества педиатрической дерматологии еще в 2001 году предложили эффективный профилактический алгоритм **«А-Е стандарт»**

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

«А-Е стандарт»

- **A (air)** – аэрация, применение воздушных ванн.
- **B (barrier)** – сохранение барьерных свойств эпидермиса: ограничить использование спиртосодержащих и подсушивающих гигиенических средств.
- **C (cleaning)** – очищение: при каждой смене подгузника очищать кожу с применением гигиенических средств, адаптированных для новорожденных.
- **D (diaper)** – пеленка: своевременно менять подгузник, отдавать предпочтение современным моделям, которые пропускают воздух.
- **E (education)** – обучение родителей правилам ухода за кожей младенца

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

!!!

Тщательное выполнение рекомендаций по уходу за кожей ребенка в сочетании с использованием качественных одноразовых подгузников позволяет сберечь кожу **даже в очень тяжелых случаях** (в том числе у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ)

ПЕРИАНАЛЬНЫЙ И АММИАЧНЫЙ ДЕРМАТИТ



ПЕРИАНАЛЬНЫЙ ДЕРМАТИТ



Контактный дерматит

Несоблюдение правил ухода за детьми, применение очищающих и дезинфицирующих средств в завышенных «взрослых» концентрациях зачастую приводит к развитию дерматитов и ожогов.



КОНТАКТНО- АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ



КАНДИДОЗ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ



Буллезное импетиго



ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ. ТЕРАПИЯ

- При легких формах – крем содержащий цинк «Судокрем», цинковая мазь.
- При осложненных инфицированных формах комбинированный крем «Пимафукорт».



1. Особенности кожи новорожденных детей. 3. Неинфекционные новообразования кожи

1. Особенности кожи новорожденных детей. 3. Неинфекционные новообразования кожи

Невус (пигментное пятно, пигментный невус, меланоцитарный невус) – доброкачественное новообразование, которое в большинстве случаев является врожденным пороком развития кожи.

Родинка и невус – также идентичные понятия (происходит от латинского слова *naevus* – "родинка").

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

Врожденные невусы выявляются у 1-2% новорожденных уже при рождении.

Невусы, не отмечавшиеся при рождении, но гистологически идентичные врожденным невусам, могут появиться в первые два года жизни ребенка и называются поздними врожденными невусами

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

Этиология врожденных невусов до конца неизвестна.

Врожденные невусы являются результатом пролиферации доброкачественных меланоцитов дермы и/или эпидермиса.

По своему размеру врожденные невусы делятся на

- Малые невусы с максимальным размером менее 1,5 см.
- Средние невусы с максимальным размером 1,5-19,9 см.
- Крупные или гигантские невусы с максимальным размером более 20 см.

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

- Клинически невусы имеют различные оттенки, включая светло-коричневый, коричневый, черный и красный в пределах одного очага; цвет со временем обычно не изменяется.
- Имеют неправильные очертания очага (представлено на всех рисунках).
- Со временем невусы могут выступать над поверхностью кожи.
- Врожденные невусы встречаются на любом участке тела.

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



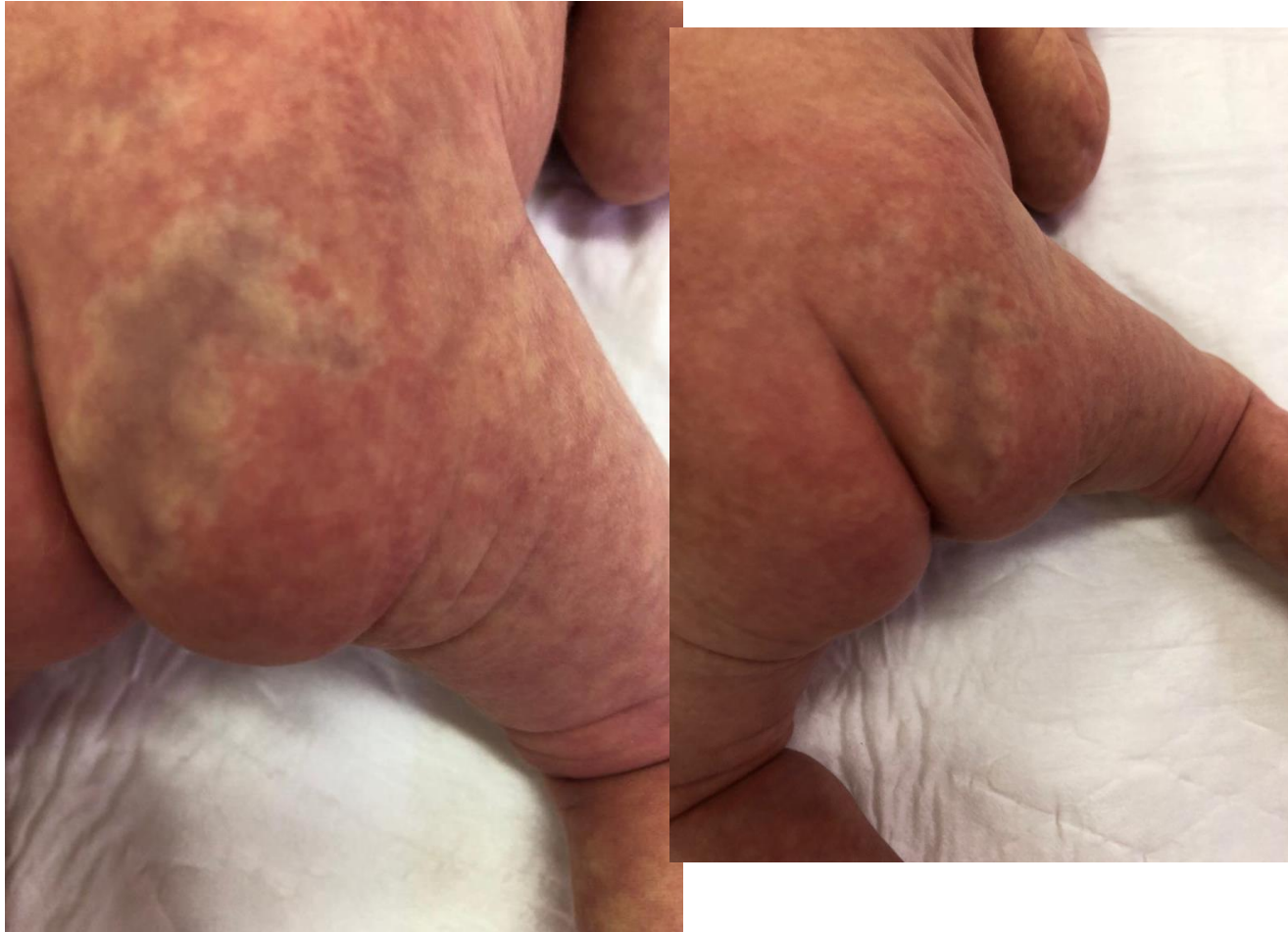
1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

Невус анемичный (*nevus anemicus*) - врожденный порок, проявляющийся изолированным гипопигментным пятном и/или пятнами, вследствие гиперчувствительности кожных кровеносных сосудов к катехоламинам.

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Анемичный невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

- **Гигантский пигментный невус** — это врожденное доброкачественное новообразование кожи, представляющее собой пигментное пятно больших размеров (**более 20см**), иногда занимающее значительную часть конечности или туловища.
- Благодаря характерному внешнему виду диагностика такого невуса не представляет никакой сложности. Гигантский пигментный невус относится к **меланомоопасным невусам**, поэтому желательно его удаление.

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус Ядассона

- Патологическое новообразование, которое называется невос сальных желез Ядассона, является врожденным заболеванием.
- Обнаруживается у ребенка сразу после рождения или немного позже.



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус Ядассона

- Точные причины, провоцирующие возникновение патологии, неизвестны. Большинство ученых склоняется к теории, что гиперплазия сальных желез — один из главных факторов.

Риск осложнений:

- По статистическим данным, в 24% случаев себорейный невус перерождается в базальноклеточный рак. Реже развиваются доброкачественные образования — эпителиальная аденома.



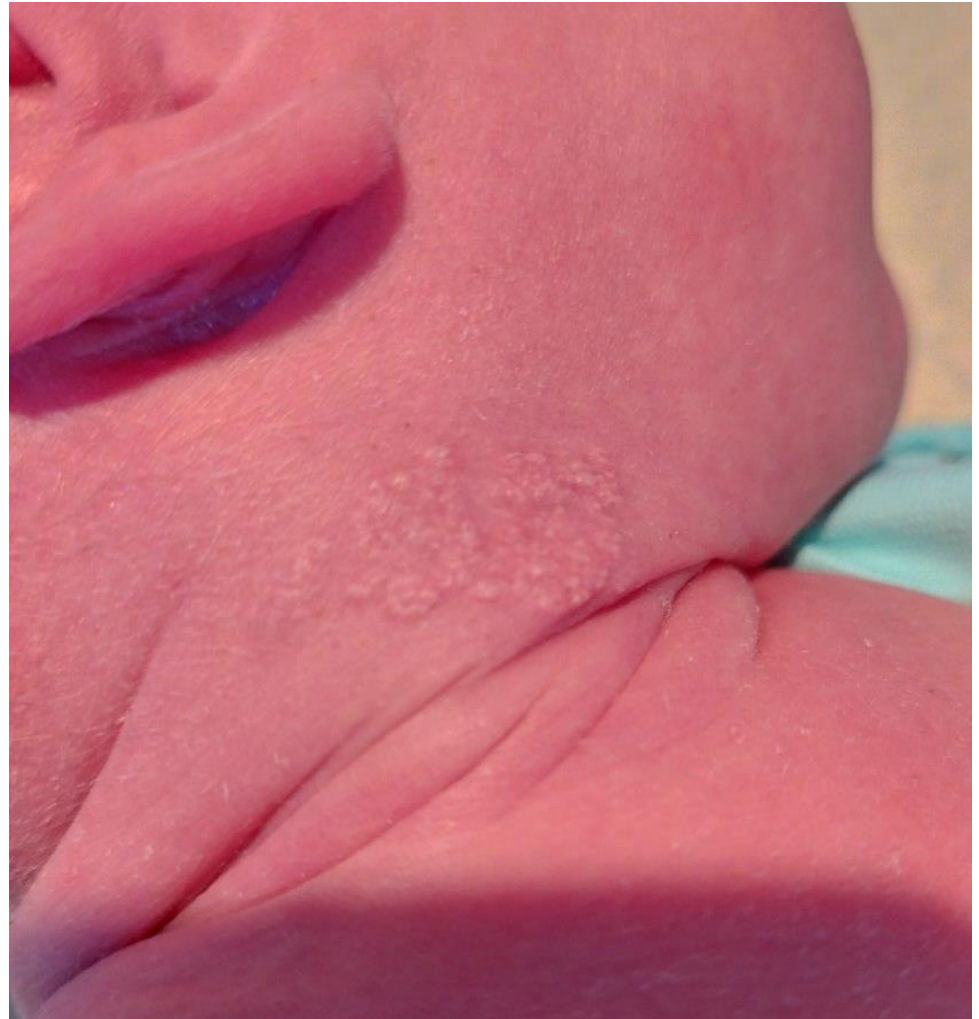
1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус Ядассона

Лечение:

- Наиболее эффективный метод удаления — хирургический.
- Любые другие виды удалений (лазерное, криодеструкция, электрокаутеризация) не исключают повторный рост сального невуca.
- Иссечение образования производят по тонкой полосе со здоровой кожей.



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус Ядассона



1.3. Неинфекционные новообразования кожи.

Гемангиома

ГЕМАНГИОМА — самая частая опухоль кожи и мягких тканей. Являются истинными сосудистыми невусами (naevi vascularis).

Различают:

**Врожденная гемангиомы – быстро
инволютирующие и неинволютирующие
гемангиомы.**

ГЕМАНГИОМА

Младенческие гемангиомы могут быть классифицированы в зависимости от формы и расположения на коже на:

- Поверхностные / глубокие / смешанные
- Ретикуляные / абортивные / минимальные
- Простые или капиллярные (плоские) /туберозно-кавернозные

ГЕМАНГИОМА

- Наиболее часто встречающийся тип – поверхностные гемангиомы 50-60%
- Гемангиомы смешанного типа возникают в 25-30% случаев
- Глубокие гемангиомы встречаются в 15% случаев

ГЕМАНГИОМА



ДО



ПОСЛЕ

ГЕМАНГИОМА



ГЕМАНГИОМА



ДО

ПОСЛЕ



ГЕМАНГИОМА



ДО



ПОСЛЕ

ГЕМАНГИОМА

Туберозно-кавернозная гемангиома — следствие множественной гиперплазии сосудов, образующих полости, наполненные венозной кровью, а потому цвет их синюшно-буроватый.

При надавливании пальцем гемангиомы не изменяют цвета, при крике кавернозные гемангиомы могут увеличиваться в размерах.

ГЕМАНГИОМА



ГЕМАНГИОМА



ГЕМАНГИОМА



ГЕМАНГИОМА



ГЕМАНГИОМА



ГЕМАНГИОМА

- Младенческие гемангиомы (врожденные) развиваются этапно и характеризуются ранней пролиферацией, более медленной поздней пролиферацией, фазой плато и, наконец, постепенной инволюцией.
- Младенческие гемангиомы присутствуют уже при рождении.

ГЕМАНГИОМА

- Уже при **первом осмотре**, когда диагностирована гемангиома, **необходимо измерить ее и описать**.
- Гемангиома может самостоятельно подвергнуться обратному развитию.
- Больного гемангиомой **наблюдают педиатр и детский хирург**.
- Один из вариантов лечения — лазеротерапия.

ГЕМАНГИОМА

Инфантильные гемангиомы (ИГ) – появляется в течение нескольких недель после рождения или имеют крайне малые размер при рождении, привлекают внимание к концу первого месяца жизни, далее быстро увеличиваются в течение 6 мес, далее подвергаются инволюции.

Примерно 60% инфантильных гемангиомы формируются на голове и шее.

В ряде случаев из за большого размера или места расположения могут представлять угрозу жизни или здоровью ребенка (нарушают сосание, дыхание, часто травмируются и сопровождаются кровоточивостью).

ГЕМАНГИОМА

- Только 50% ИГ исчезают бесследно.
- Крупные поражения лица, губ и носа могут не регрессировать полностью, либо оставлять после себя рубцовые мальформации.
- **Очень часто наружные проявления сочетаются с внутренними.**

ГЕМАНГИОМА

Методом выбора для лечения ИГ являются препараты **В-блокаторы** (пропранолол, атеналол) в сочетании с **хирургической коррекцией**.

Врачи отделения для детей с сосудистыми заболеваниями на базе ДГКБ св. Владимира оказывают помощь пациентам с данными проблемами.

+7(499) 748 0483

plan18@dgkb-sv.ru

ГЕМАНГИОМА

Существует 5 основных показаний к раннему лечению или проведению дальнейшей оценки МГ:

1. Жизнеугрожающие осложнения;
2. Нарушение функции или риск его развития
3. Изъязвление или риск изъязвления;
4. Риск развития значимых ассоциированных структурных аномалий-
5. Риск развития постоянных рубцов или анатомических дефектов.

ГЕМАНГИОМА

. Резюме данных по сравнительной эффективности различных методов лечения МГ, приведенных в обзоре ANRQ

Лекарственный препарат	Средняя оценка ожидаемой (редукции гемангиом, %	95% байесовский доверительный интервал, %
Пропранолол	95	88-99
Местная терапия тимололом	62	39-83
Внутриочаговые инъекции триамцинолона	58	21-93
Пероральные стероиды	43	21-66
Контрольная группа	6	1-11

ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

- С 3х недельного возраста ребенка отмечался стремительный рост образования на лице.



ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В возрасте 2х месяцев
поступила в отделение с
жалобами на выраженное
беспокойство и
агрессивный рост
гемангиомы в области
переносицы, верхней губы,
спинка носа с
изъязвлением.



ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

- Решением междисциплинарного консилиума после проведенного полного обследования назначен курс терапии **В-адреноблокаторами per os.**
- **В течение первого месяца произошло значительное улучшение и заживление изъязвлений.**

ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

- Далее к терапии добавлены сеансы лазерной коррекции.
- В течение последующих 1,5 лет проведено 7 этапов лазерного воздействия с интервалом 2-2,5 мес.
- **К настоящему времени лечение завершено, ребенок здоров.**

ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Это группа наследственных заболеваний, характеризующихся образованием интрадермальных или субдермальных пузырей на коже и слизистых в месте давления или минимальной травмы, при нагревании или спонтанно.

Заболевание редкое и встречается с частотой **1 : 50 000**. Описано около 20 клинических вариантов буллезного эпидермолиза.

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Для периода новорожденности характерно четыре основные формы.

По типу наследования различают:

- аутосомно-доминантный тип с легким течением (простые и гиперпластические формы)
- аутосомно-рецессивный тип (дистрофический полидиспластический буллезный эпидермолиз и летальная форма буллезного эпидермолиза).

ВРОЖДЕННЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ЭПИДЕРМОЛИЗЫ

- Последние две формы протекают тяжело, прогноз неблагоприятный
- Смерть наступает в результате присоединения вторичной инфекции, с развитием септических состояний

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Дифференциальный диагноз проводят с:

- врожденным сифилисом
- буллезной ихтиозиформной эритродермией
- пиококковым пемфигоидом
- синдромом Лайелла
- эксфолиативным дерматитом Риттера

В сомнительных случаях прибегают к гистологическому изучению пораженных участков кожи.

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Специфической терапии нет. Показано:

1. Витамин Е внутримышечно.
2. Глюкокортикоиды назначают лишь при рецессивной дистрофической форме для уменьшения выраженности рубцового процесса, в частности в пищеводе. При тенденции к образованию рубцов применяют глюкокортикоидные мази.
3. Уход с целью предупреждения травматизации, переохлаждения или перегревания кожи.
4. Профилактика инфицирования.

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



ИХТИОЗ (РЫБА)

Группа заболеваний, связанная с нарушением кератинизации.

Клинические проявления: выраженный гиперкератоз, сухая шелушащаяся кожа.

Ихтиоз является врожденной патологией

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Вульгарный ихтиоз
- Рецессивный Х-сцепленный ихтиоз
- Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз
- Эпидермолитический гиперкератоз

ИХТИОЗ



ИХТИОЗ

ВРОЖДЕННЫЙ ИХТИОЗ — термин, объединяющий по крайней мере четыре заболевания:

- сцепленный с X-хромосомой ихтиоз
- небуллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию Брока
- буллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию
- тяжелый врожденный ихтиоз типа плода Арлекина

Путь наследования — аутосомно-рецессивный.

ИХТИОЗ

Патогенез заболеваний не изучен, обнаружены иммунопатологические состояния, связанные с нарушениями в Т-клеточной системе, дефицит жирорастворимых витаминов группы А и Е.

Нередко отмечаются и пороки развития внутренних органов.

Смерть наступает в течение первых недель жизни из-за наложения вторичной инфекции, с развитием септических состояний.

ИХТИОЗ

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока — генерализованное покраснение (эритродермия) кожных покровов с рождения или в первые сутки жизни.

