

Гемопозэз

- Кроветворение (синоним гемопозэз) — процесс образования, развития и созревания форменных элементов крови: эритроцитов (эритропозэз), лейкоцитов (лейкопозэз), тромбоцитов (тромбопозэз).

Теория кроветворения

- Первый класс составляют стволовые полипотентные клетки, способные к самоподдержанию в течение длительного времени и к дифференцировке по всем листкам кроветворения.

Теория кроветворения

- второй класс: ограниченно полипотентные клетки — предшественники миелопоэза и лимфопоэза (обладают ограниченной способностью к самоподдержанию)
- третий класс: унипотентные клетки-предшественники которые также не способны к длительному самоподдержанию, но способны к пролиферации и дифференцировке

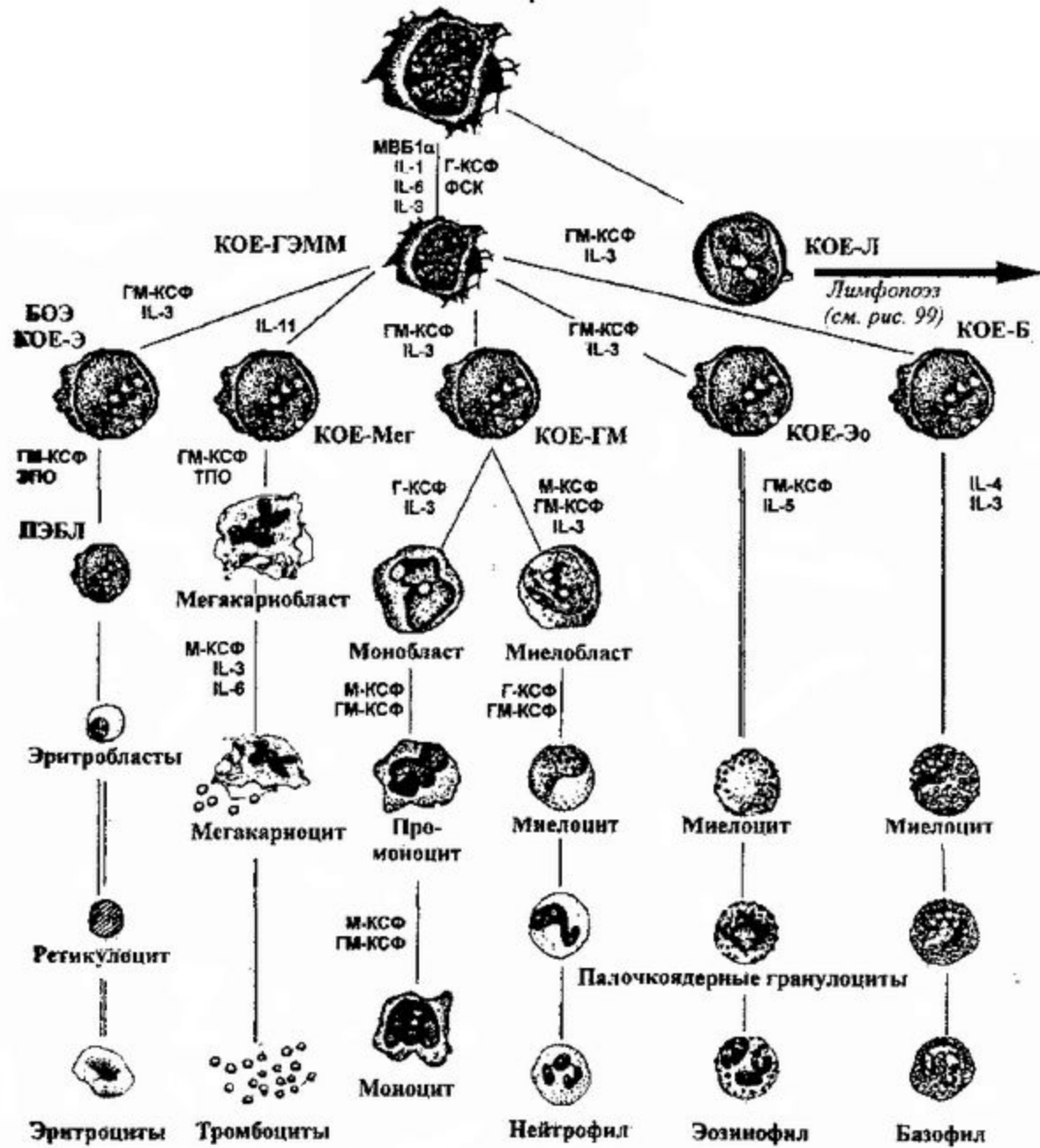
Теория кроветворения

- четвертый класс — морфологически распознаваемые, пролиферирующие клетки, являющиеся родоначальниками отдельных рядов миелопоэза: гранулоцитопоэза, моноцитопоэза, эритропоэза, мегалоцитопоэза, лимфопоэза.

Теория кроветворения

- Пятый класс— это созревающие клетки (переходные формы).
- Шестой класс — зрелые клетки с ограниченным жизненным циклом

Стволовая клетка крови

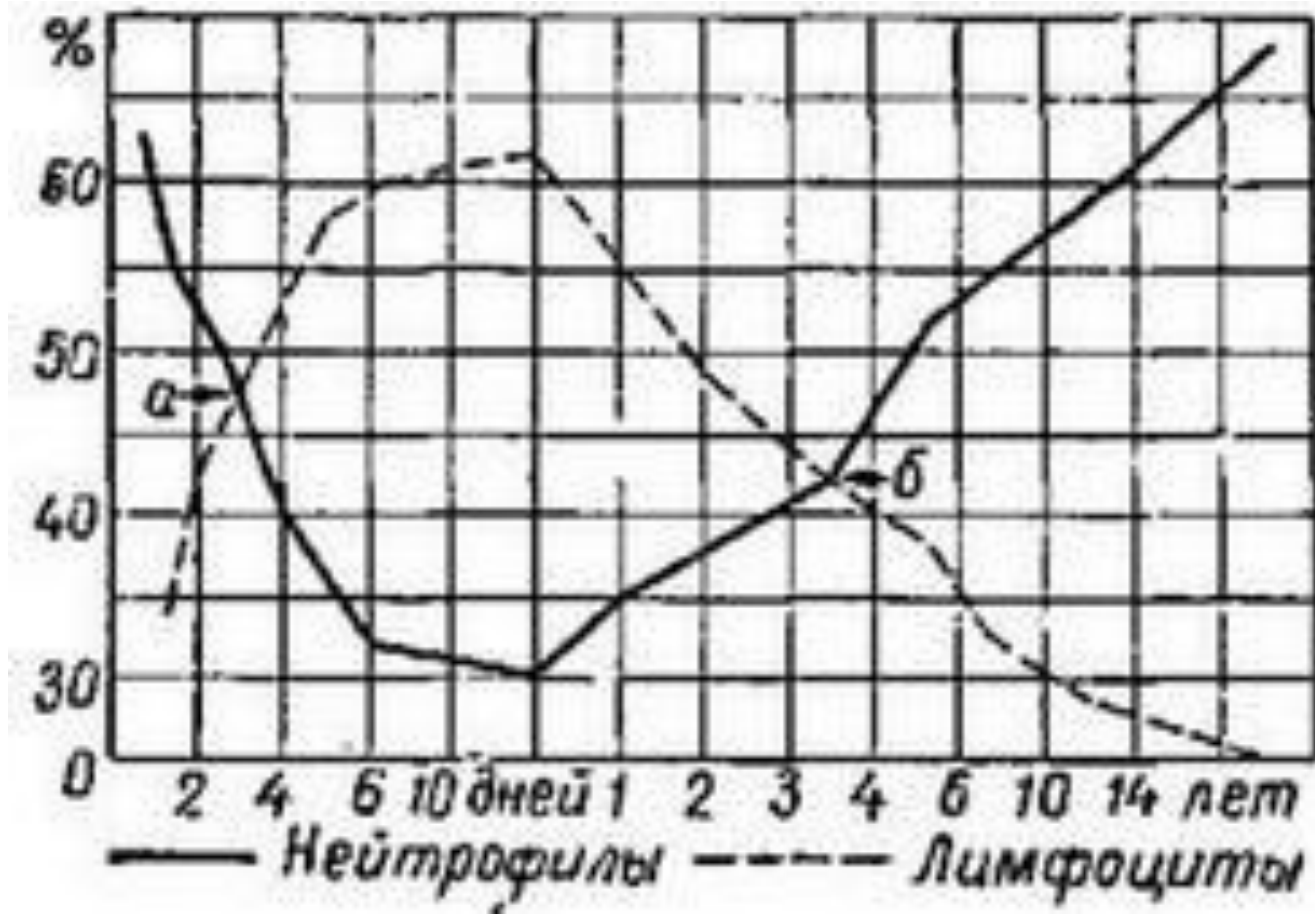


Особенности детского возраста

- Период новорожденности:
 1. Увеличение Нв, эритроцитов и гематокрита
 2. Лейкоцитоз
 - Во втором полугодии количество эритроцитов снижается
 - Лейкоцитоз исчезает к первому месяцу жизни