Эритема наиболее выражена в складках, на ладонях, подошвах, лице.

Сначала поверхность кожи гладкая и блестящая, но далее в складках появляется шелушение, роговые крупные толстые чешуйки, развивается гиперкератоз.

НЕБУЛЛЕЗНАЯ ВРОЖДЕННАЯ ИХТИОЗИФОРМНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ БРОКА



ИХТИОЗ

- Лицо новорожденного принимает маскообразный вид, возникают и прогрессируют эктропион, деформация ушных раковин.
- Движения ребенка затруднены.
- Течение болезни варьирует от достаточно легко протекающих форм, излечивающихся на фоне рано начатой преднизолонотерапии, до упорно рецидивирующих с последующим дефектом психомоторного развития.

ИХТИОЗ

- Буллезная ихтиозиформная эритродермия — эритродермия, особенно в области складок кожи, где почти одновременно появляются пузыри и крупнопластинчатое отслоение эпидермиса; гиперкератоз ладоней и стоп.
- Появляется в первые дни жизни. Волосы и ногти не поражаются.
- При тяжелой форме имеет место **тотальное расположение пузырей**. Положительный симптом Никольского.

ИХТИОЗ

Фетальный ихтиоз типа коллоидного ребенка (коллоидный плод) — протекает несколько менее тяжело.

При рождении младенец покрыт как бы целлофановой блестящей сероватой (позднее желтоватой) пленкой, что приводит к деформации ушных раковин и пальцев. Некоторые участки тела иногда остаются свободными.

ИХТИОЗ



ИХТИОЗ



ИХТИОЗ



ИХТИОЗ



ИХТИОЗ



ИХТИОЗ



ИХТИОЗ. ЛЕЧЕНИЕ

1. Гормонотерапия преднизолоном
2. Иммуноterapia, показано профилактическое введение иммуноглобулина внутривенно
3. Витамины группы А и Е
4. Кератолитические и смягчающие кожу средства

ИХТИОЗ

Прогноз зависит от тяжести болезни и срока начала терапии.

В тяжелых случаях прогноз неблагоприятный, летальность определяется наличием пороков развития и присоединением вторичной инфекции с развитием септических состояний.

В среднетяжелых и легких случаях при рано начатой терапии возможен благоприятный исход.

ИХТИОЗ



ИХТИОЗ



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА

СИНДРОМ НЕДЕРЖАНИЯ ПИГМЕНТА или синдром Блоха-Сульцбергера- генодерматоз – наследственное поражение кожи с генерализованной экто – и мезодермальной дисплазией. Базальные клетки эпидермиса не способны удерживать пигмент (меланин), в результате он скапливается (выпадает) в меланофорах дермы и межклеточных пространствах. Описан в 1906 г. A.Garrod, систематизирован в 1926г. B.Bloch, в 1927 M.Sulzberger.

Болеют только девочки 6: 210 (частота 1: 75.000).

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП ПЕРЕДАЧИ. СВЯЗАН С ГЕНОМ В X хромосоме. Ген летален для мужских особей.

4 стадии развития:

1. Эритематозно –везикулезная: пятна, волдыри, везикулы, пузыри, пустулы, располагающиеся линейно
2. Гипертрофическая- на инфильтрированном основании – лихеноидные, бородавчатые, гиперкератотические папулы и бляшки, симметрично, линейно.
3. Пигментная - пятна коричневатого-желтоватого цвета – «брызги грязи», «отлива волн».
4. Атрофия и депигментация.

СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР. АНАМНЕЗ ЖИЗНИ:

- Ребенок от молодых здоровых родителей, от 2 беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в 1 тр., гайморита во 2 тр., в 3 тр. - контакт с ротавирусной инфекцией;
- от 2 самопроизвольных родов на 41 неделе (1 – 2012г, девочка здорова).
- Мальчик закричал сразу, вес 3140г, рост 52см, оценка по Апгар 8/9.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

При рождении отмечались папулы и везикулы с серозным содержимом распространенные по всему телу .

Заподозрена врожденная герпетическая инфекция, кожная форма. Элементы обработаны фукарцином. По другим органам и системам отклонений не выявлено.

На 2-4 с/ж кожные покровы стали субиктеричными, увеличилось количество элементов, высыпания по типу ложного полиморфизма по ходу нервных окончаний, линейные.

На 6 с/ж из роддома переведен в инфекционное отделение новорожденных.

ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ:

- на лице, ушных раковинах, волосистой части головы и конечностях множественные папулезные высыпания со склонностью к слиянию, различных размеров, линейной формы, разной степени разрешения.
- ОАК: эр 5.8, ЛЦ 11.8, Э 9.



папулезные
высыпания



ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ И ОБСЛЕДОВАНИЕ:

- На 7 с/ж появились участки депигментации на конечностях и ушных раковинах.
- В б/х крови – АЛТ 59 ед/л, АСТ 101 ед/л, ГГТ 101 ед/л
- На 8 с/ж ребенок осмотрен офтальмологом: ДЗН бледно-розовый, с сероватым оттенком, границы четкие, расширена экскавация ДЗН 0.7, вены расширены, артерии сужены
- осмотр дерматолога: СБС, буллезная стадия.

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ И ОБСЛЕДОВАНИЕ:

На 16 с/ж проконсультирован генетиком: Элементы на коже напоминают морфологию элементов при СБС. Дерматоглифика редкая (8 пробандов мужского пола со сходной формулой пальцев). Показана ДНК верификация.

На 21 с/ж мальчик проконсультирован иммунологом: данных за ПИД нет, показано генетическое обследование;

На основании ДНК-анализа: клон клеток с протяженной делецией exon 4-10del в гене NEMO. Кариотипирование: 46, XY, верифицирован диагноз:

**Синдром Блоха-Сульцбергера. Мокнутие пупка.
Неонатальный холестаз.**

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ:



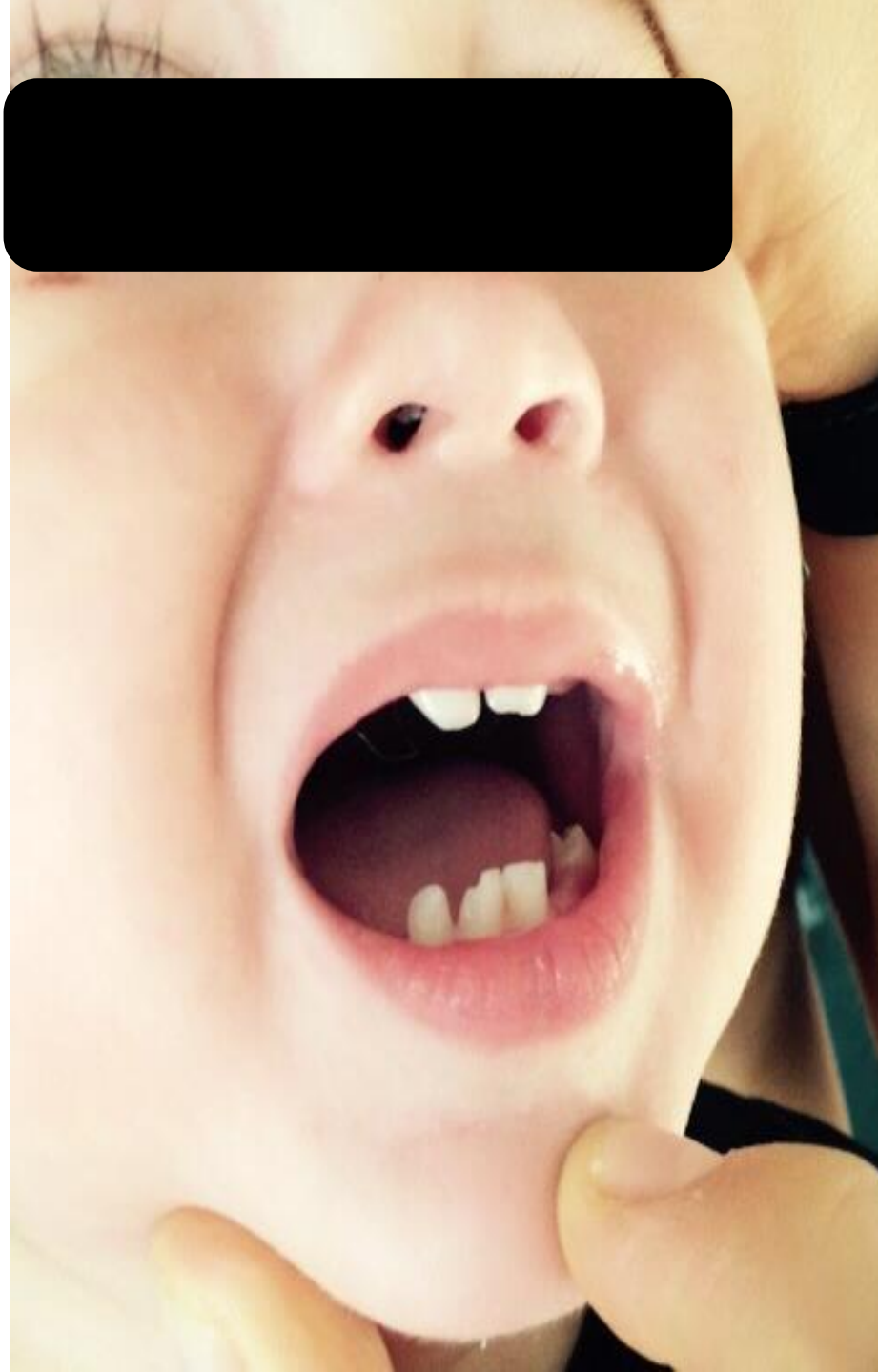
К 3 месяцам все кожные проявления редуцировали, но в 6м появились новые элементы на ногах, в 1г также были подсыпания на фоне энтеровирусной инфекции. При осмотре в возрасте 1г4мес состояние кожных покровов характеризуется как «брызги грязи» или «следы отлива волн» – 3 стадия развития синдрома (гиперпигментация).

Консультация офтальмолога в 1г: OU – кератопатия, OU – простой гиперметропический астигматизм.



«брызги грязи» или «следы отлива
волн»

Первые зубы появились в 6м (71,81), далее в 9м – 51,61, в 1г1м – 82, в 1г3м – 74. 81 имеет «сколотый» характер, а 82 и 51 – конусовидные.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

- По данным проведенного обследования выявлены клинические и лабораторные проявления, характерные для **синдрома Блоха-Сульцбергера**:

кожные проявления, поражения глаз, эозинофилия крови, изменение сроков и порядка прорезывания зубов, а также типичная «сколотая» и конусовидная форма зубов.

- Описанный случай представляет особый интерес, поскольку **пациент - мальчик** (обычно погибают внутриутробно).
- Прогноз для жизни благоприятный.

ПОДКОЖНЫЙ АДИПОНЕКРОЗ У НОВОРОЖДЕННОГО

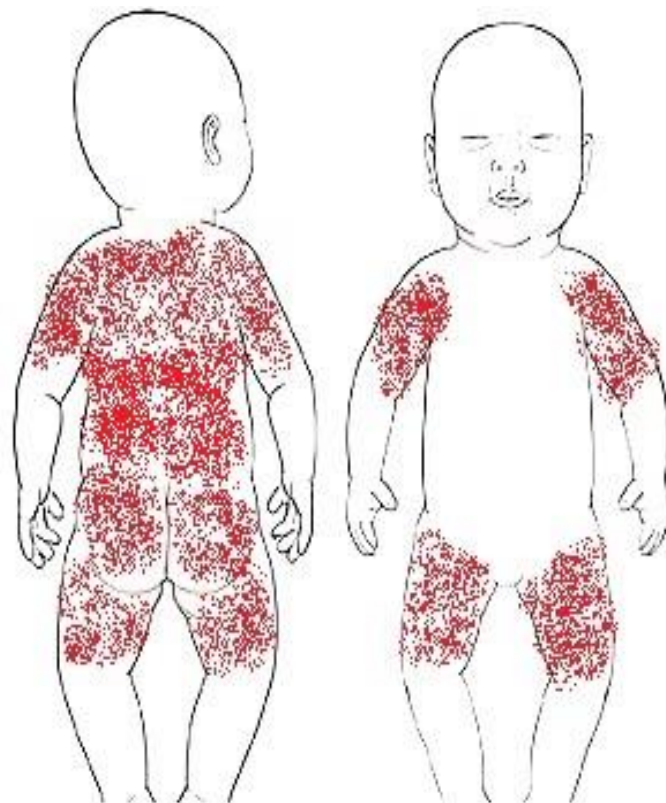
это редкая патология подкожно-жировой клетчатки новорожденных, которая характеризуется появлением отграниченных плотных болезненных узлов и бляшек с эритематозно-цианотичной кожей над ними.



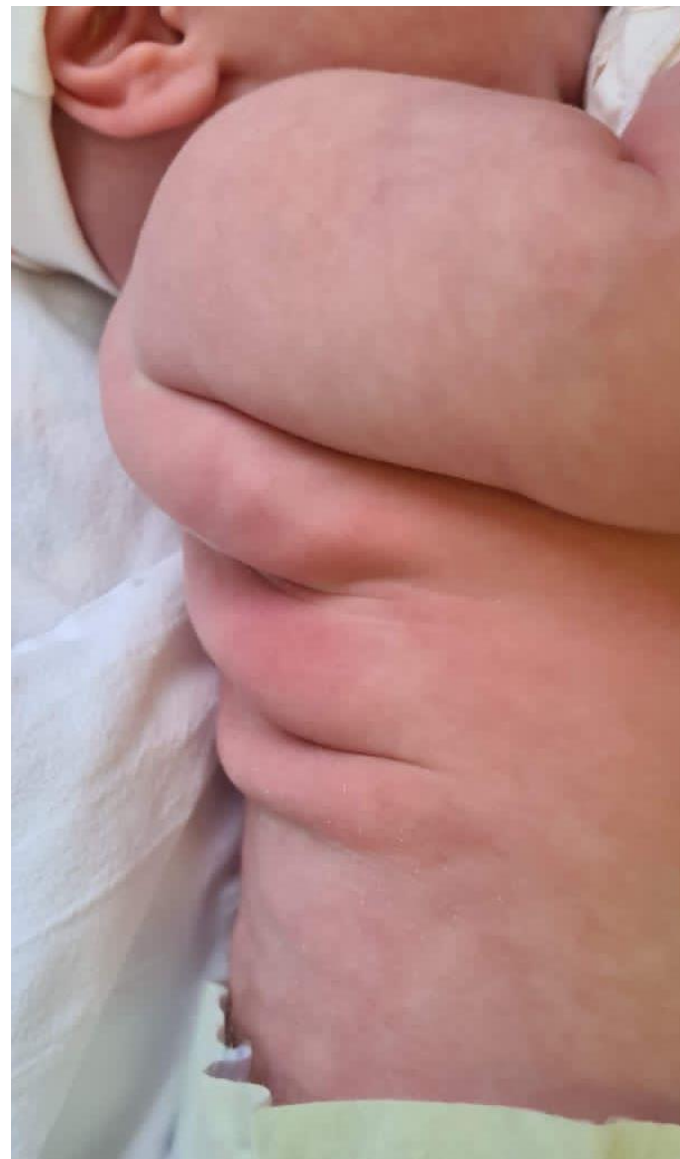
Факторы риска

Материнские	Со стороны плода
Сахарный диабет	Перинатальная асфиксия
Преэклампсия	Терапевтическая гипотермия
Курение во время беременности	Аспирация мекония
Прием ЛС (блокаторы кальциевых каналов)	Неонатальный сепсис
Наркотическая зависимость (кокаин)	Переохлаждение

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА



ПОДКОЖНЫЙ АДИПОНЕКРОЗ У НОВОРОЖДЕННОГО



ПОДКОЖНЫЙ АДИПОНЕКРОЗ У НОВОРОЖДЕННОГО



ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО

Аплазия кожи очаговая – порок развития, характеризующийся очаговым дефектом кожи, встречается частотой **1 случай на 10000**.

Аплазия кожи является результатом фетопатии, возникающей при воздействии различных неблагоприятных факторов (вирусная, бактериальная инфекции, интоксикация, внутриматочная или родовая травма и др.)

Возможны наследственные формы аплазии с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования

ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО

Различают несколько видов аплазии кожи в зависимости от наиболее частой ее локализации

Аплазия кожи врожденная Андерсона-Нови (Кемпбелла синдром) – аплазия кожи черепа.

Характеризуется дефектом кожи (до 10 см), локализующимся обычно в теменной области.

Аплазия кожи Девинка – врожденная аплазия кожи черепа, туловища или конечностей. Характеризуется участками, лишенными кожи, затянутыми тонкой мембраной, через которую хорошо различимы подлежащие органы и ткани.

ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО

Аплазия кожи Фрейда – ограниченная аплазия кожи средней линии тела или (симметричная) конечностей. Дефекты кожи носят язвенный характер, медленно заживают с образованием рубца.

Аплазия кожи Барта характеризуется множественными язвенными дефектами в области родничка, конечностей, слизистых оболочек.

Дифференциальный диагноз проводят с механическими повреждениями (во время родов), буллезным эпидермолизом, врожденным сифилисом

ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО



ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО



ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО



ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА



Гистиоцитоз из клеток Лангерганса- редкое заболевание, в детском возрасте встречается с частотой 3-4 случая на 1 миллион детского населения в год, у взрослых - ещё реже, с частотой не превышающей 1:560 000 взрослых

Выделяют моносистемную (поражение одного органа или система органов) и полисистемную (поражение двух и более органов или систем органов) формы заболевания.

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА













BLUEBERRY MUFFIN SYNDROME- СИНДРОМ «ЧЕРНИЧНОГО КЕКСА»



Данный синдром описан
был у новорожденных при
врожденной краснухе с
явлениями
тромбоцитопенией и
протекает с появлением
на коже геморрагических
элементов

BLUEBERRY MUFFIN SYNDROME

ПРИЧИНЫ:

Инфекционные заболевания (врожденные)

- токсоплазмоз
- краснуха
- цитомегаловирусная инфекция
- Коксаки B2 вирус
- простой герпес

Онкологические заболевания

- гистиоцитоз (из клеток Лангерганса)
- нейробластома
- врожденный лейкоз
- транзиторная миелопролиферативная болезнь
- альвеолярная рабдомиосаркома

а также гемолитическая болезнь новорожденных,
врожденный сфероцитоз, несовместимость групп крови по
ABO и Rh







Мальчик Д. родился в Наро-Фоминском ПЦ 23.06.2020

Анамнез матери: возраст –27 лет.

Соматический и гинекологический анамнез – не отягощен

Акушерский анамнез:

1-я - мед. аборт, 2-я – самопроизвольный выкидыш в 9 недель.

3 -я данная беременность.

Находилась на диспансерном учете с 10 нед. беременности.

С 30 недель - Гестационный сахарный диабет

С 35 недель - Артериальная гипертензия

Роды: 3 своевременные оперативные роды (слабость родовой деятельности)

Масса тела при рождении: 3820 г , длина 53 см, окружность головы 36 см

Оценка по шкале Апгар 8/9

1-Е СУТКИ ЖИЗНИ

При рождении: полиморфная сыпь по типу «черничного кекса» – темно-багровые и синюшные папулы и узлы, пустулезные элементы на кистях и стопах, в шейной складке.