Особенности детского возраста

- Лейкоцитарный перекрест



Нейтропения

- Гемоглобин 120
- Лейкоциты 3.5
- Тромбоциты 164

Нейтропения

- п\я 1 с\я 10 лимфоциты 76 моноциты
10

Нейтропения абсолютная (гранулоцитов – 385 мкл)

- п\я 5 с\я 60 лимфоциты -24 моноциты
-8

Нейтропения относительная (
гранулоцитов – 2275 в мкл)

Нейтропения

- Легкая (гранулоцитов менее 1500 в мкл)
- Среднетяжелая (гранулоцитов менее 1000 в мкл)
- Тяжелая (гранулоцитов менее 500 в мкл)

Анемия – патологическое состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина и/или количества эритроцитов в единице объема крови, которое приводит к нарушению снабжения тканей кислородом (гипоксии).

- анемия I степени (легкая)

110–90 г/л

- анемия II степени (средней тяжести)

90–70 г/л

- анемия III степени (тяжелая)

менее 70 г/л

□ Анемии вследствие нарушения эритропоэза

дефицитные, апластические

□ Анемии вследствие повышенного разрушения эритроцитов

гемолитические

□ Анемии вследствие кровопотери

постгеморрагические

Диагностика

- **MCV (Mean Corpuscular Volume)** - средняя величина объема эритроцитов.
- **MCV < 80ft** (эритроциты характеризуются как микроциты) - микроцитарные анемии (железодифицитная анемия, талассемия, сидеробластная анемия);
- **80ft < MCV < 100ft** (эритроциты характеризуются как нормоциты) - нормоцитарные анемии (апластическая анемия, гемолитическая анемия, гемоглобинопатия, постгеморрагическая анемия);
- **MCV > 100ft** (эритроциты характеризуются как макроциты) - макроцитарные и мегалобластные анемии (фолиеводефицитная анемия, В₁₂-дефицитная анемия).
- .

Диагностика

- **МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin)** - среднее содержание гемоглобина в эритроците.
- Норма: 27-31 пг

Диагностика

- **МСНС (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)** - показатель насыщенности эритроцитов гемоглобином
- Норма: 33-37%

Диагностика

- **RDW (Red Cell Distribution Width)** -
распределение эритроцитов объему.
- Норма - 11,5-14,5%

Классификация анемий по показателям

RDW, MCV

- Гомогенные анемии (RDW-норма):
 - Микроцитарные анемии (MCV-занижен): бета-талассемия, хронические заболевания;
 - Нормоцитарные анемии (MCV-норма): острая кровопотеря, гемолитическая анемия вне криза, хронические заболевания;
 - Макроцитарные анемии (MCV-завышен): болезни печени, апластическая анемия.
- Гетерогенные анемии (RDW-завышено):
 - Микроцитарные анемии (MCV-занижен): дефицит железа;
 - Нормоцитарные анемии (MCV-норма): дефицит железа, гемоглобинопатия
 - Макроцитарные анемии (MCV-завышен): дефицит фолиевой кислоты и витамина B₁₂, гемолитический криз

Железодефицитная анемия

Причины:

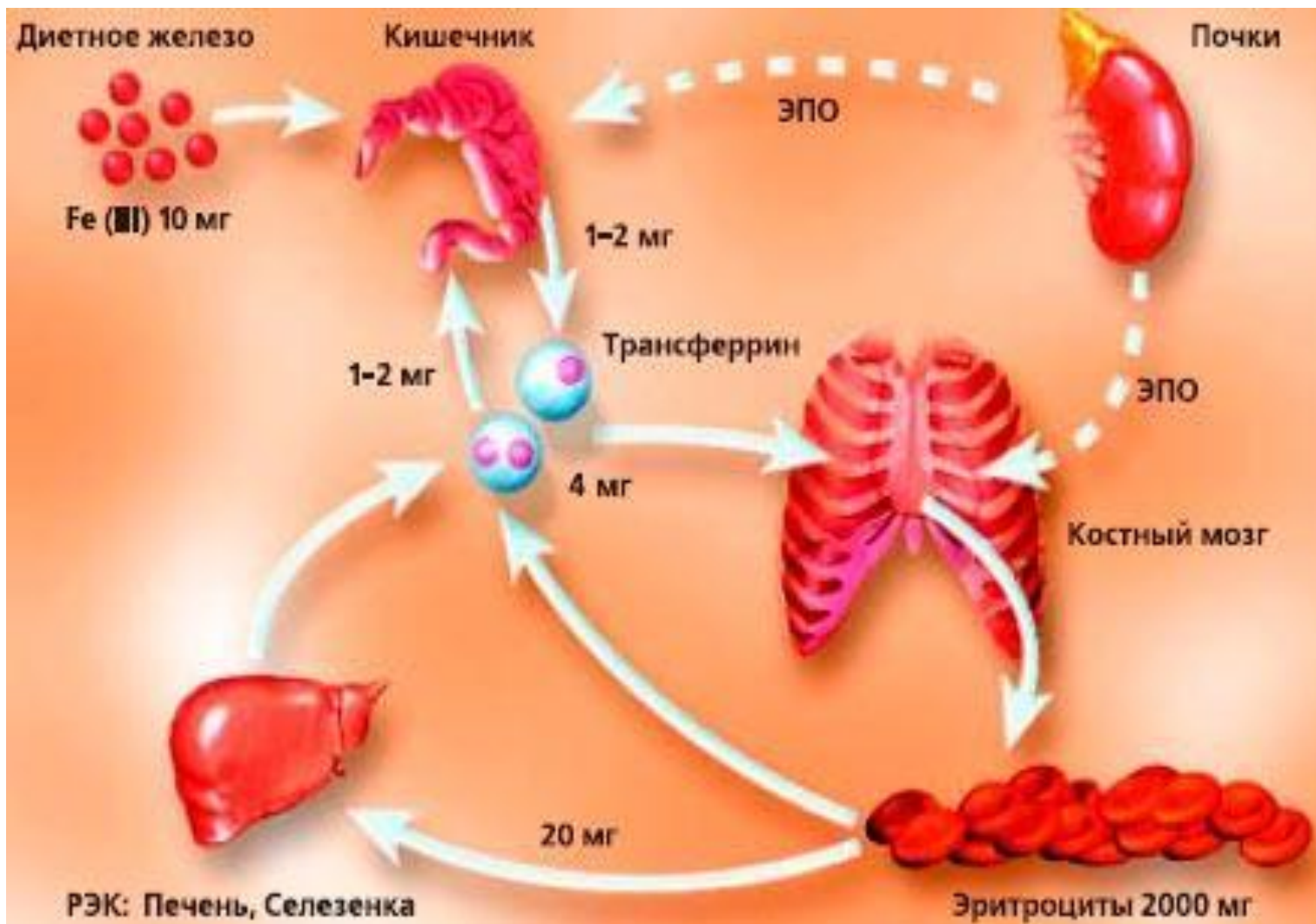
- нарушение потребления железа (несоответствие потребляемого с пищей железа и его расхода в организме)
- нарушение всасывания железа в организме (заболевания желудка, тонкого кишечника)
- хронические кровопотери (желудочно-кишечные, маточные кровотечения и др.)

Группы риска ЖДА

- молодые люди (усиленный рост);
- беременные;
- женщины, кормящие ребенка грудью;
- пациенты с заболеваниями желудка, тонкого кишечника, печени;
- пациенты, страдающие хроническими кровотечениями.

Патогенез ЖДА

- Железо входит в состав комплексных соединений и распределено в организме следующим образом:
- Гемовое железо — 70%;
- депо железа — 18% (внутриклеточное накопление в форме ферритина и гемосидерина);
- функционирующее железо — 12% (миоглобин и содержащие железо ферменты);
- транспортируемое железо — 0,1% (железо, связанное с трансферрином).



Патогенез ЖДА

- Первоначально уменьшаются запасы железа в печени, селезенке, костном мозге, что получает отражение в снижении уровня ферритина в крови. На этой стадии происходит компенсаторное усиление всасывания железа в кишечнике и повышение уровня мукозного и плазменного трансферина. Содержание сывороточного железа еще не снижено, анемии нет. Однако в дальнейшем истощенные депо железа уже не способны обеспечить эритропоэтическую функцию костного мозга и, несмотря на сохраняющийся высокий уровень трансферина в крови, значительно снижаются содержание железа в крови (транспортное железо), синтез гемоглобина, развиваются анемия и последующие тканевые нарушения.

Железодефицитная анемия

- Анемический синдром: бледность, сухость кожи и слизистых оболочек; слабость, утомляемость, сонливость; головокружение, обмороки; снижением аппетита, тахикардия, систолический шум на верхушке сердца

Сидеропенический синдром

- извращение вкуса (поедание грязи, мела, льда) и обоняния (приятен запах бензина, нафталина);
- гиперемия, шелушение и появление трещин в области красной каймы губ;
- дистрофия ногтей, ломкость волос.