После телемедицинской консультации в возрасте 2 суток ребенок поступил в ОПННД

Поражение кожи по типу «черничного кекса»



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Инфекционная патология (TORCH – инфекции)

Маркеры системного воспаления. СРБ 14,2 с нормализацией к 7 дню

Исследование методом ПЦР : Chlamydia, Micoplasma, Ureaplasma, Toxoplasma, ЦМВ, ВПГ, вирус Эпштейн-Барр, Парвовирус В19, энтеровирусы.

Результат отрицательный

Бактериологическое исследование крови

Результат отрицательный

Наследственные болезни обмена

Наследственных аминокислотопатий, органический ацидурий и нарушений митохондриального бета окисления

не выявлено

Генетически детерминированные заболевания протекающие с поражением кожи

Тромбофилические мутации

Не обнаружены

Кариотип – 46 XY нормальный, мужской.

Секвенирование по Сэнгеру на гистиоцитоз мутация V600E и других мутаций **не обнаружено**

Онкологические заболевания, ГИСТИОЦИТОЗ

Лейкоз

не выявлено

МСКТ внутренних органов

Патологических изменений не выявлено

Биопсия кожи – многослойный плоский ороговевающий эпителий, под эпидермисом и в дерме – большое количество эпителиоподобных клеток и элементы кожи.

Иммуногистохимия биоптата кожи – клетки экспрессируют CD1a, S100, Langerin, CD68

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА - СИНДРОМ ХАШИМОТО-ПРИТЦКЕРА

- Описано менее 50 случаев. Этиология неизвестна.
- Характерное поражение кожи с рождения, распространенность
- Данные иммуногистохимического исследования биоптата кожи подтверждают диагноз
- Хашимото-Прицкера (врожденным саморазрешающимся ретикулогистиоцитозом) имеет относительно доброкачественное течение и хороший прогноз, спонтанно регрессирует в течение от 1 до 3 месяцев.
- У больных старше двух лет, у которых гемопоэтическая система, печень, легкие или селезенка не вовлечены в патологический процесс, выживаемость составляет 100%.

3 МЕСЯЦА



ПРИ РОЖДЕНИИ



В 7 месяцев

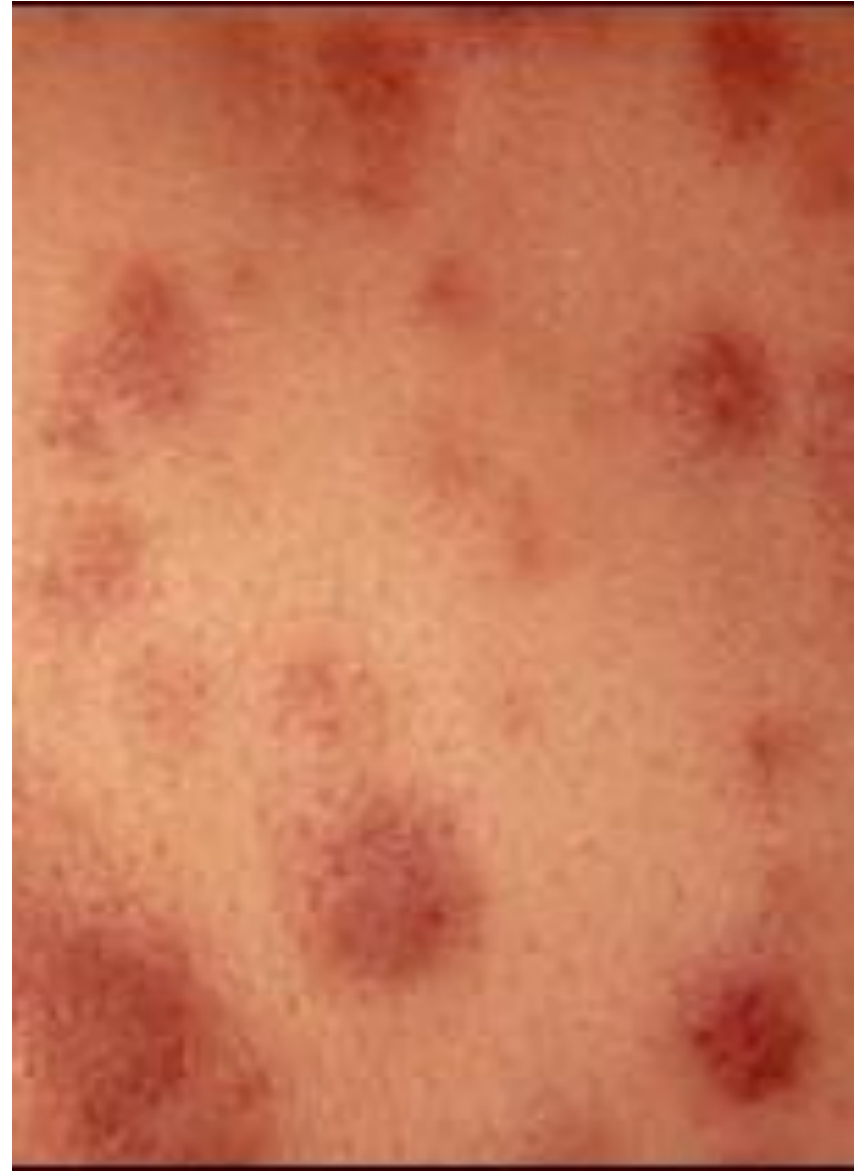




ВРОЖДЕННЫЙ ЛЕЙКОЗ КОЖИ

- Клинические проявления с рождения или в 1-ый месяц жизни.
- В 30% является дебютом миелопролиферативного лейкоза
- Высыпания на коже разного размера: от н/к мм до см в диаметре, пятна, папулы и узлы с геморрагическим компонентом. Представляют собой скопления клеток экстрамедуллярного гемопоэза.
- Прогноз плохой.

ВРОЖДЕННЫЙ ЛЕЙКОЗ КОЖИ



ВРОЖДЕННЫЙ ЛЕЙКОЗ КОЖИ







КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Педиатрия

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Детские болезни

Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия

1. Нефротический синдром у детей

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

1.1 Нефротический синдром у детей

Определение. Классификация

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Нефротический синдром (НС)

Определение

НС - клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся

- протеинурией (более 50 мг/кг/сут или более 40/мг/м²/час, то есть 2,5 г/сутки и более)
- гипоальбуминемией (менее 25 г/л), диспротеинемией
- гиперлипидемией
- отеками, в том числе полостными

Нефротический синдром врожденный



Нефротический синдром (НС)



Эпидемиология НС

- распространенность НС у детей – 12-16 случаев на 100000 детского населения
- болезнь минимальных изменений – наиболее частая причина развития НС в детском возрасте: на долю этого заболевания приходится 80% и более случаев НС у детей

Классификация НС

- в классификации гломерулярных болезней почек все больше находит отражение морфологический принцип, что позволяет установить окончательный диагноз, оценить тяжесть и характер почечного повреждения, составить представление о патогенезе заболевания

Кодирование НС по МКБ-10

- N04 - НС
- N04.0- НС с незначительными гломерулярными изменениями
- N04.1- НС при очаговых и сегментарных гломерулопатиях
- N04.2 – НС при диффузном мембранозном гломерулонефрите (ГН)
- N04.3- НС при диффузном мезангиальном пролиферативном (ГН)

Нефротический синдром (НС) по МКБ-10

- N04.4 – НС при диффузном эндокапиллярном пролиферативном (ГН)
- N04.5 – НС при диффузном мезангиокапиллярном ГН
- N04.6 – НС при болезни плотного осадка
- N04.7 – НС при диффузном серповидном ГН
- N04.8 – НС с другими изменениями
- N04.9 – НС с неуточненными изменениями

Классификация НС

- первичный нефротический синдром развивается при заболеваниях собственно клубочков почек
- НС связанный с генетической патологией
- вторичный НС развивается на фоне различных заболеваний, протекающих с вовлечением в патологический процесс почечных клубочков

Классификация НС. Первичный НС

Врожденный и инфантильный НС

- врожденный НС развивается до 3-х месячного возраста и для него характерно обычно раннее развитие терминальной хронической почечной недостаточности (ХБП 5 стадии), чаще всего в возрасте 2-8 лет
- инфантильный НС развивается у детей в возрасте от 3-х месяцев до 12 месяцев, характерно раннее развитие терминальной стадии ХБП 5 ст.

Врожденный и инфантильный НС

- врожденный нефротический синдром финского типа (АР) с первичным поражением базальных мембран клубочков капилляров и микрокистозом канальцев (мутация гена NPHS1 на 19 хромосоме, нарушение синтеза нефрина)
- семейный, связанный с мутацией гена NPHS2 на хромосоме 1q25-31 (семейный аутосомно-рецессивный стероидрезистентный НС – нарушение синтеза подоцина)

Врожденный и инфантильный НС

- семейный аутосомно-доминантный стероидрезистентный НС, связанный с мутацией гена ACTN4, кодирующего альфа-актинин-4
- нефротический синдром при болезни Дениса-Драша и Фрайзера связанного с мутацией гена WT -1 и сочетающийся с псевдогермафродитизмом

Классификация НС. Первичный НС

- при болезни минимальных изменений (БМИ)
- при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС)
- при мембранозной нефропатии
- при остром пролиферативном ГН
- при мезангиопролиферативном гломерулонефрите

Классификация НС. Первичный НС

- при мембранопротиферативном (мезангиокапиллярном ГН)
- при диффузном экстракапиллярном протиферативном ГН (с полунуниями)
- при IgA - нефропатии

Причины вторичного НС

- наследственные заболевания: синдром Альпорта, поликистоз почек, болезнь Фабри, синдром Морфана и др.
- ревматические болезни: системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты
- болезни крови: лимфогранулематоз, смешанная криоглобулинемия, миеломная болезнь
- тромбоз почечных вен и артерий почек, аорты или нижней полой вены

Причины вторичного НС

- опухоли различной локализации
- лекарственные поражения почек: препараты висмута, золота, противосудорожные препараты и др.
- болезни вирусной этиологии: гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, ЦМВ
- болезни бактериальной этиологии: септический эндокардит, пневмония, абсцесс, остеомиелит, туберкулез, сифилис

Причины вторичного НС

- болезни обмена: сахарный диабет, амилоидоз, гликогеноз
- гемолитико-уремический синдром
- рефлюкс-нефропатия
- основные причины формирования вторичного врожденного нефротического синдрома: врожденный сифилис, врожденный токсоплазмоз, врожденная цитомегаловирусная инфекция

Классификация НС (в зависимости от ответа на стероидную терапию)

- в зависимости от ответа на стандартный курс стероидной терапии НС делят на стероидчувствительный и стероидрезистентный НС
 - стероидчувствительный НС (СЧНС) – ремиссия достигается в течение 2-4 недель, возможно – к 6-8 неделе (большая часть детей со СЧНС – дети с болезнью минимальный изменений (БМИ))
 - стероидрезистентный НС (СРНС) – отсутствие ремиссии на 6-8 недельный курс преднизолона

Классификация НС (в зависимости от ответа на стероидную терапию)

- стероидчувствительный, нерецидивирующий НС – НС, когда после одного курса стероидной терапии достигнута длительная ремиссия
- стероидчувствительный, нечасто рецидивирующий НС – когда после достижения ремиссии по окончании первого курса стероидной терапии рецидивы отмечаются реже, чем 2 раза в 6 месяцев

Классификация НС (в зависимости от ответа на стероидную терапию)

- стероидчувствительный, часто рецидивирующий – после достижения ремиссии рецидивы развиваются не реже 2-х раз в 6 месяцев
- стероидчувствительный стероидзависимый – рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены преднизолона
- позднечувствительный НС – ремиссия наступает через 8-12 недель лечения стероидной терапии

Пример диагноза НС

- идиопатический нефротический синдром, стероидчувствительный вариант, редко рецидивирующий, стадия клинико-лабораторной ремиссии. Хроническая болезнь почек 1 стадии

1.2 Нефротический синдром у детей

Патогенез. Диагностика: анамнез, клиническая картина, осложнения

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Патогенез НС

- основной механизм развития нефротического синдрома - увеличение проницаемости клубочкового фильтра для белка вследствие функционального или структурного повреждения гломерулярного фильтра

Патогенез НС

- повреждение гломерулярного фильтра может быть следствием иммунокомплексного первичного или вторичного гломерулонефрита, при генетических болезнях с нарушением нормальной продукции подоцитарных протеинов и т.д.

Патогенез НС

- нефротический синдром в настоящее время рассматривают как подоцитопатию. Появляется все больше данных, что белки щелевой мембраны подоцитов – нефрин, подоцин, альфа-актинин – 4 и другие могут быть задействованы в развитии стероидчувствительного и стероидрезистентного НС
- известно более 30 белков, имеющих отношение к функционированию щелевой мембраны подоцитов

Патогенез НС

- в результате потери белка с мочой развивается гипопроteinемия и гипоальбуминемия, ведущие к падению онкотического давления плазмы и развитию отеочного синдрома
- у большинства детей НС является **идиопатическим**

Патогенез НС с минимальными изменениями в клубочках (болезнь минимальных изменений – БМИ)

- ведущая роль в патогенезе принадлежит дисфункции Т-лимфоцитов в иммуногенезе, которая приводит к нарушению структуры клубочкового фильтра
- продуцируемый лимфоцитами циркулирующий фактор вызывает повреждение щелевых диафрагм между малыми отростками подоцитов, что ведет к потере альбуминов.

В патогенезе нефротических отеков играет роль

- протеинурия нефротического уровня -
гипоальбуминемия - снижение онкотического давления
плазмы - перемещение жидкости в интерстициальное
пространство – отеки
- снижение эффективного артериального объема крови –
повышение активности ренин ангиотензин
альдостероновой системы (РААС), симпатической
нервной системы, аргинин-вазопрессина, снижение
предсердного натрийуретического пептида – задержка
натрия и воды - отеки

В патогенезе нефротических отеков играет роль

- протеинурия нефротического уровня – активация транспортеров натрия в канальцах - повышение реабсорбции натрия в канальцах – задержка натрия и воды – отеки
- увеличение проницаемости капилляров – перемещение жидкости в интерстициальное пространство - отеки

Диагностика НС

Анамнез

- наличие заболеваний почек у родителей и родственников
- возраст дебюта развития НС
- перенесённые или имеющиеся у ребенка заболевания почек или других органов, которые могут проявляться НС
- непереносимость лекарственных препаратов
- пищевая аллергия

Диагностика НС

Анамнез

- перенесенные, перед появлением НС, вирусные или бактериальные инфекции
- предшествующая вакцинация
- обострения аллергических заболеваний

Диагностика НС. Клиническая картина

- на первый план в клинической картине выступает отечный синдром, вплоть до развития анасарки
- отмечается бледность кожных покровов, отеки век, лица, нижних конечностей, поясничной области, наружных половых органов, передней брюшной стенки, могут развиваться генерализованные отеки, включая полостные

Диагностика НС. Клиническая картина

- нефротические отеки мягкие на ощупь, меняют расположение при перемене положения тела, бледные
- возможно развитие полостных отеков: гидоторакс, асцит, гидроперикард
- возможно развитие отека легких
- при развитии асцита состояние ребенка ухудшается: появляется рвота, диарея, вздутие живота, олигурия
- при развитии гидоторакса или гидроперикарда появляется одышка в покое и при физической нагрузке

Диагностика НС. Клиническая картина

- уменьшение объема выделяемой мочи (показано проведение ежедневного контроля диуреза и веса ребенка в период активности НС)
- артериальная гипертензия возможна у детей с высокой активностью нефротического синдрома или его вторичного генеза

Диагностика НС. Осложнения

Гиповолемический шок

- гипотония, тахикардия, выражена бледность кожных покровов, холодные конечности, сухость слизистых, снижение диуреза, абдоминальный синдром

Диагностика НС. Осложнения

- тромботические и тромбоэмболические осложнения являются следствием гемоконцентрации и тромбоцитоза на фоне гиповолемии, гиперфибриногенемии и потери с мочой антиомбина III, угнетением фибринолиза
- группа риска по развитию тромбозов – дети с гипоальбуминемией ниже 20 г/л

Диагностика НС. Осложнения

Тромботические и тромбоэмболические осложнения могут клинически проявляться

- периферическими тромбозы
- тромбозом почечных вен
- тромбоэмболией легочных артерий
- тромбоэмболией церебральных артерий

Диагностика НС. Осложнения

частые бактериальные и вирусные инфекции у детей с НС являются следствием потери IgG с мочой, депрессией Т-клеточного звена иммунитета, применения иммуносупрессивной терапии

- частые ОРВИ
- пневмонии
- инфекции кожи и подкожной клетчатки на фоне отеков

Диагностика НС. Осложнения

Инфекции

- инфекция мочевыводящих путей
- сепсис
- особую опасность представляет ветряная оспа и опоясывающий лишай
- другие инфекционные осложнения

Диагностика НС. Осложнения

Белково-энергетическая недостаточность является следствием потери белка с мочой и длительного ограничения белка в диете ребенка с НС

- детям с НС, в большинстве случаев, рекомендован физиологический уровень потребления животного белка

Диагностика НС. Осложнения

- острое почечное повреждение может развиваться вследствие гиповолемии, острого тубулярного некроза, тубулярной обструкции белковыми цилиндрами

1.3 Нефротический синдром у детей

Диагностика: лабораторная и инструментальная

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Лабораторная диагностика НС

Характеристика мочевого синдрома при НС

- протеинурия более 50 мг/кг/сут или более 40 мг/м²/сут или более 2,5 г/сутки и более. Используется определение белка в разовой порции мочи. Может быть использовано определение протеин/креатининового коэффициента, альбумин/креатининового коэффициента. Этот коэффициент достоверно коррелирует с уровнем суточной протеинурии
- протеинурия может иметь селективный и неселективный характер

Лабораторная диагностика НС

Характеристика мочевого синдрома при НС

- наличие гематурии не является характерным признаком для НС, но ее появление может свидетельствовать о пролиферативных вариантах ГН, наследственном нефрите и т.д.
- лейкоцитурия может присутствовать при НС, но не является характерным признаком для НС

Лабораторная диагностика НС

Клинический анализ крови

- ускорение СОЭ – признак активности НС
- лейкоцитоз характерен для бактериальной инфекции и появляется при приеме кортикостероидов
- анемия появляется при развитии почечной недостаточности

Лабораторная диагностика НС

Характеристика биохимических показателей крови

Оценка активности НС

- гипопроотеинемия (менее 40 - 30 г/л)
- гипоальбуминемия (менее 25 г/л)
- гиперлипидемия: повышение холестерина, триглицеридов, дислипидопроотеинемия – повышается уровень липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижается уровень липопротеинов высокой плотности

Лабораторная диагностика НС

Характеристика биохимических показателей крови

Оценка функционального состояния почек

- повышение уровня креатинина
- снижение СКФ (расчет СКФ по формуле Шварца)
- повышение уровня мочевины
- повышение уровня цистатина

Лабораторная диагностика НС

Электролиты крови

- натрий
- калий
- фосфор
- кальций

Лабораторная диагностика НС

При НС отмечается нарушение взаимоотношения свертывающей, калликреиновой и фибринолитической системы крови, обязателен контроль коагулограммы.

Характерно для НС

- повышение фибриногена
- снижение уровня **антитромбина III**

Лабораторная диагностика НС

Иммунологические изменения при НС

- снижение IgG, IgA
- повышение IgM, IgE
- с целью исключения НС при системных заболеваниях соединительной ткани показано исследование: АТ к ДНК, антинуклеарного фактора (АНФ), С3 фракции комплемента, криоглобулинов
- АСЛ-О (антистрептолизин-О)

Лабораторная диагностика НС

Проведение вирусологического исследования

- маркеры вирусов гепатита В и С
- герпес вирусы (ПЦР, IgG, IgM)

Диагностика НС

проводится **ультразвуковое исследование почек (УЗИ)** с доплерографией внутрипочечных сосудов с целью

- исключения анатомических аномалий органов мочевой системы, состояния почечной паренхимы
- оценки почечной гемодинамики

проводится **ультразвуковое исследование органов брюшной полости**

Диагностика НС

- регулярный контроль артериального давления как в дебюте НС, так и на фоне проводимой терапии с ведением дневника ежедневной записи АД два раза в день
- проведение суточного мониторирования артериального давления (СМАД)

Диагностика НС

- проведение ЭКГ для выявления электролитных нарушений, перегрузок левых отделов сердца
- проведение ЭХО-КГ при выраженном отежном синдроме и артериальной гипертензии
- рентгенограмма грудной клетки

Диагностика НС

Пункционная биопсия почки

Показания к проведению пункционной биопсии почки при НС

- стероидрезистентность нефротического синдрома (первичная и вторичная)
- НС у детей до года и старше 12 лет
- через 2,5-3 года после начала лечения ингибиторами кальциневрина или при снижении функции почек на фоне этой терапии

Диагностика НС

Пункционная биопсия почки

Проводится микроскопия почечной ткани

- световая
- иммунофлюоресцентная
- электронная

Диагностика НС

молекулярно-генетическое исследование

- Проведение молекулярно-генетического исследования показано при врожденным, инфантильном НС, стероидрезистентном НС

Дифференциальная диагностика НС

- дифференциальную диагностику необходимо проводить между различными морфологическими вариантами первичного НС и вторичным НС
- представленная в начале лекции классификация НС и в дальнейшем план обследования ребенка с НС дает возможность составить программу обследования в каждом конкретном случае НС

Дифференциальная диагностика НС

- **БМИ**- непролиферативная гломерулопатия, обусловленная повреждением (иммунным или неиммунным) подоцитов (подоцитопатия)
- повреждение подоцитов определяет развитие НС
- отсутствуют морфологические критерии при световой микроскопии
- при электронной микроскопии – диффузное сглаживание ножковых отростков подоцитов

Дифференциальная диагностика НС

- **фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)** – одна из основных форм стероидрезистентного идиопатического НС в детском возрасте. Составляет 10-18% детей среди всех детей с идиопатическим НС. Диагноз устанавливается по результатам биопсии почки
- **быстро-прогрессирующий ГН** – морфологически характеризуется формированием полулуний более чем в 50% клубочков. Характеризуется тяжелым, прогрессирующим течением гломерулонефрита, протекающим в дебюте нередко с острым почечным повреждением, с быстрым развитием ХПН

Дифференциальная диагностика НС

- мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) ГН (МПГН). При МПГН НС клинически имеет место стероидрезистентный НС, сочетающийся часто с гематурией и гипокомплементемией
- IgA нефропатия – мезангиопролиферативный ГН с преимущественным отложением IgA. Клинически проявляется протеинурией в сочетании с гематурией различной степени выраженности. Нарастание гематурии на фоне респираторных инфекций

Дифференциальная диагностика НС

- мембранозная нефропатия – у детей нечастая причина идиопатического НС. Встречается как вторичная мембранозная нефропатия при системной красной волчанке, вирусной гепатите В, малярии, сифилисе

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Педиатрия

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Детские болезни

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

2. Нефротический синдром у детей. Лечение. Диспансерное наблюдение.

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

2.1 Нефротический синдром у детей. Лечение (часть 1)

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Цели лечения

- снижение активности НС, достижения ремиссии НС и выздоровления
- лечение осложнений НС
- уменьшение влияния факторов прогрессирования нефропатии
- профилактика и лечение побочных действий используемых иммуносупрессивных препаратов

НС у ребенка до года

- при развитии НС у ребенка до года, до назначения лечения кортикостероидной терапии, показано проведение нефробиопсии, посиндромная терапия

Показания к госпитализации при НС

- активная стадия НС
- стационарное обследование детей в стадии ремиссии НС может 1-2 раза в год (может проводиться так же амбулаторно)

Диета при НС

- **диета** назначается бессолевая на период отеков и артериальной гипертензии, животный белок ребенок получает в соответствии с физиологической возрастной нормой
- при наличии пищевой аллергии назначают гипоаллергенную диету

Лечение НС

- длительный строгий постельный режим при НС не показан. Назначается только при состояниях, связанных с риском для жизни: при высокой артериальной гипертензии, выраженном отечном синдроме, переломах позвонков и т.д.
- далее рекомендовано двигательную активность не ограничивать
- показан контроль веса и диуреза ежедневно в активную стадию НС

Лечение НС

Патогенетическая терапия НС включает в себя препараты с иммуносупрессивным действием, которые подавляют активацию и пролиферацию лимфоцитов, синтез провоспалительных цитокинов

- глюкокортикостероиды
- ингибиторы кальциневрина (Циклоспорин А, такролимус)
- микофенолата мофетила
- алкилирующие агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил)

Лечение НС (кортикостероиды)

Лечение стероидчувствительного нефротического синдрома

- терапия дебюта НС включает в себя стандартный курс перорального приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сутки (60 мг/м²), максимальная доза – 60 мг/сутки, непрерывно в течении 4-6 недель

Лечение НС (кортикостероиды)

Лечение стероидчувствительного НС

- далее проводится прием преднизолона в альтернирующем режиме (через день) в дозе $\frac{2}{3}$ от лечебной ($1,5 \text{ мг/кг/сутки}$ или 40 мг/м^2 , но не более 40 мг/сутки) в течение 4-6 недель
- после завершения альтернирующего курса постепенно снижают преднизолон по 10 мг/м^2 в 7-10 дней до полной отмены
- длительность терапии кортикостероидами (КС) должна составлять 4-5 месяцев

Лечение НС (кортикостероиды)

Лечение стероидчувствительного НС

- при рецидиве НС после длительной ремиссии в отсутствии стероидной терапии (более 6-12 месяцев) назначают преднизолон 2 мг/кг/сутки (60 мг/м^2) до достижения ремиссии и сохранения ее в течении 3-х дней, то есть до получения трех анализов мочи без протеинурии
- далее ребенок переводится на альтернирующий курс приема преднизолона в дозе $2/3$ от лечебной – 40 мг/м^2 в течение 6 недель с последующей постепенной отменой

Осложнения кортикостероидной терапии

- экзогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга)
- остеопороз, остеопения
- катаракта
- артериальная гипертензия
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки

Осложнения кортикостероидной терапии

- задержка роста
- гипокалиемия
- стероидный диабет
- психотические реакции

2.2 Нефротический синдром у детей. Лечение (часть 2)

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Лечение стероидзависимого (СЗ) и часто рецидивирующего (ЧР) НС

- в вышеприведенной классификации имеет место понятия стероидзависимого, часто рецидивирующего и стероидрезистентного НС, что требует определенных подходов к терапии
- в 50% случаев стероидчувствительного НС (при «хорошем» ответе на КС терапию в дебюте заболевания) в дальнейшем может развиваться часто рецидивирующий НС, а в 25% развивается стероидзависимый НС

Лечение стероидзависимого (СЗ) и часто рецидивирующего (ЧР) НС

- при рецидиве СЗ ил ЧР НС назначают курс перорального приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сутки (60 мг/м²), максимально 60 мг/24 часа, ежедневно до тех пор, пока полная ремиссия не будет констатирована в течение не менее 3-х дней (до 3-х нормальных анализов мочи), с последующим переходом на альтернирующий режим приема преднизолона

Лечение стероидзависимого и часто рецидивирующего НС

- для поддержания ремиссии при часто рецидивирующем и стероидзависимом НС рекомендован прием минимальной дозы преднизолона, удерживающей ремиссию, в альтернирующем режиме (при отсутствии побочных эффектов)
- при неэффективности данной схемы рекомендован прием минимальной дозы преднизолона ежедневно в течение 6-12 и более месяцев

Лечение НС. Левамизол

- Левамизол назначается с иммуномодулирующей целью у детей со стероидчувствительным рецидивирующим НС, в тех случаях, когда повторно обострения НС развиваются на фоне ОРВИ
- 1,7 – 2,5 мг/кг в сутки в альтернирующем режиме при переходе на альтернирующий курс стероидной терапии, длительность курса 11-12 месяцев

Лечение стероидзависимого и часто рецидивирующего НС

- у детей со СЗ НС и ЧР НС, развитии выраженных побочных эффектов стероидной терапии, показано проведение **альтернативной иммуносупрессивной терапии**
- наиболее эффективными при СЗ и ЧР НС являются ингибиторы кальциневрина

Лечение СЗ ЧР НС (альтернативная иммунносупрессивная терапия, ингибиторы кальциневрина)

- циклоспорин А (ЦсА) – способен подавлять транскрипцию РНК интерлейкина-1 и за счет этого угнетать патологическую активность Т-лимфоцитов
- лечение ЦсА начинают после достижения ремиссии в условиях приеме преднизолона и переходе на альтернирующий курс. При сохранении ремиссии НС на фоне приема ЦсА постепенно преднизолон отменяют

Лечение СЗ и ЧР НС

Ингибиторы кальциневрина

- доза ЦсА - 4-6 мг/кг/сутки в два приема
- контроль концентрации ЦсА два раза в сутки, утром (до приема препарата) и вечером
- длительность терапии не менее 2-х лет
- контроль СКФ
- эффективность ЦсА при НС – 80-90%

Лечение СЗ и ЧР НС

Ингибиторы кальциневрина

- побочные действия ЦсА: нефротоксичность, гепатотоксичность, гиперурекемия, гипертрихоз, гиперкалиемиия, гипомагниемия, гиперплазия десен
- при снижении СКФ на 30% дозу ЦсА уменьшают вдвое, при снижении СКФ на 50% и более - ЦсА отменяют
- при лечении ЦсА более 2,5-3 лет необходимо проведение нефробиопсии с целью исключения циклоспориновой токсичности

Лечение СЗ и ЧР НС

Ингибиторы кальциневрина

такролимус

- назначается в дозе 0,1 мг/кг/сутки в два приема
- по механизму действия сходен с ЦсА
- проводится контроль концентрации в крови
- эффективность 60%-80%

Лечение СЗ и ЧР НС

Микофенолата мофитил

микофенолата мофитил(ММФ) используют при ЦсА-зависимости или ЦсА-токсичности

- 20-30 мг/кг/сутки или 1200 мг/м², не более 2000 мг/сутки в два приема
- длительность лечения ММФ не менее 12 месяцев

Лечение СЗ и ЧР НС

Микофенолата мофетил

побочные действия ММФ

- дисфункция желудочно-кишечного тракта
- лейкопения

эффективность 30-40%

Лечение СЗ и ЧР НС

Алкилирующие агенты

- **циклофосфамид** 2 мг/кг/сутки, длительность курса 8-12 недель, максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг
- **хлорамбуцил** 0,1-0,2 мг/кг/сутки, длительность курса 8-12 недель, максимальная кумулятивная доза – 11,2 мг/кг
- терапия проводится после достижения ремиссии НС на фоне перорального приема преднизолона с постепенной его отменой

Лечение СЗ и ЧР НС

Алкилирующие агенты

Побочные действия алкилирующих агентов

- цитопения
- инфекции
- токсическое поражение печени
- геморрагический цистит
- гонадотоксичность

Лечение СЗ и ЧР НС . Ритуксимаб

- ритуксимаб является генно-инженерным (синтетическим) моноклональным антителом к CD20 лимфоцитам
- показания к назначению: неэффективность предшествующих методов лечения, в случае тяжелых побочных эффектов стероидной и иммуносупрессивной терапии
- вводится внутривенно в дозе 375 мг/м^2 еженедельно в течение 2-4 недель
- данные об эффективности немногочисленные

Лечение стероидрезистентного (СР) НС

Причины стероидрезистентности

- первичные: ФСГС, МКГН, IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия, врожденный НС (финский тип), инфантильный НС (диффузный мезангиальный склероз), семейный НС (ФСГС)
- вторичный: при системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах, при инфекциях (гепатит В и С, малярия, сифилис и т.д.), синдромальный НС (при болезни Дениса – Драша, Фрайзера и др.), при амилоидозе

Лечение стероидрезистентного (СР) НС

Причины СР НС

- учитывая причины СР НС при констатации стероидрезистентности показано проведение биопсии почки.
- если до лечения кортикостероидами или при констатации стероидрезистентности есть предположение о генетически детерминированном НС показано проведение молекулярно-генетического исследования

Лечение стероидрезистентного (СР) НС

- при констатации стероидрезистентности при НС используют ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А)
- при отсутствии эффекта от КНИ используют микофенолата мофетила
- рекомендовано проведение терапии сверхвысокими дозами Метилпреднизолона 30 мг/кг, не более 1000 мг внутривенно или комбинирование терапии различными иммуносупрессантами

2.3 Нефротический синдром у детей Лечение (часть 3). Постсиндромная терапия. Диспансерное наблюдение

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

**Кафедра педиатрии и детских
инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Лечение НС. Посиндромная терапия

Отечный синдром

при гиповолемии

- альбумин 20% - 5 мл/кг
- диуретики: фуросемид 1-4 мг/кг

в отсутствии гиповолемии – фуросемид без инфузионной терапии

Лечение НС. Посиндромная терапия

Отечный синдром: при рефрактерных отеках назначают

- Спиролактон (верошпирон) – 1-3,3 мг/кг/сутки 1-3 раза в сутки (до 100 мг/сутки)

или

- Гидрохлортиазид 1-2 мг/кг/сутки, до 50 мг/сутки 1 раз в сутки

Лечение НС. Посиндромная терапия

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия

- далтепарин натрия (низкомолекулярный гепарин) 100МЕ/кг в сутки под контролем анти—ХА (должен поддерживаться в пределах 0,2-0,4 МЕ/мл)
- гепарин 100-150 Ед/кг/сутки

Лечение НС. Посиндромная терапия

Гипотензивная и нефропротективная терапия

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

- фозиноприл 0,1-0,6 мг/кг/сутки до 40мг/сутки – 1 раз/сутки
- эналаприл 0,1-0,6 мг/кг/сутки -1-2 раза в сутки

Лечение НС. Посиндромная терапия

Гипотензивная и нефропротективная терапия

блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

- лозартан 0,7 – 1,4 мг/кг/сутки – 1 раз в сутки

Лечение НС. Посиндромная терапия

Гипотензивная и нефропротективная терапия

блокаторы медленных кальциевых каналов

- амлодипин 0,06-0,3 мг/кг/сутки -1-2 раза в сутки

Лечение НС. Инфекционные осложнения

- антибактериальная терапия проводится при развитии бактериальных осложнений с учетом активности, локализации, высеваемой флоры и функционального состояния почек
- при развитии ветряной оспы или опоясывающего лишая у ребенка с НС назначается ацикловир

Лечение НС

Детям, получающим кортикостероидную терапию

- с целью профилактики развития остеопороза назначают колекальциферол (витамин Д3) 1000-3000 МЕ/сутки + препараты кальция 1000-1500 мг/сутки
- с целью профилактики язвенных осложнений со стороны желудка и 12-перстной кишки назначают ингибиторы протоновой помпы - омепразол

Контроль побочного действия используемых препаратов

контроль побочного действия глюкокортикоидов

- контроль веса и роста ребенка
- контроль АД, ЧСС
- клинический анализ крови
- общий анализ мочи
- определение суточной экскреции белка

Контроль побочного действия используемых препаратов

контроль побочного действия глюкокортикоидов

- биохимические показатели крови (калий, натрий, хлор, кальций, амилаза, АЛТ, АСТ, ГГТ, холестерин, триглицериды, сахар)
- ЭКГ
- ФЭГДС (через 1 месяц от начала курса преднизолона)
- денситометрия позвоночника через 3 месяца от начала курса кортикостероидов

Контроль побочного действия используемых препаратов

контроль побочного действия глюкокортикоидов

- контроль психического состояния ребенка
- консультация офтальмолога (стероидная катаракта)

Контроль побочного действия используемых препаратов

контроль побочного действия циклоспорина А

- контроль креатинина, мочевины, калия, мочевой кислоты, амилазы, тромбоцитов (1 раз в 10-14 дней)
- контроль концентрации ЦсА в крови (утро, вечер)
- контроль АД и диуреза

Профилактика НС

- на период интеркуррентного заболевания при НС необходимо назначить преднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг в сутки на период заболевания с последующей постепенной отменой, так как в качестве провоцирующего фактора обострения НС нередко играет роль респираторная инфекция

Прогноз НС

- прогноз НС зависит от причины его развития, морфологического варианта, своевременного и адекватного лечением, ответа НС на проводимую терапию
- при идиопатическом стероидчувствительном варианте (БМИ) прогноз благоприятен, в 95% случаев отмечается достижение ремиссии без снижения функции почек
- при стероидрезистентном НС при, сохранении активности НС, отмечается развитие терминальной ХПН в среднем в течение 5-10 лет

Диспансерное наблюдение

- дети с НС наблюдаются нефрологом
- проводится контроль активности НС, функционального состояния почек, побочного действия проводимой терапии
- необходимо исключение инсоляции, переохлаждений
- ограничиваются физические нагрузки, рекомендованы занятия лечебной физкультурой

Диспансерное наблюдение

- активное наблюдение и лечение
- профилактика рецидивов заболевания
- своевременное выявление активности процесса
- контроль за функциональным состоянием почек
- проведение реабилитационных мероприятий
- санация очагов хронической инфекции

Диспансерное наблюдение

- контроль общего анализа мочи и суточной протеинурии (альтернатива альбумин/креатининовый коэффициент)
- контроль функционального состояния почек (мочевина, креатинин, электролиты, скорость клубочковой фильтрации)
- контроль АД
- ведение родителями дневника проводимой терапии и контроля состояния ребенка и лабораторных показателей
- наблюдение нефролога по месту жительства
- контроль УЗИ почек
- контроль ФЭГС, проведение денситометрии, ЭКГ, консультация окулиста