Диагностика

- С помощью анализа, выполненного ручным методом:
 1. Снижение гемоглобина
 2. нормальное или сниженное количество эритроцитов
 3. Снижение цветового показателя
 4. Нормальное или слегка повышенное количество ретикулоцитов
 5. Анизоцитоз(характерин микроцитоз) и пойкилоцитоз

Диагностика

2. Автоматический анализатор

- Повышение RDW (степень выраженности анизоцитоза)
- Снижение MCV(снижение среднего объема эритроцитов)
- Снижение среднего содержания Hb в эритроците MCH и средней концентрации Hb в эритроците MCHC

Диагностика

3. Биохимический анализ

- Снижение железа
- Повышение ОЖСС, ЛЖСС
- Снижение уровня ферритина

Диагностика

- Анамнез
- ФГДС
- Колоноскопия
- Консультация гинеколога

Лечение

- Препараты железа

1. Энтеральные

А) солевые (актиферрин, сорбифер, тотема, фероплекс)

В) Гидроксид-полимальтозный комплекс (мальтофер и феррум-лек)

2. Парентеральные

Показания к парентеральным препаратам железа

- Тяжелая форма ЖДА
- Непереносимость оральных препаратов железа
- Наличие заболеваний ЖКТ
- Необходимость быстрого насыщения организма железом

Доза препаратов

- Легкая 5 мг\кг 1 месяц, затем 3 месяца в дозе 3 мг\кг
- Средняя 5-7 мг\кг 1 месяц, затем 5 мг\кг 3 месяца и 3 мг\кг еще 1 мес
- Тяжелая -8 мг\кг 1 месяц, затем 5 мг\кг 3 месяца и 3 мг\кг еще 2 месяца

Контроль эффективности терапии

- Ретикулоцитарная реакция на 7-10 день терапии
- Повышение гемоглобина на 10 г\л к концу 4 недели терапии
- Исчезновение клиники через 2 месяца лечения
- Нормализация ферритина через 6 месяцев

Мегалобластные анемии

- Дефицит В12
- Дефицит витамина В9

Дефицит витамина В 12

- Пищевая недостаточность витамина В12
- Нарушение абсорбции витамина В12

Механизм всасывания витамина В12

- Витамин В12, поступающий в организм с пищей - "внешний фактор»
- Parietalные клетки желудка синтезируют термолабильный щелочеустойчивый фактор (его обозначают как "внутренний фактор" Кастла),
- Комплекс витамина и гликопротеина связывается со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки средней и нижней части подвздошной кишки и далее поступает в кровь.

Нарушение абсорбции витамина В12

- уменьшения или прекращения синтеза внутреннего фактора Кастла (хирургическое вмешательство на желудке, пернициозная анемия)
- нарушения всасывания комплекса "витамин В12 + гликопротеин" в подвздошной кишке (заболевания поджелудочной железы, заболевания подвздошной кишки, нарушение синтеза ферментов, участвующих в переносе);
- повышенного расходования витамина;
"конкурентного" использования витамина В12 в кишечнике паразитами или микроорганизмами.

Патогенез

- нарушение синтеза нуклеиновых кислот в эритрокариоцитах, а также обмена жирных кислот в них и клетках других тканей.
- Витамин В12 имеет две коферментные формы: метилкобаламин и 5 - дезоксиаденозилкобаламин.

- Клиника:

Анемический синдром

Синдром дефицита вит В12:

1. Начальные признаки

- Мегалобластная анемия

- Парестезии

- Красный «лакированный» язык

- Потеря веса

Развернутая клиническая картина

- Желтушность кожи
- Гиперпигментация, витилиго
- Глоссит
- Тошнота, рвота, диарея, боли в животе
- Развитие периферической нейропатии
- признаки фуникулярного миелоза (шаткая походка, парестезии, болевые ощущения, онемение конечностей и др.).

Причины дефицита фолиевой КИСЛОТЫ

- Недостаточное поступление
 1. Способы приготовления пищи
 2. Вскармливание козьим молоком
 3. Диеты при ФКУ
- Нарушение всасывания

Дефицит витамина В9

- Недостаточность фолиевой кислоты обуславливает нарушение синтеза и структуры ДНК , что сопровождается переходом нормобластического типа кроветворения на мегалобластический.