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Острые лейкозы у детей

Оглавление

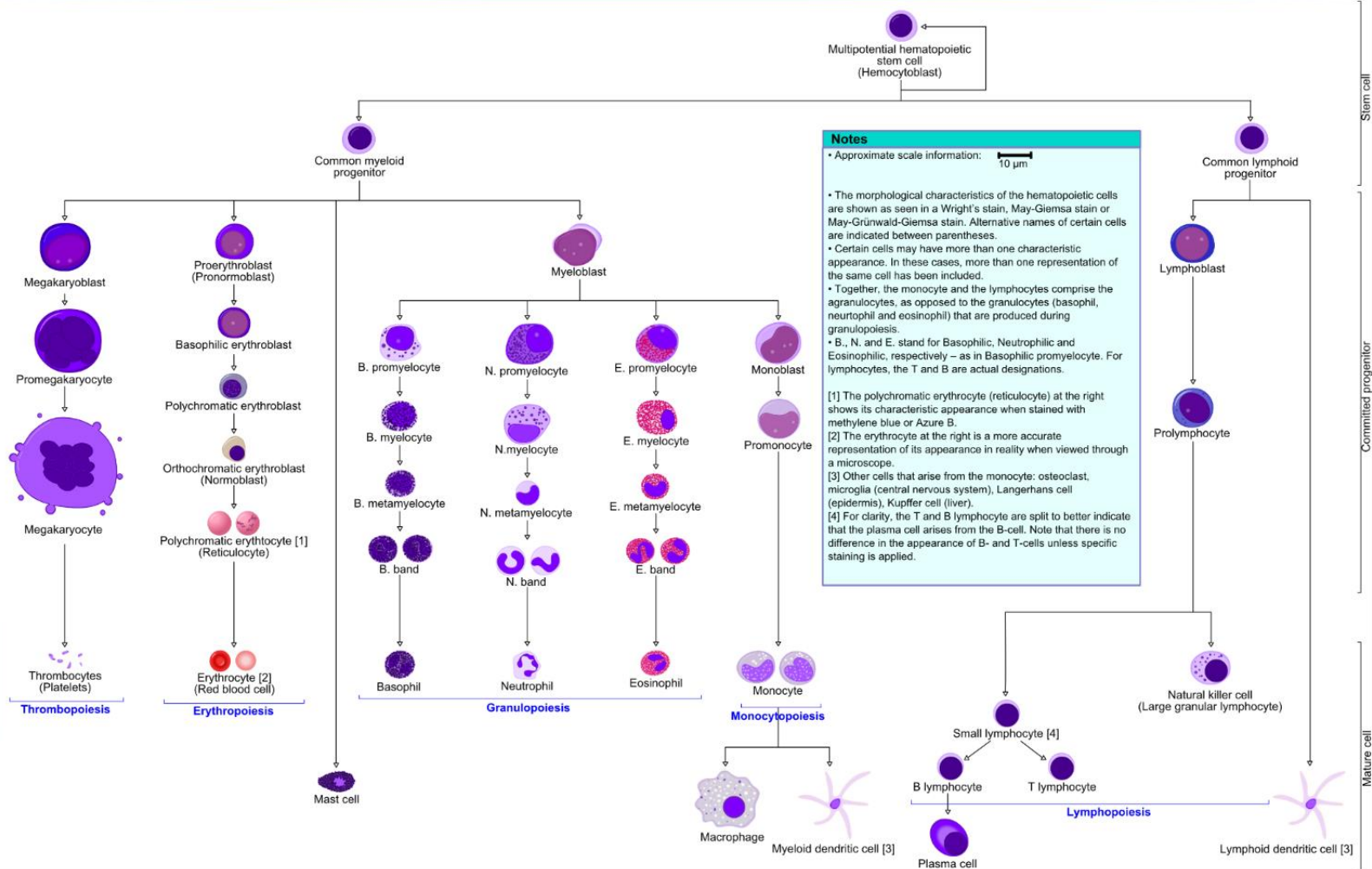
- Гемопоз
- История изучения
- Патогенез
- Острый лимфобластный лейкоз
- Острый миелобластный лейкоз
- Педиатрические миелодиспластические синдромы
- Лабораторная и инструментальная диагностика
- Лечение
 - Порты и туннелированные катетеры
 - Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Hematopoiesis in humans

Bone marrow

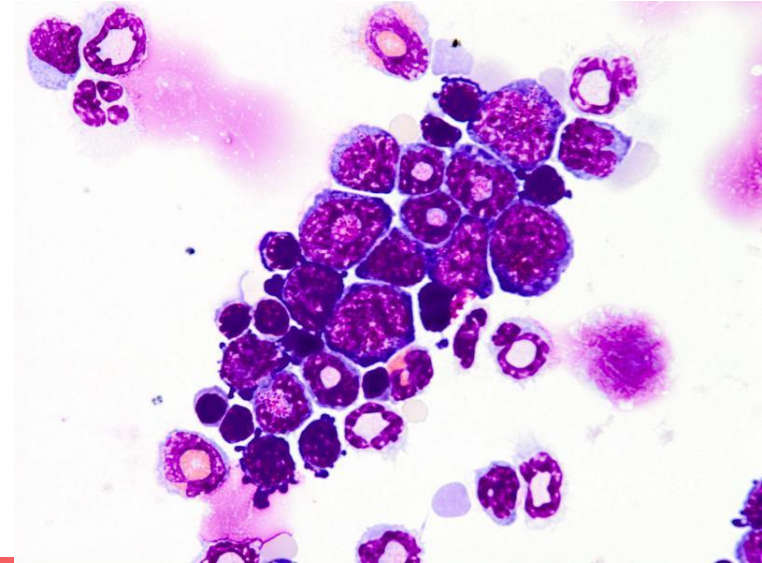
Blood

Tissue



Гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК)

- родоначальник всех без исключения клеток крови
- закладывается только в эмбриогенезе и расходуются последовательно
- способна выходить из костного мозга общий кровоток и возвращаться обратно (homing effect)
- несет на себе маркер CD 34 (+,-)

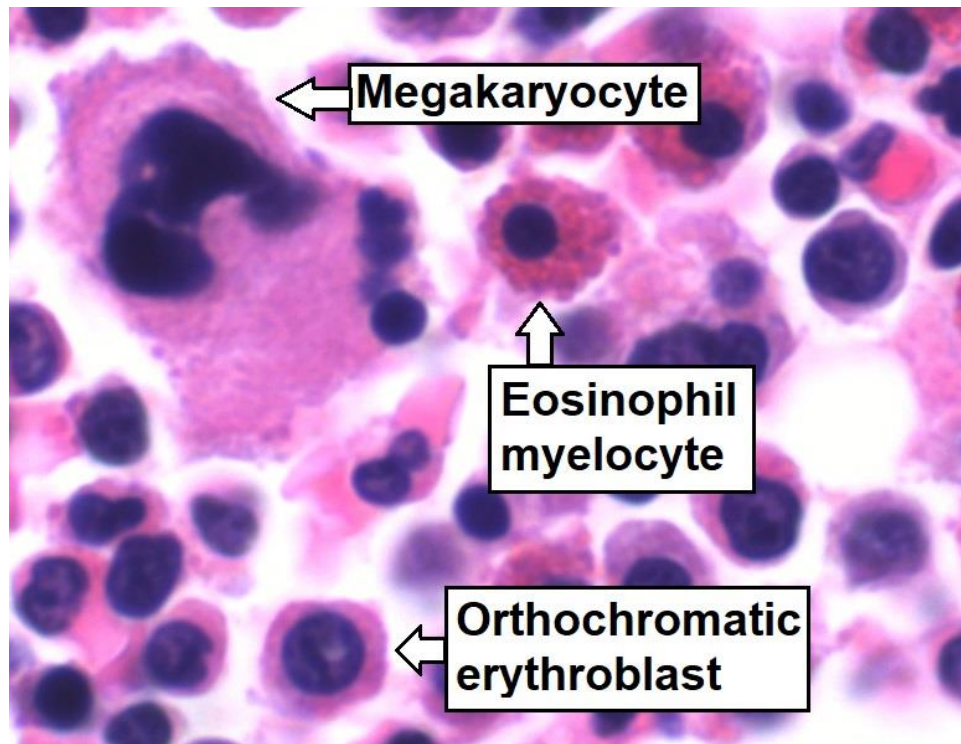


- нормальное кроветворение поликлональное, т. е. осуществляется одновременно многими клонами
- продолжительность жизни клона - в основном не превышает 1 месяц
- клональный состав кроветворной ткани полностью меняется в течение 1-4 месяцев
- постоянная замена клонов объясняется истощением пролиферативного потенциала стволовой кроветворной клетки

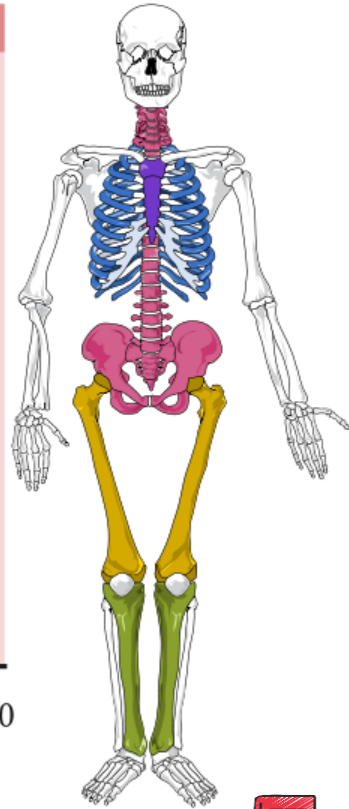
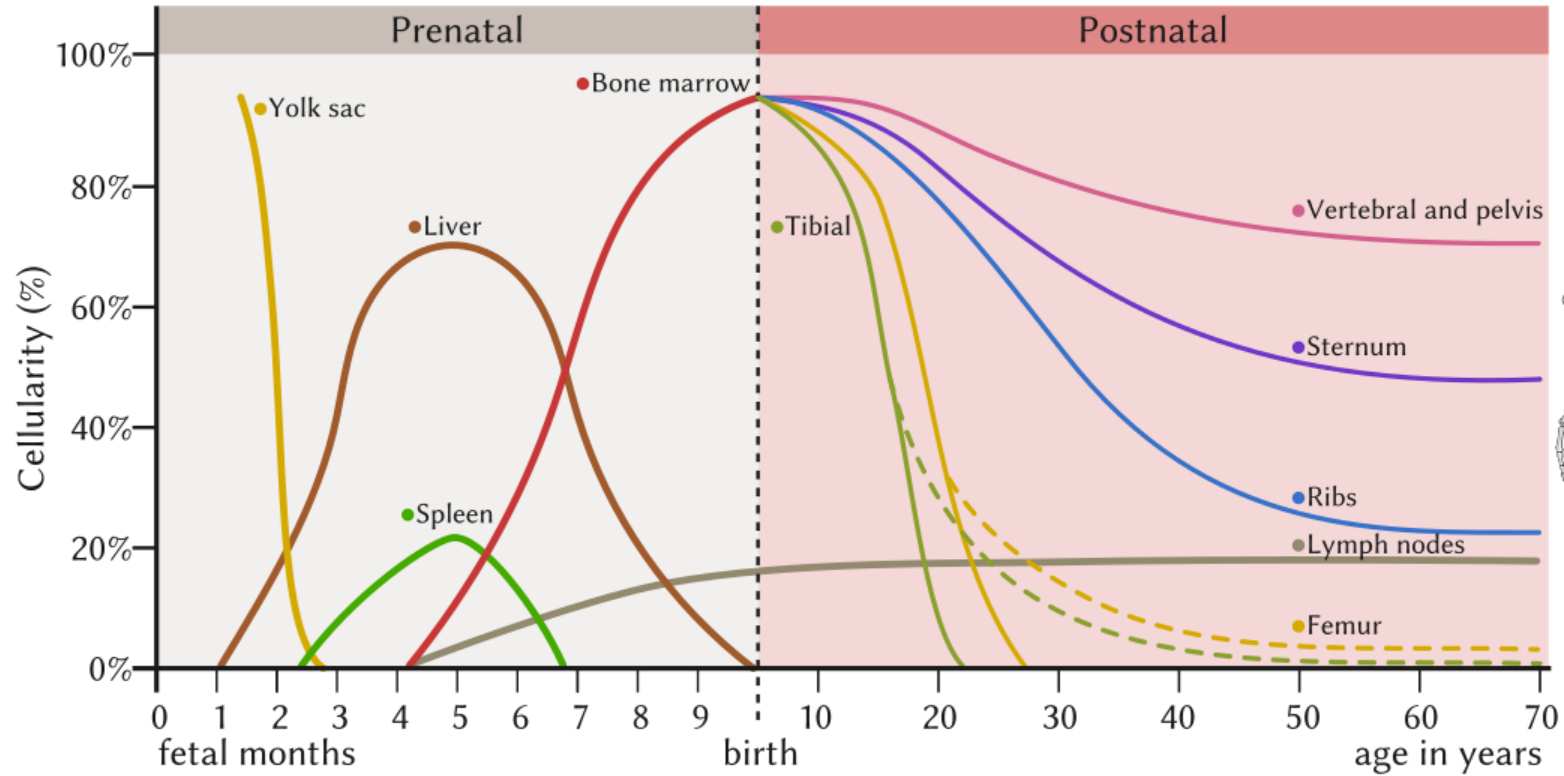


Задача: образование клеток

- нужного вида
- в нужном месте
- в нужное время



HEMATOPOIESIS



You Love a Smart Bunny

Yolk sac

Liver

Spleen

Bone marrow

3-8 weeks

6 W → birth

8 W → 28 W

18 W → adult



an

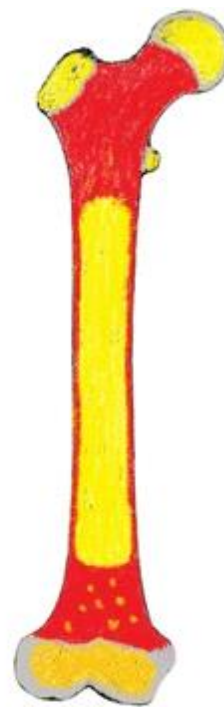


● Red Marrow

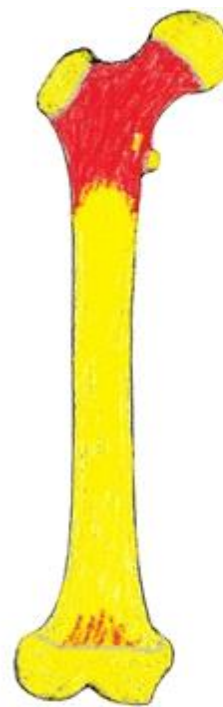
● Yellow Marrow



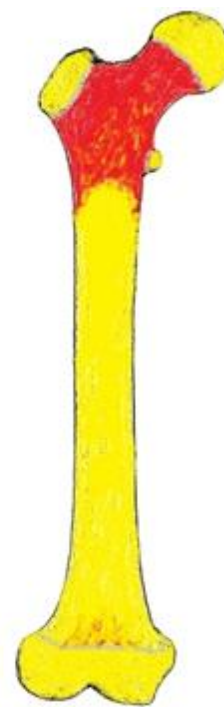
0-1 years



1-5 years



5-10 years



10-16 years



Лейкоз

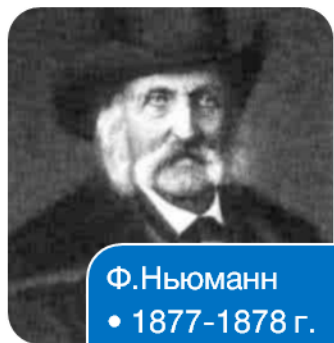
Лейкоз представляет собой злокачественное заболевание, характеризующееся производством избыточного количества незрелых или аномальных клеток крови, что в конечном итоге приводит к подавлению производства нормальных клеток крови и вызывает симптомы, связанные с цитопенией.



Классификация

- [?] Острые лейкозы**
 - [?] Острый лимфобластный лейкоз
 - [?] Острый миелобластный лейкоз
- [?] Хронические лейкозы**
 - [?] Хронический лимфоцитарный лейкоз
 - [?] Хронический миелоцитарный лейкоз
- [?] Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз**
- [?] Педиатрические миелодиспластические синдромы**

Классификация



- Ф. Ньюманн
- 1877-1878 г.
 - лейкоз берет свое начало из костного мозга, ввел термин миелоидный лейкоз



- П. Эрлих
- 1877 г.
 - разделил виды лейкоцитов



- В. Эбштейн
- 1889 г.
 - ввел термин «острый лейкоз»



- Т. Бовери 1914 г.,
предположил роль хромосомных мутаций в генезе лейкоза
1960 г. Филадельфийская хромосома



Острые лейкозы

опухолевое поражение кроветворной системы, морфологической основой которого выступают незрелые (бластные) клетки, вытесняющие нормальные гемопоэтические ростки

злокачественное гематологическое заболевание, при котором доля бластных клеток в костном мозге превышает 20-25%

бластные, незрелые формы клеток инфильтрируют другие ткани и служат причиной развития недостаточности функции костного мозга



Патогенез

- соматическая мутация клеток-предшественниц кроветворной или лимфоидной ткани
- нарушение пролиферации клеток с сохранением дифференцировки (доброкачественный опухолевый рост)
- вторичные мутации, связанные с нестабильностью клеточного генома
- нарушение пролиферации и дифференцировки (злокачественный опухолевый рост)
- накопление массы опухолевых клеток, угнетение нормального кроветворения и иммунитета, прогрессия опухолевого роста
- развернутая клиническая картина



- частный случай транслокации, приводящей к опухолевой трансформации - $t[9;22]$
- это транслокация и слияние онкогенов *Abl* и *Bcr*, локализованных в 9-й и 22-й хромосомах соответственно
- приводит к синтезу нового типа тирозинкиназы, определяющей неконтролируемую пролиферацию клетки
- данную транслокацию называют филадельфийской хромосомой (Ph) и обнаруживают у подавляющего большинства больных хроническим миелолейкозом, а также у некоторых больных острым лимфолейкозом

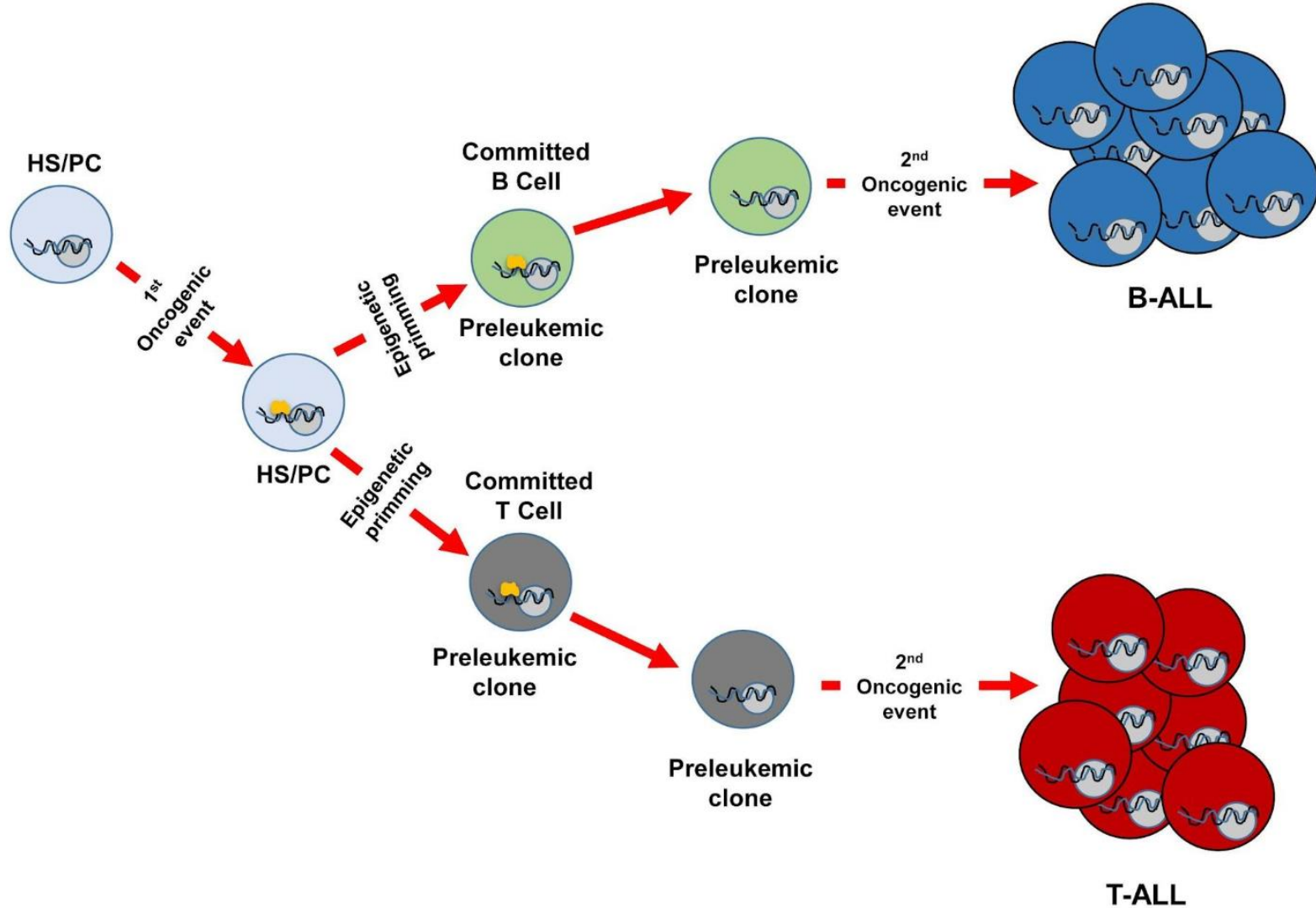


- специфические генетические изменения обнаружены более чем в 90% бластных клетках
- характер мутации в бластной клетке определяет прогноз и дальнейшую тактику (группа заболеваний)
- **В большинстве случаев** - соматические мутации в постнатальном периоде
- **Редко** - мутации в антенатальном периоде

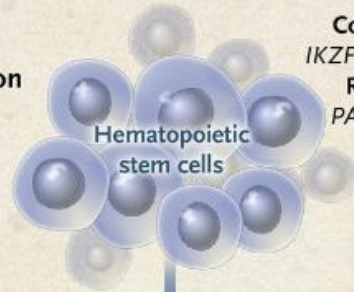


BONE MARROW

PERIPHERY



Predisposition



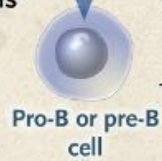
Common variants
IKZF1, CEBPE, ARID5B
Rare mutations
PAX5, ETV6, TP53

Initiating translocations



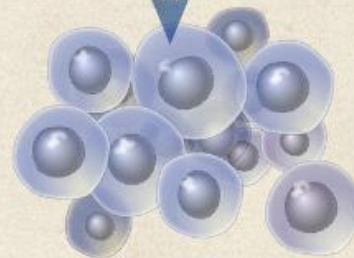
Self-renewal
Developmental arrest
Epigenetic reprogramming
Proliferation

Secondary mutations



Tumor suppressors
Kinase-Ras-PI3K signaling
Lymphoid signaling
Transcriptional signaling
Transcriptional coactivators
Chromatin remodeling

Diagnosis



Lymphoblast

Этиология

Точные причины развития ОЛ неизвестны. Рассматривается возможная роль различных предрасполагающих факторов (генетических, вирусных, радиация, химическое и физическое воздействие и др.)

По современным представлениям в основе патогенеза ОЛЛ лежит мутация стволовой кроветворной клетки, которая приводит к потере способности к нормальной клеточной дифференцировке и нарушениям в процессах пролиферации и апоптоза.



Вероятность развития лейкозов увеличивается при следующих генетически обусловленных заболеваниях: врожденная агаммаглобулинемия, синдром Швахмана-Даймонда, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Луи-Фраумени, нейрофиброматоз, анемия Даймонда – Блекфана, тяжелая врожденная нейтропения, анемия Фанкони, синдром Дауна, синдром Блума.

Анемия Фанкони (≠ синдром Фанкони)

CENTOGENE
THE RARE DISEASE COMPANY

Симптомы

Низкопосаженные
уши, частые отиты
+/- глухота

Гипопигментация

Аномалии
стр. почек

Апластическая
анемия
(3 ростка)

Страбизм и др.
аномалии глаз

Веснушки

Гипоплазия
лучевых костей

Аномалии или
отсутствие
больших пальцев





Myeloblast

Promyelocyte

Myelocyte

Metamyelocyte

Band
neutrophil

Segmented
neutrophil

Physiological

Chronic myeloid leukemia

Leukemic hiatus

Acute myeloid leukemia

Некоторые различия между острыми и хроническими лейкозами

Критерий	Острый лейкоз (ОМЛ, ОЛЛ)	Хронический лейкоз (ХМЛ, ХЛЛ)
Возрастная группа	Чаще у детей и подростков	В основном четвертое, пятое и шестое десятилетие жизни
Соотношение полов	М : Ж = 2 : 1	М : Ж = 1 : 1
Латентный период	От недель, до нескольких месяцев	От нескольких месяцев до нескольких лет
Основные синдромы	Анемическая (гемическая) гипоксия, лихорадка, инфекции, геморрагический синдром, нейрорлейкемия	Неясная симптоматика, потеря веса, синдром «плюс-ткани». Может быть анемическая (гемическая) гипоксия
Органомегалия	Печень, селезенка и лимфоузлы увеличены в 70-80% случаев, степень увеличения средняя	При ХМЛ, практически, всегда умеренная или значительная спленомегалия. Значительное увеличение лимфоузлов при ХЛЛ

Острый лимфобластный лейкоз

Группа злокачественных заболеваний кроветворной системы

Неконтролируемая пролиферация опухолевого клона лимфобластов

Лимфобласты в ККМ не менее 25% от других ядерных клеточных элементов

Возможно вовлечение других органов помимо ККМ



Без лечения - летально



Эпидемиология

30-40% всех злокачественных новообразований

13-20 на 100 тыс.

чаще болеют мальчики (1,4:1) с пиком заболеваемости в 2 -5 лет

острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) - 75-80%

острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) - 15-17%

недифференцированный - 1-3%

выживаемость при ОЛЛ – более 90%

выживаемость при ОМЛ – 65-70%

Эпидемиология

ОЛЛ составляет около 25 % от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста.

Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2 – 5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики – соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ

Эпидемиология

Считается, что ОМЛ болеет в среднем 3-5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет и составляет 12-13 человек на 100 тыс. у людей в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет. Эпидемиология ОМЛ среди детского населения в Российской Федерации изучена недостаточно. Острый миелоидный лейкоз встречается в 20% - от всех острых лейкозов у детей, составляет 6% от всех опухолей у детей. Новые случаи ОМЛ составляют 0,7 - 1,2/100.000 в год

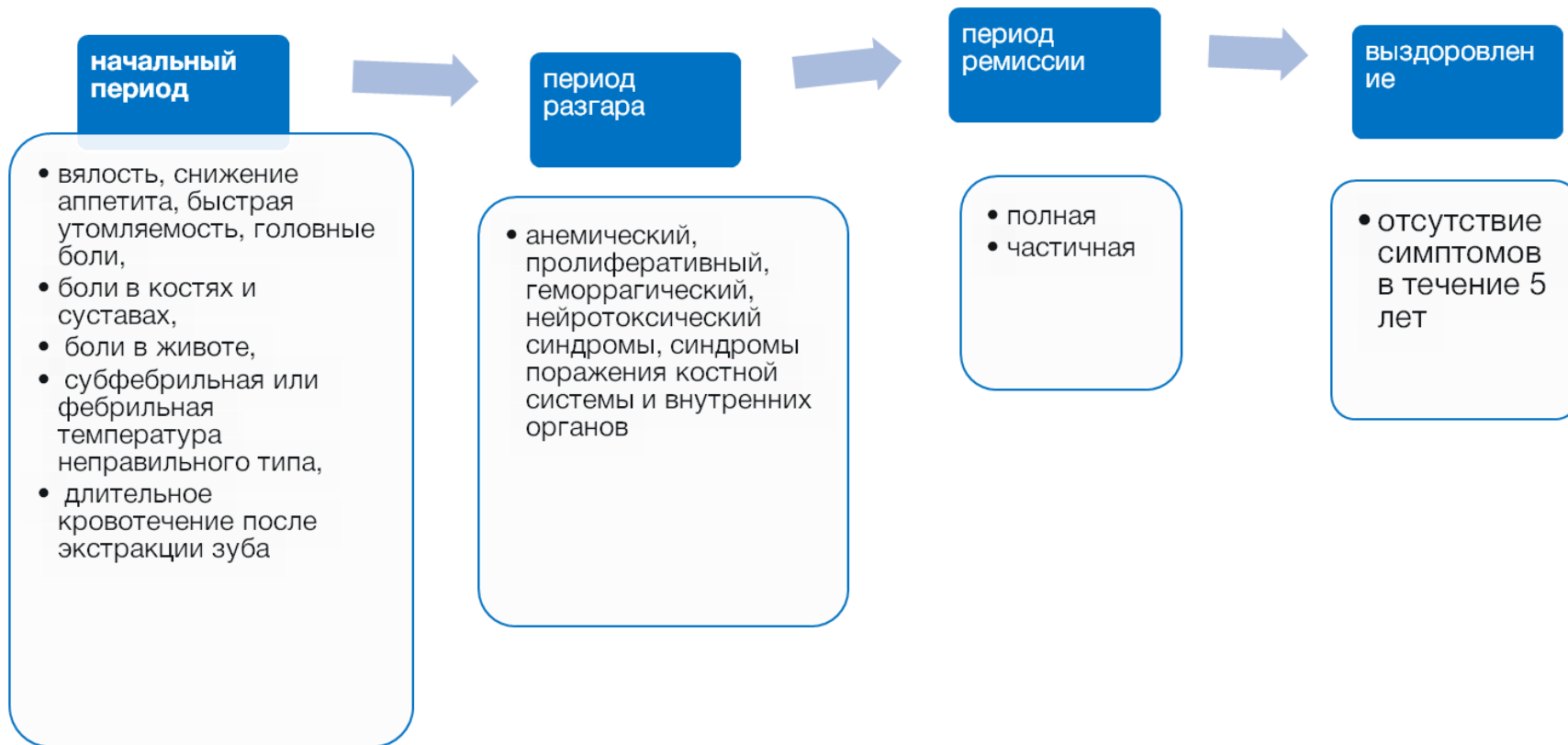
Классификация: ОЛЛ

Т-клеточный

В-клеточный

О-клеточный (неидентифицированный)

Клинические проявления



Минимальная резидуальная болезнь

- это популяция опухолевых клеток, оставшаяся в организме после достижения клинико-гематологической ремиссии (количество бластов в миелограмме менее 5%)
- основная причина рецидива болезни
- отслеживается цитогенетическими методами

Системные эффекты цитокинов

лихорадка ночной пот

усталость зуд

тошнота недомогание

Инфильтрация красного костного мозга

анемия бледность, вялость, снижение толерантности к физ. нагрузке, головокружение

тромбоцитопения экхимозы, петехии, кровотечения со слизистых

нейтропения повторные, тяжелые инфекции, необычные инфекции (кандидоз), лихорадка

Инфильтрация костной ткани и спинного мозга

боли в суставах, костях, спине, ногах,
отказ вставать на ноги

Инфильтрация ретикулоэндоте- лиальной системы

гепатомегалия лимфаденопатия свистящие хрипы
ортопноэ

спленомегалия новообразование средостения
стридор

Редкие проявления

- головная боль - поражение ЦНС (менее 5%) ведет к повышению внутричерепного давления – головная боль, рвота, слабость, ригидность затылочных мышц, реже – поражение черепных нервов
- на ранних этапах в виде астеноневротического и астеновегетативного синдромов, на поздних стадиях - в виде нейролейкоза.
- синдром верхней полой вены (одышка, сиплый голос, кашель, цианоз, одутловатость шеи, верхних конечностей, верхней половины грудной клетки)

- поражения слюнных желез - синдром Микулича
- пневмониеподобный синдром
- кардиоваскулярные расстройства
- увеличение почек
- новообразования средостения (диф. диагноз с неходжскинской лимфомой)
- опухолевое поражение яичек

Острый миелобластный лейкоз

то клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток

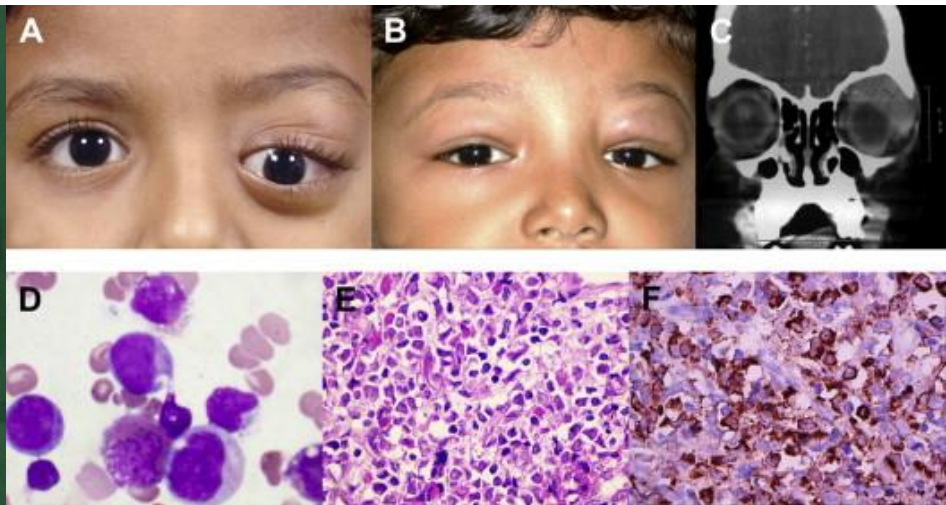
FAB (1976 г.)

- M0 — острый недифференцированный лейкоз;
- M1 — ОМЛ без признаков созревания;
- M2 — ОМЛ с признаками созревания;
- M3 — острый промиелоцитарный лейкоз;
- M4 — острый миеломонобластный лейкоз;
- M4Eo — острый миеломонобластный лейкоз с избытком эозинофилов;
- M5a — острый монобластный лейкоз без созревания;
- M5b — острый монобластный лейкоз с созреванием;
- M6 — острый эритробластный лейкоз;
- M7 — острый мегакариобластный лейкоз.

ВОЗ (2017 г.)

- **ОМЛ с неслучайно встречающимися генетическими аномалиями:**
- ОМЛ с t (8;21) (q22; q22); *RUNX1-RUNX1T1* ;
- ОМЛ с inv (16) (p13.1; q22) или t (16; 16) (p13.1; q22); *CBFB-MYH11* ;
- острый промиелоцитарный лейкоз с t (15;17) (q22; q12); *PML-RARA* ;
- ОМЛ с t (9;11) (q22; q23); *MLLT3-MLL* ;
- ОМЛ с t (6;9) (p23; q34); *DEK-NUP214* ;
- ОМЛ с inv (3) (q21; q26.2) или t (3;3) (q21; q26.2); *RPN1-EVI1* ; *GATA2* , *MECOM* ;
- ОМЛ (мегакариобластный) с t (1;22) (p13; p13); *RBM15-MKL1* ;
- ОМЛ с *BCR-ABL1* ;
- ОМЛ с мутантным геном *NPM1* ;
- ОМЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA* .
- **ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией**
- **Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ**
- **ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS)**
- Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой
- Острый миелобластный лейкоз без созревания
- Острый миелобластный лейкоз с созреванием
- Острый миеломонобластный лейкоз
- Острый монобластный/моноцитарный лейкоз
- Острый эритромиелоз
- Острый мегакариобластный лейкоз
- Острый лейкоз из базофилов
- Острый панмиелоз с миелофиброзом (син.: острый миелофиброз; острый миелосклероз)
- **Миелоидная саркома** (син.: экстрамедуллярная миелоидная опухоль; гранулоцитарная саркома; хлорома)
- **Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна**
- Транзиторный аномальный миелопоэз (син.: транзиторное МПЗ)
- Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна
- **Опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток**
- **Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки**
- Острый недифференцированный лейкоз
- Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
- Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(v;11q23.3); реаранжировка гена *KMT2A* (ранее – *MLL*)
- Острый лейкоз смешанного фенотипа, В/миелоидный, NOS
- Острый лейкоз смешанного фенотипа, Т/миелоидный, NOS
- Острый лейкоз смешанного фенотипа NOS*





Некоторые особенности

- ОЛЛ у детей до 1 года - гиперлейкоцитоз
- Т клеточный ОЛЛ – инфильтрация тимуса (увеличение средостения), одышка, особенно в положении лежа
- ОМЛ (промиелоцитарный тип) – очень часто кровотечения, кровоизлияние в ЦНС и ДВС синдром
- синдром Дауна + ОМЛ = изолированная тромбоцитопения

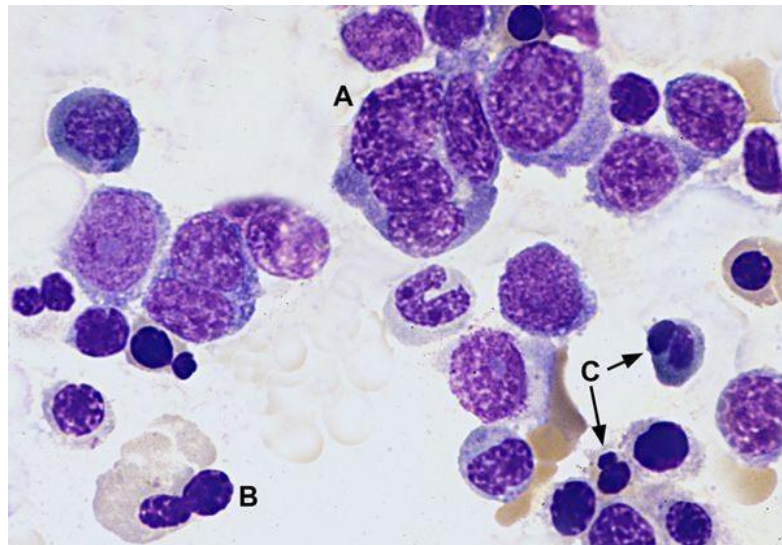
Педиатрические миелодиспластические синдромы

Разнообразная группа клональных заболеваний костного мозга, характеризующихся периферической цитопенией, диспластическими изменениями в костном мозге и неэффективным кроветворением.