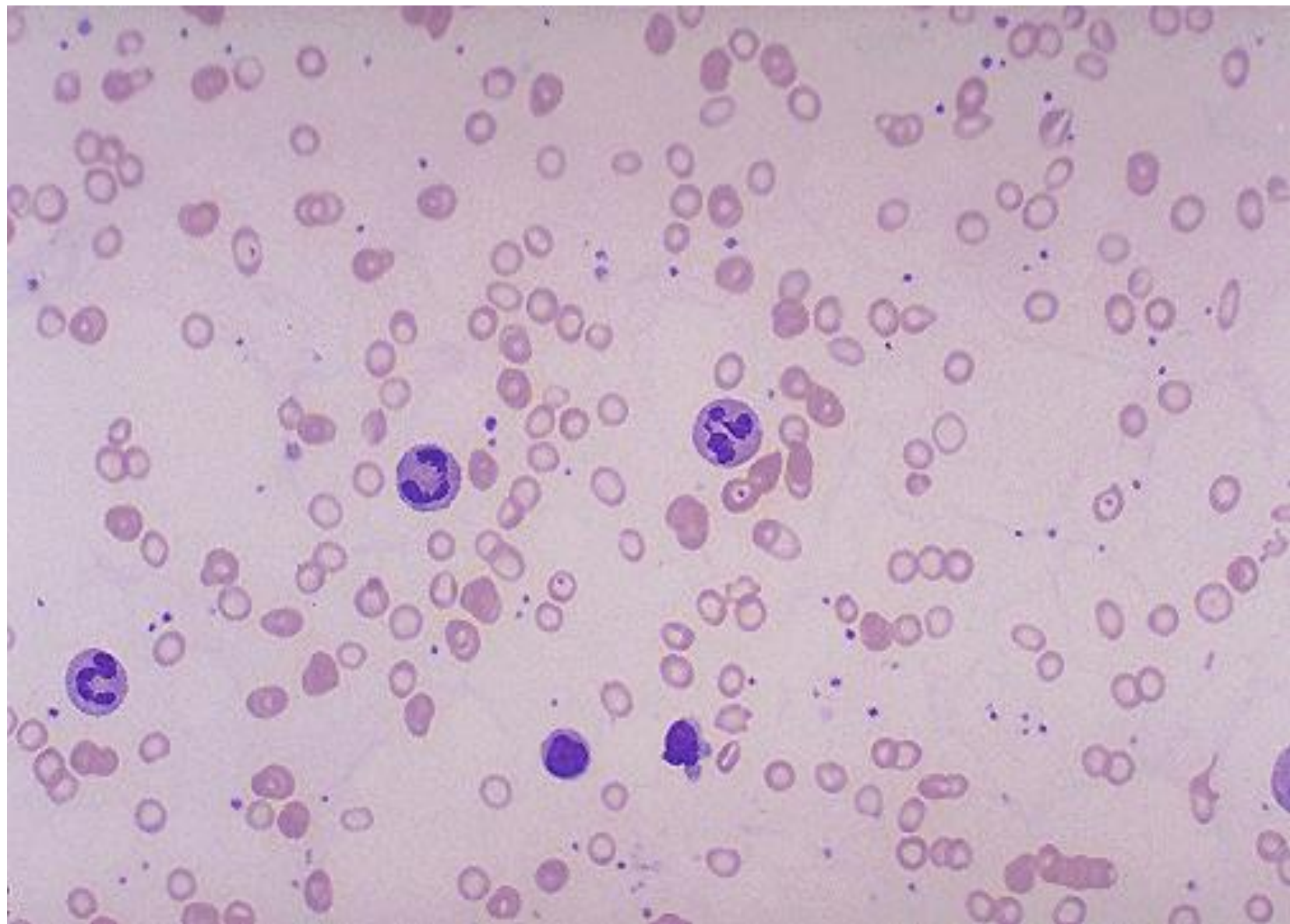
Дефицит витамина В9

Проявления

- В большинстве своем такие же, как при витамин В12 - дефицитной. Однако при этом отсутствуют гастроэнтероколитический и неврологический синдромы

Диагностика

- Повышение MCV и RDW
- базофильная пунктация цитоплазмы эритроцитов
- Повышение цветового показателя
- Тельца Жолли и кольца Кебота
- Лейкопения, тромбоцитопения
- Гиперсегментация ядер нейтрофилов
- Миелограмма: мегалобластный тип кроветворения: клетки крупные, ядра зернистые, остатки ядер



- Лечение:
- Назначение витамина В12 – 25-100 мг в течении 7-14м дней, далее однократно один раз в месяц по 1000 мг в месяц
- Назначение фолиевой кислоты 100-200 мг – в течении нескольких месяцев

Гемолитические анемии -
заболевания различной этиологии,
при которых происходит интенсивная
деструкция эритроцитов.