Их часто называют "прелейкемией" из-за их склонности к трансформации в ОМЛ.

Редко встречается в детском возрасте, с частотой 1-4 случая на 1 миллион детей. Чаще всего ассоциированы с наследственными синдромами недостаточности костного мозга (напр. Апластические анемии) и другими генетическими заболеваниями.

Чаще всего лечат с помощью трансплантации костного мозга.



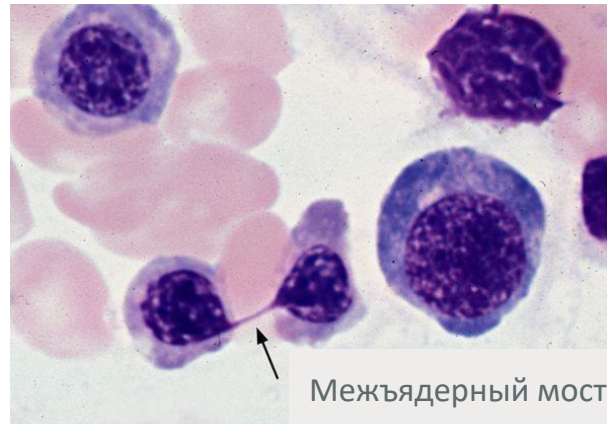
A = многоядерный эритроидный предшественник; B = бинуклеарный мегалобластоидный эритроидный предшественник; C = диспластические ядра эритроидных предшественников.



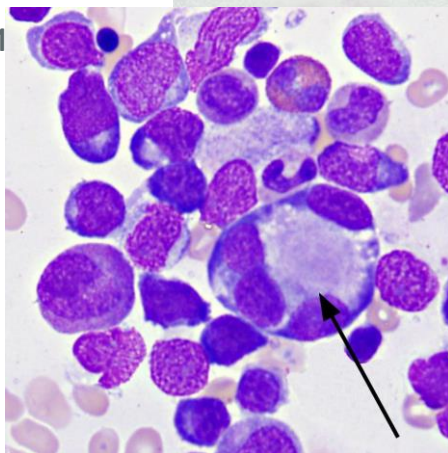
Педиатрические миелодиспластические синдромы

Критерии (минимум 2):

- Длительно существующие необъяснимые цитопении (особенно если >1 ростка)
- Диспластическая морфология в эритроидной, гранулоцитарной или мегакариоцитарной линиях (по крайней мере 2 линии)
- Приобретённые клональные цитогенетические аномалии
- Бласты в костном мозге $> 5\%$, но $< 20\%$



Межъядерный мостик между эритроидными предшественниками



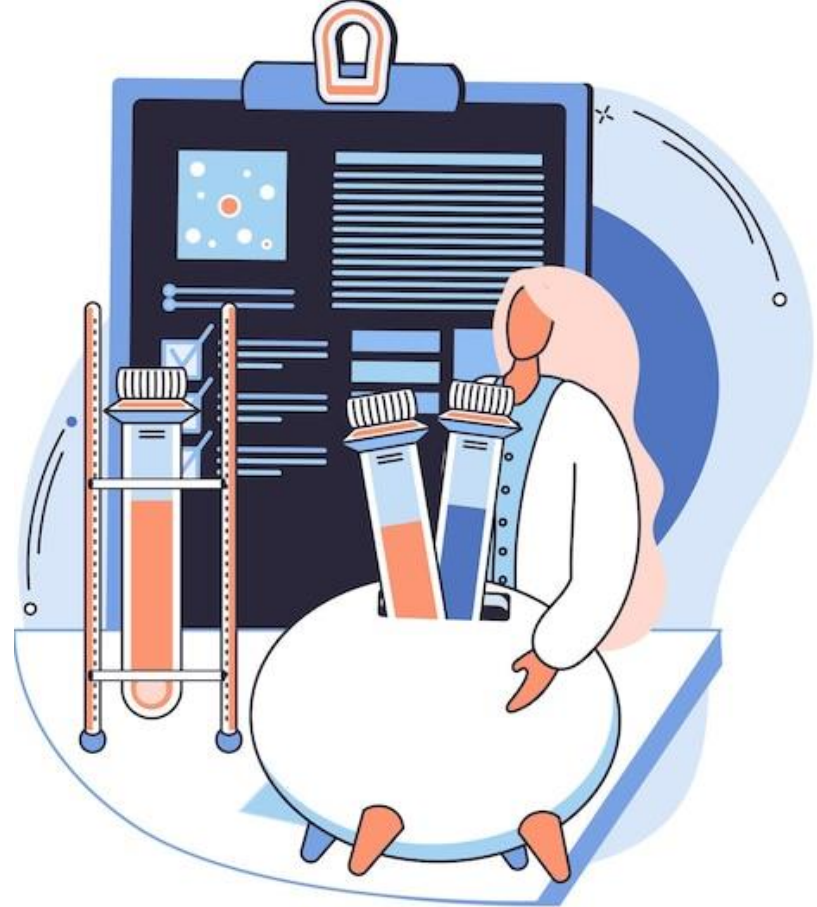
Мегакариоцит с центральной массой, смещающей ядра к периферии

С чем дифференцировать?

лимфаденит,
эпид, паротит,
туберкулез,
лимфогранулематоз,
ревматизм,
ревматоидный артрит,
гепатиты,
инфекционный мононуклеоз,

острый аппендицит,
длительные язвено некротические
стоматиты
ангины,
сепсис,
апластическая анемия,
гемолитическая анемия,
тромбоцитопеническая пурпура
геморрагический васкулит,
дизентерия,

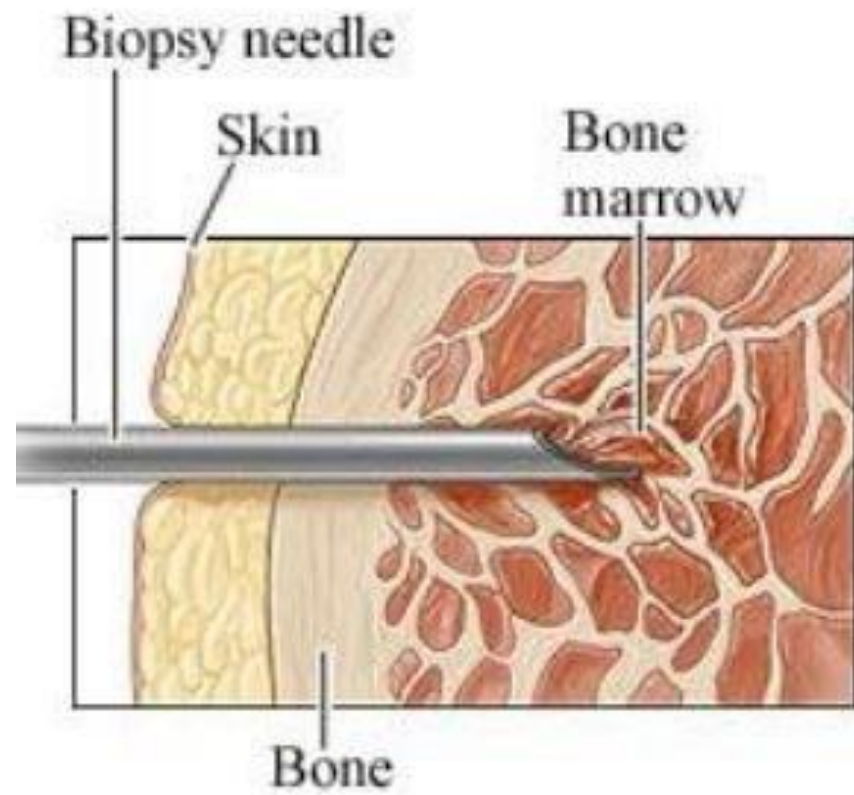
Лабораторная и инструментальная диагностика



LABORATORY
DIAGNOSTIC SERVICES

Клинический анализ крови

- бластные клетки (не всегда обнаруживают в периферической крови)
- анемия (эритропения до 1000/мкл, снижение гемоглобина до 20-30 г/л)
- тромбоцитопения (менее 100 тыс/мкл)
- лейкоциты: от лейкопении (менее 1000/мкл, более 50% больных) до лейкоцитоза более 50 тыс/мкл
- «лейкемический провал» - отсутствие переходных форм между юными недифференцированными и зрелыми кровяными клетками
- повышение СОЭ









Показания к пункции костного мозга

- атипичные клетки в клиническом анализе крови
- депрессия более одного ростка кроветворения -нейтропения менее 500 тыс/мкл, тромбоцитопения менее 150 тыс/мкл, анемия менее 80 г/л)
- необъяснимая лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, ассоциированная с цитопениями

Миелограмма

- процентное содержание различных видов ядросодержащих клеток костного мозга соответствующих рядов (линий) кроветворения
- Т и В- лимфобласты сложно различить между собой морфологически, поэтому для дифференциации используют иммунофенотипирование
- миелобласты отличаются друг от друга по морфологическим характеристикам

Миелограмма

- диагноз острого лейкоза без пункции костного мозга и цитологического исследования аспирата костного мозга неправомочен
- количество бластов, превышающее 25% в костномозговом аспирате, - необходимый критерий для диагноза острой лейкемии
- снижение эритронормобластов, клеток гранулоцитарного ряда и мегакариоцитов

ЦИТОХИМИЯ

- в основе - использование цветных химических реакций для определения в клетке метаболически активных энзимов (ферментов) и субстратов (веществ)
- материалом для исследований служат фиксированные мазки крови и костного мозга

Иммунофенотипирование

- разработана систематизированная номенклатура маркерных молекул, обозначаемых символом CD (Cluster Designation or Cluster of Differentiation)
- она была предложена для практики в 1982 г. для идентификации и исследования поверхностных мембранных белков лейкоцитов

Иммунофенотипирование

- один из методов дифференциации клеток в образцах крови, костного мозга, лимфатических узлов и других органов и тканей
- при помощи флюоресцентно меченных моноклональных антител на основе реакции «антиген–антитело» определяют тип и функциональное состояние клетки по наличию определенного набора клеточных маркеров — рецепторов, антигенов, кластеров дифференцировки (CD) на поверхности или внутри клетки

Иммунофенотипирование

- использование панели моноклональных антител к кластерам дифференцировки и определение процентного соотношения их экспрессии в бластной популяции позволяют указать, к какой линии (Т или В) относится лейкоэмический клон у данного больного, а также фенотипировать миелобласты

Цитогенетическое обследование

- все пациенты с онкологическими заболеваниями системы крови должны иметь генетическую (цитогенетическую, молекулярно-генетическую) верификацию диагноза
- на сегодняшний день наиболее достоверное прогностическое значение в отношении курбельности (излечимости) острого лейкоза

Люмбальная пункция

CNS1 – пункция не травматичная (< 10 эритроцитов/мкл), отсутствие лейкоэмических клеток

CNS2 – пункция не травматична, < 10 лейкоцитов/мкл, возможно наличие лейкоэмических клеток

CNS3 – пункция не травматична, ≥ 10 лейкоцитов/мкл, наличие лейкоэмических клеток после цитоцентрифугирования

TLP+ – травматичная пункция с примесью лейкоэмических клеток

TLP- – травматичная пункция, отсутствие примеси лейкоэмических клеток.

Другие лабораторные методы

- Биохимический анализ крови
- Коагулограмма
- Определение группы крови и резус-фактора

Инструментальные методы

- рентген
- УЗИ
- КТ, МРТ

Лечение. Задачи лечения

- полная эрадикация лейкозных клеток
- достижение полной ремиссии
- увеличение безрецидивной выживаемости больного
- выздоровление

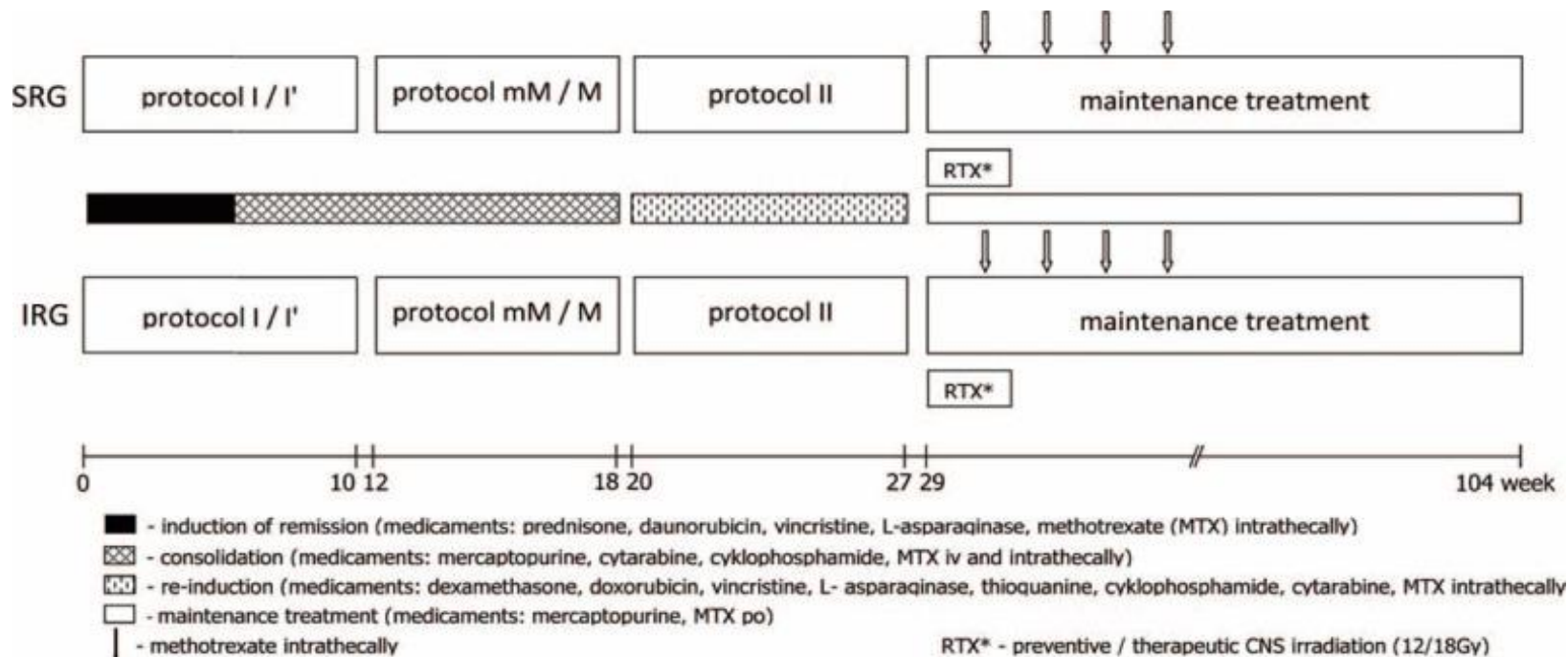
Лечение. Направления терапии

- специфическая химиотерапия – направлена на достижение и закрепление ремиссии; состоит из нескольких этапов; различна ОЛЛ и ОМЛ
- сопроводительная терапия – направлена на снижение интоксикации при лизисе опухолевого субстрата и уменьшение побочных токсических эффектов химиотерапии
- заместительная терапия – при угрожающей тромбоцитопении и анемии
- трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (ТГСК)

Принципы терапии

- индукция ремиссии (начальное лечение, максимально быстрое и значительное уменьшение массы опухоли) – **несколько недель**
- консолидация ремиссии (закрепление достигнутого эффекта) и интенсификация – **несколько месяцев**
- поддерживающее лечение (уничтожение остаточных бластных клеток) – **несколько лет**

Протокол лечения ОЛЛ (пример)



Принципы терапии

- профилактика и лечение (при необходимости) нейрорлейкоза (интратекальное введение препаратов)
- краниальное облучение

Принципы назначения химиотерапии

- учет конкретной формы лейкозы и факторов риска
- комбинация химиопрепаратов
- расчет дозы химиопрепаратов на m^2
- четкое соблюдение интервалов между курсами
- то есть полное и четкое выполнение протокола лечения
- адекватная сопроводительная терапия

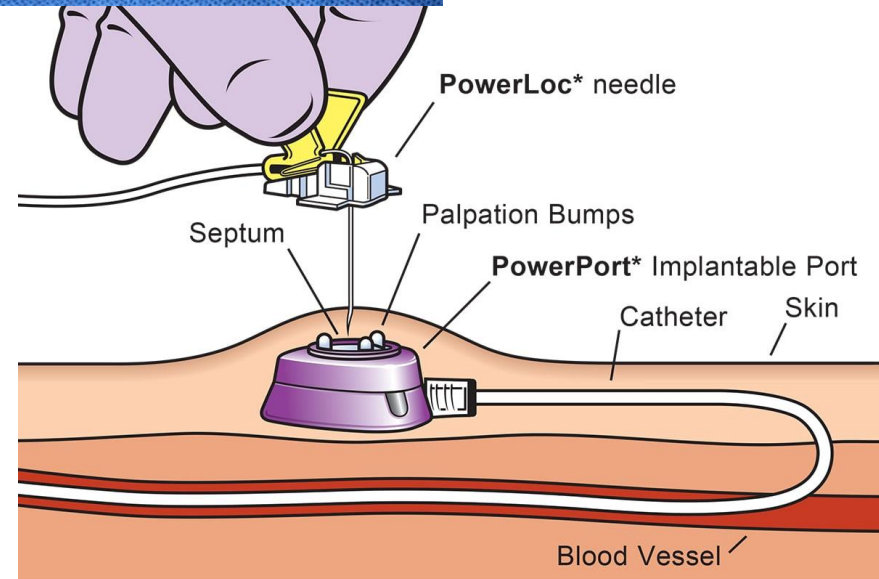
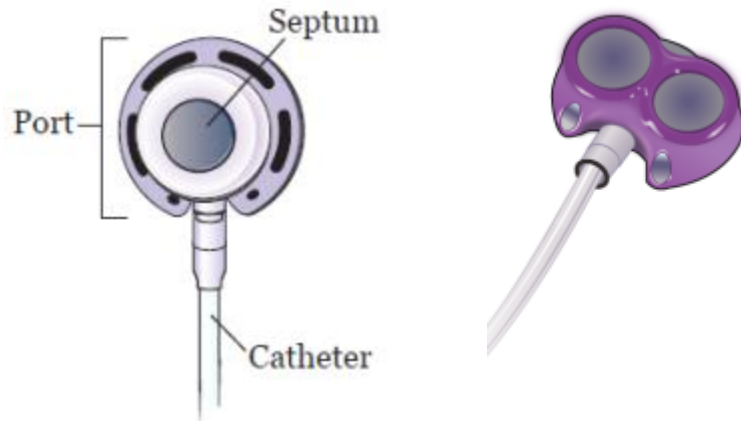
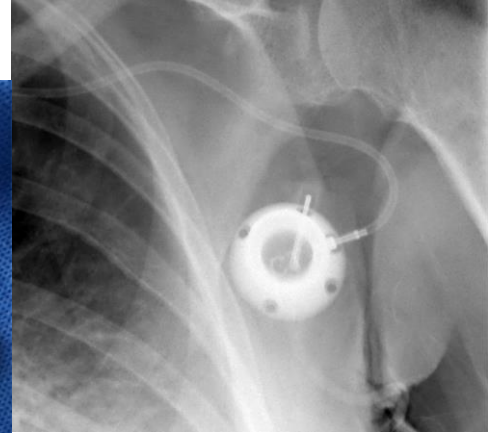
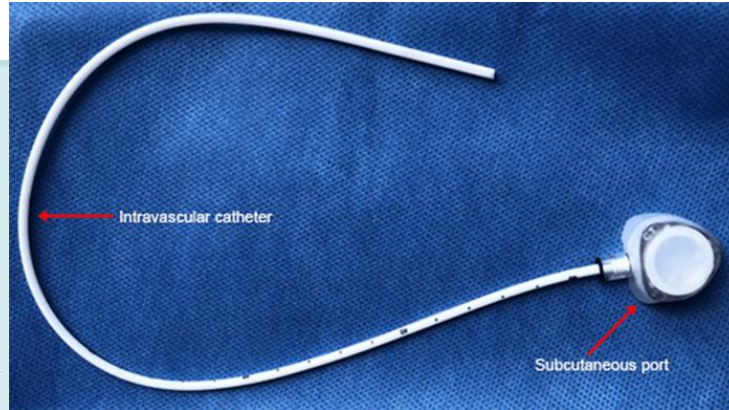
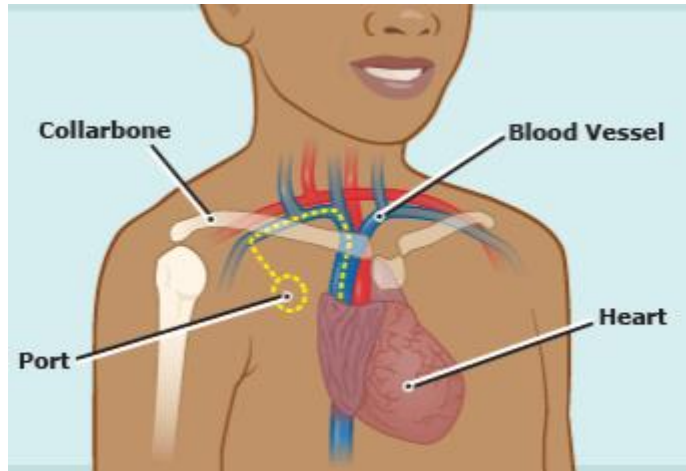
Химиопрепараты