Анемия обусловлена тем, что
деструкция эритроцитов превышает
продукцию их в костном мозге

Гемолитические анемии у детей

Несостоятельность мембраны эритроцитов вследствие:

— воздействия внутриклеточных факторов:

✓ дефекты строения эритроцитов

(мембранопатии, гемоглобинопатии, энзимопатии)

— воздействия внешних факторов:

✓ иммунный гемолиз

✓ механические, термические и др. факторы

Гемолитические анемии у детей

Независимо от причины гемолиза:

Клинические проявления:

- ✓ анемический синдром
- ✓ желтуха

Лабораторные проявления:

- ✓ Анемия
- ✓ Ретикулоцитоз
- ✓ Увеличение непрямого билирубина
- ✓ Увеличение ЛДГ

Другие симптомы (лихорадка, боли в животе, почечная недостаточность, скелетные аномалии, гепатомегалия, желчнокаменная болезнь и др.) **зависят от характера гемолитических расстройств**

Гемолитические анемии у детей

Локализация гемолиза

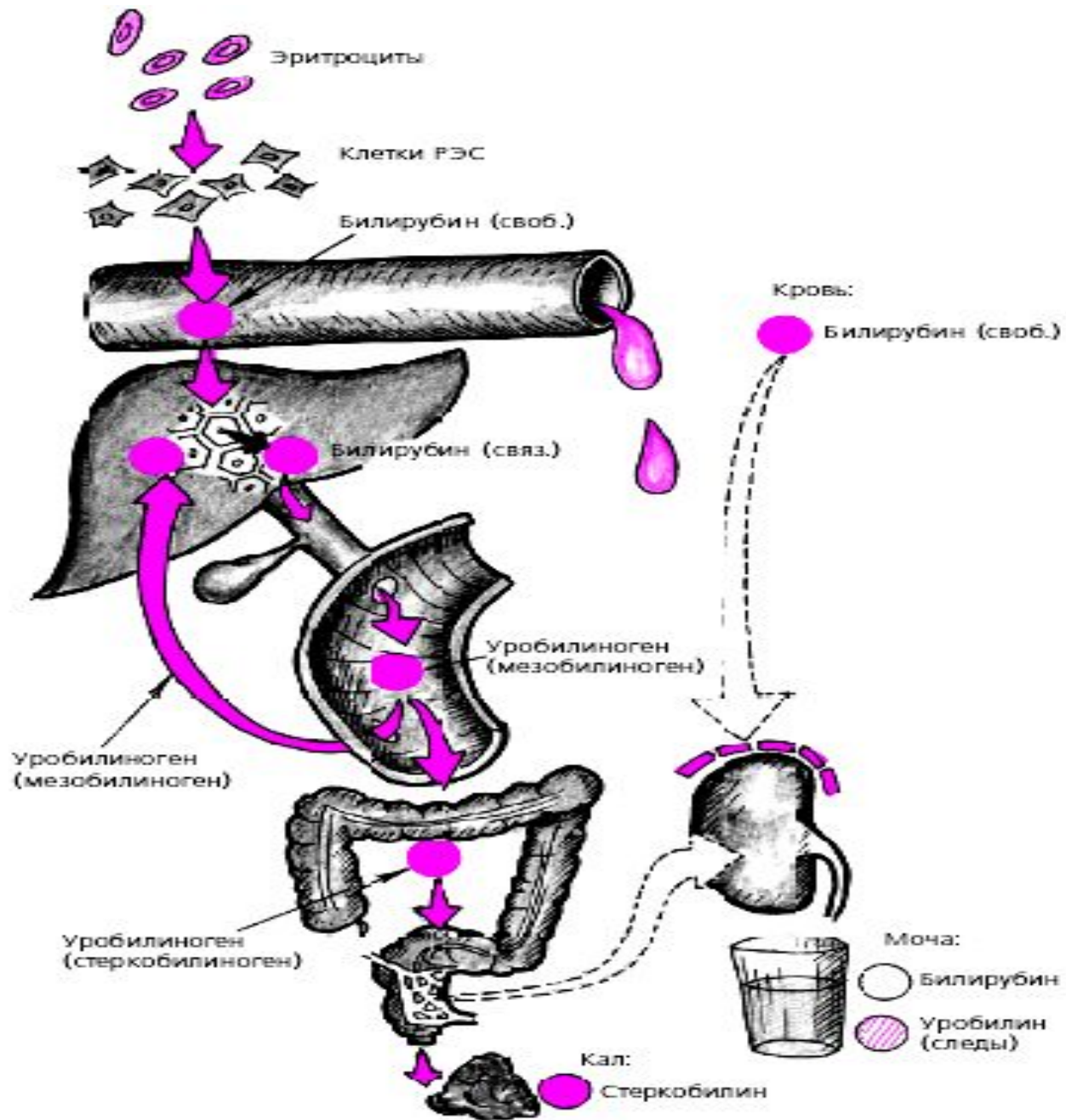
- *внутрисосудистый гемолиз*
- *внесосудистый гемолиз*