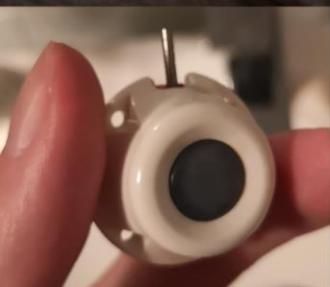
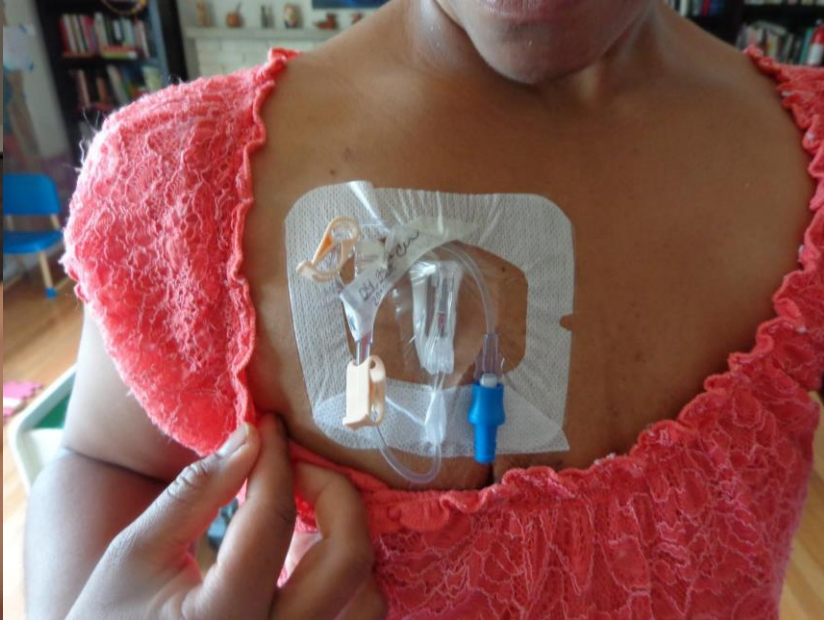
- 1 группа – циклоспецифические препараты (действуют в одной или нескольких фазах митоза)
- 2 группа действуют независимо от цикла деления клетки

Химиопрепараты

- алкилирующие агенты (лейкеран, мелфолан, циклофосфан)
- антиметаболиты (метотрексат, цитарабин, меркаптопурин)
- противоопухолевые антибиотики (доксорубицин, даунорубицин, митоксантрол)
- препараты растительного происхождения (винкристин, винбластин)
- другие (ферменты, **гормоны**)

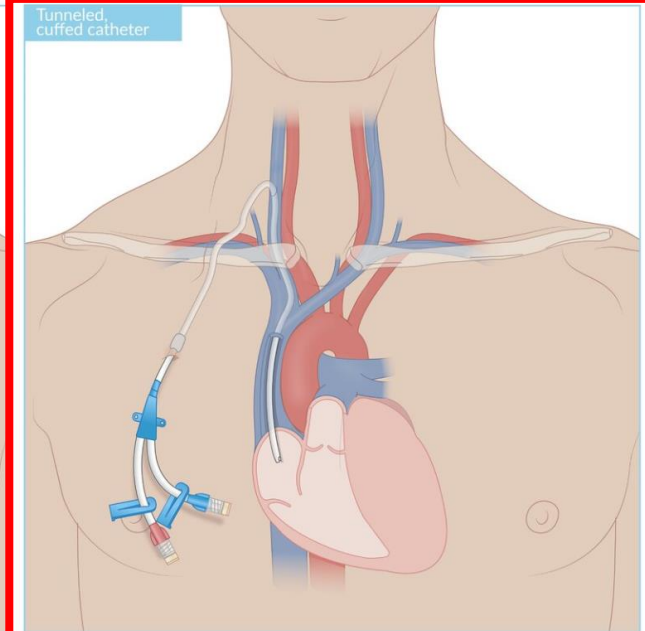
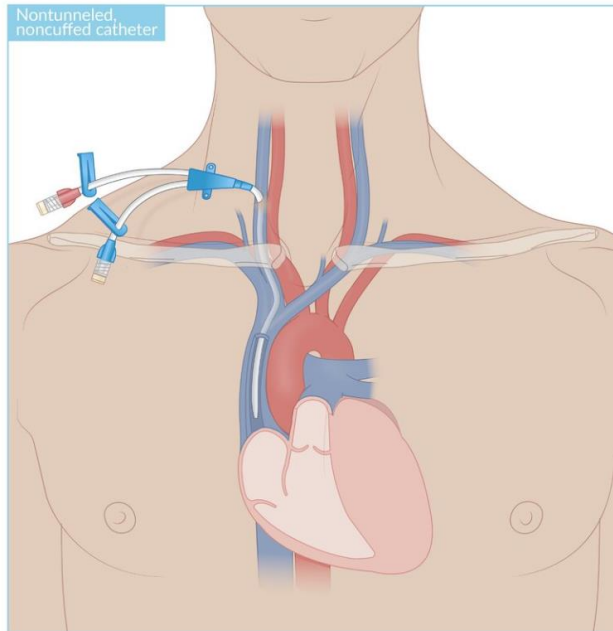
Имплантируемый порт

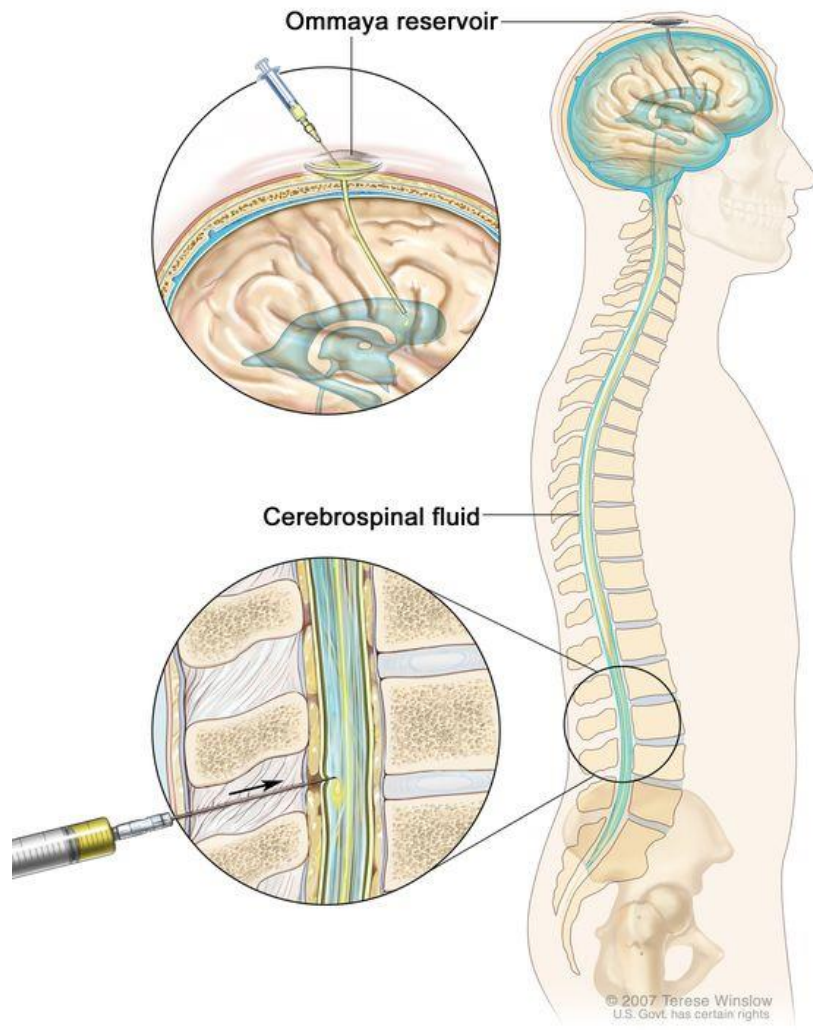




CT Identification Label		Maximum Flow Rates and Pressures		Check for blood return and flush
Power Injection Rated Port		Flow Rate	Maximum Pressure	
VERIFIED	Initial & Date	150	5 ml/sec 300 psi	
		200	5 ml/sec 300 psi	
		220	5 ml/sec 300 psi	
Non-CT Rated Label		Do NOT Use Port For Power Injection Procedures		Check for blood return and flush
Initial & Date				

Туннелированный ЦВК (Бровиак, Хикман)





Побочные эффекты терапии

- кровотечение
- анемия
- инфекционные осложнения, в том числе оппортунистические (кандидоз, аспергиллез)
- тошнота, рвота
- аллопеция
- анафилактический шок и др.

Сопроводительная терапия

- диета, гигиенические мероприятия (стерильный блок!!!)
- заместительная терапия – тромбоцитарная масса, эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма
- профилактика синдрома лизиса опухоли - адекватная водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
- противорвотная терапия
- антибактериальная терапия, противогрибковая терапия
- противовирусная терапия

Неблагоприятный прогноз при ОЛЛ

- возраст больного до 1 года или старше 10 лет
- высокий лейкоцитоз в момент диагноза
- Т-клеточный ОЛЛ
- хромосомные аномалии в лейкемических клетках, например филадельфийская хромосома – транслокация $t(9;22)$
- распространение ОЛЛ в другие органы, помимо костного мозга (например, возникновение нейролейкемии)
- ранний или повторный рецидив лейкоза

Неблагоприятный прогноз при ОМЛ

- возраст младше 2 и старше 60 лет
- гиперлейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$
- поражение ЦНС
- FAB-вариант M5, M6, M7
- CD14+, CD13+, CD34+
- бифенотипичность

ТГСК

- аутогенная (пересадка собственных СК, не проводят при острых лейкозах)
- аллогенная (от родственного донора, от неродственного донора)
- пуповинная кровь
- в настоящее время оптимальным вариантом подбора неродственного донора признано **соответствие пары донор–реципиент по 10 HLA-аллелям**

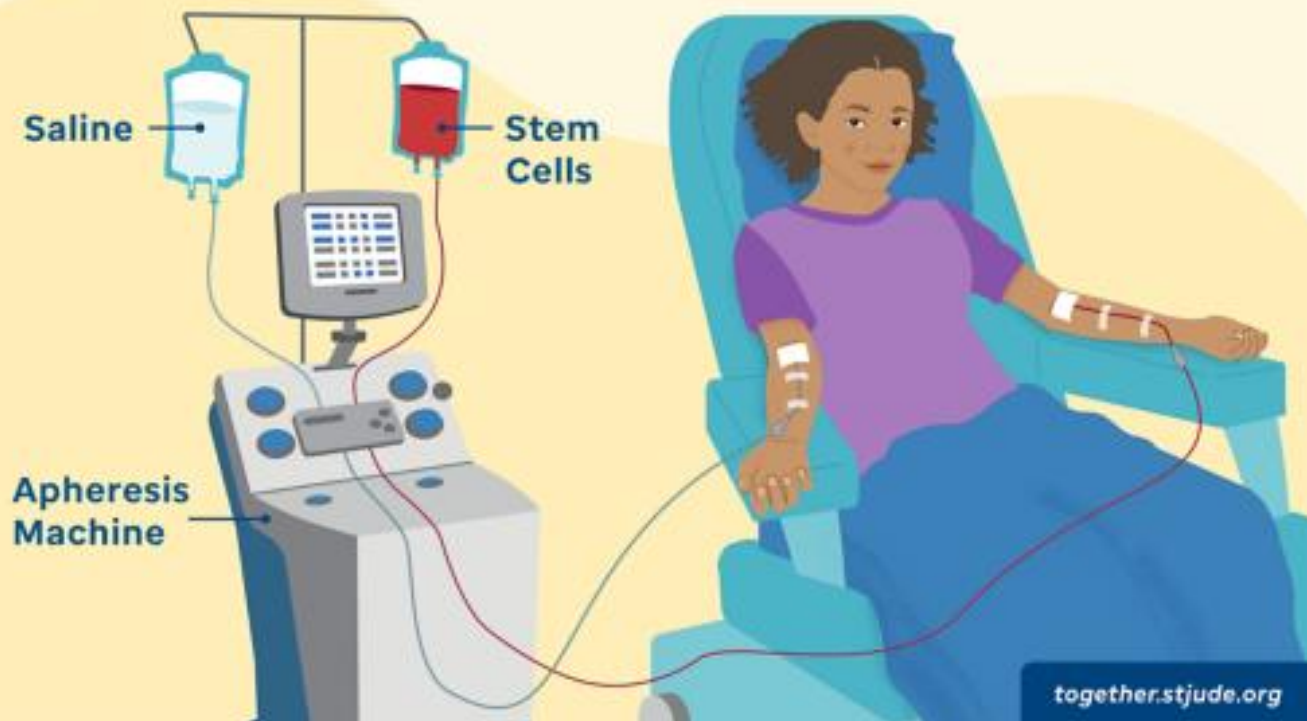
Осложнения ТГСК

- реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) - аутоиммунное воздействие со стороны донорских клеток
- острая РТПХ – первые 100 дней после ТГСК
- хроническая – более 100 дней





Apheresis

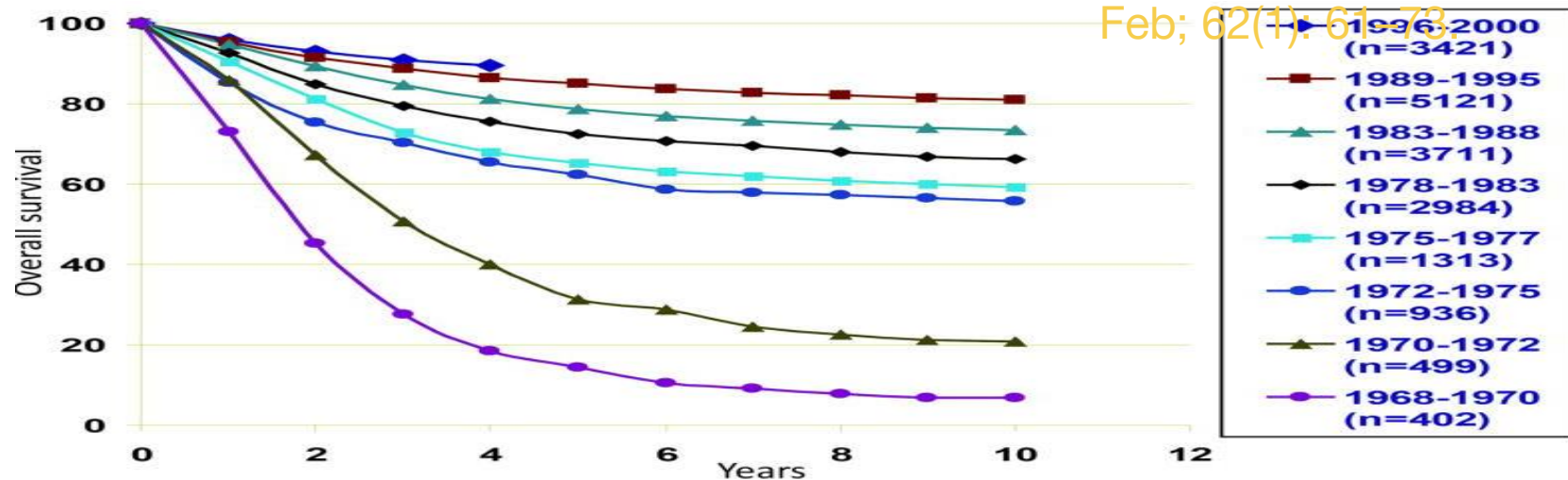


Новые методы лечения

- применение таргетных препаратов – многообещающее направление, позволяющее индивидуализировать лечение, минимизировать побочные эффекты
- адаптивная иммунотерапия донорскими НК-клетками

Выживаемость детей с ОЛЛ

Pediatr Clin North Am. 2015
Feb; 62(1): 61-73.



ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Острый промиелоцитарный лейкоз	Полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA)- весаноид
Острый лимфобластный лейкоз (Ph+)	Ингибиторы тирозинкиназы – Гливек (иматиниб)
ХМЛ	Ингибиторы тирозинкиназы – Гливек
ХЛЛ и лимфомы	Моноклональные антитела к CD20 (Мабтера) и CD 52 (Кэмпас)
ОЛЛ (Т-вариант)	Биспецифический активатор Т-клеток - блинатумомаб
ОЛЛ	Ингибитор JAK-киназ 1 и2 – руксолитиниб (стадия клинических испытаний)