Течение гемолиза

- *острое*
- *хроническое*
- *с кризами*

Тяжесть гемолиза

- *компенсированный*
- *легкий*
- *умеренный*
- *тяжелый*



Внутрисосудистый гемолиз

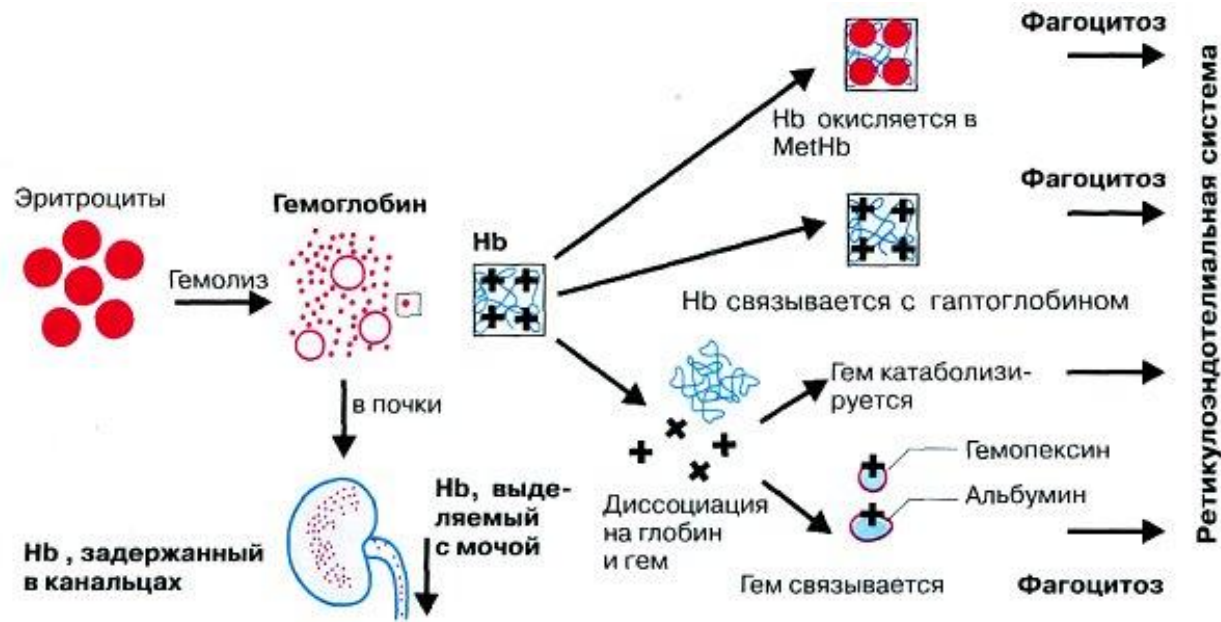


Рис. 48. Возможные пути утилизации гемоглобина при внутрисосудистом гемолизе. При массивном внутрисосудистом гемолизе некоторое количество Hb фильтруется в почках (фильтр в клубочках пропускает молекулы < 60–70 кДа, Hb имеет Мм около 64 кДа). В почечных канальцах значительное количество Hb подвергается эндоцитозу и может вызвать их гемосидероз, а часть Hb выделяется с мочой. Основная масса освобождающегося при внутрисосудистом гемолизе гемоглобина связывается гаптоглобином, комплекс утилизируется в селезенке, печени. Часть свободного Hb накапливается в плазме и обратимо окисляется до метгемоглобина (ферригемоглобина, в котором Fe^{2+}). При распаде Hb до гема и глобина гем расщепляется или связывается специфическим белком гемопексином или альбумином. Комплексы затем так же, как гаптоглобин, утилизируются печенью.

Гемолитические анемии

◆ Наследственные

- **Врожденные дефекты мембраны эритроцитов**
- **Дефекты ферментных систем эритроцитов**
- **Структурные дефекты гемоглобина**

◆ Приобретенные

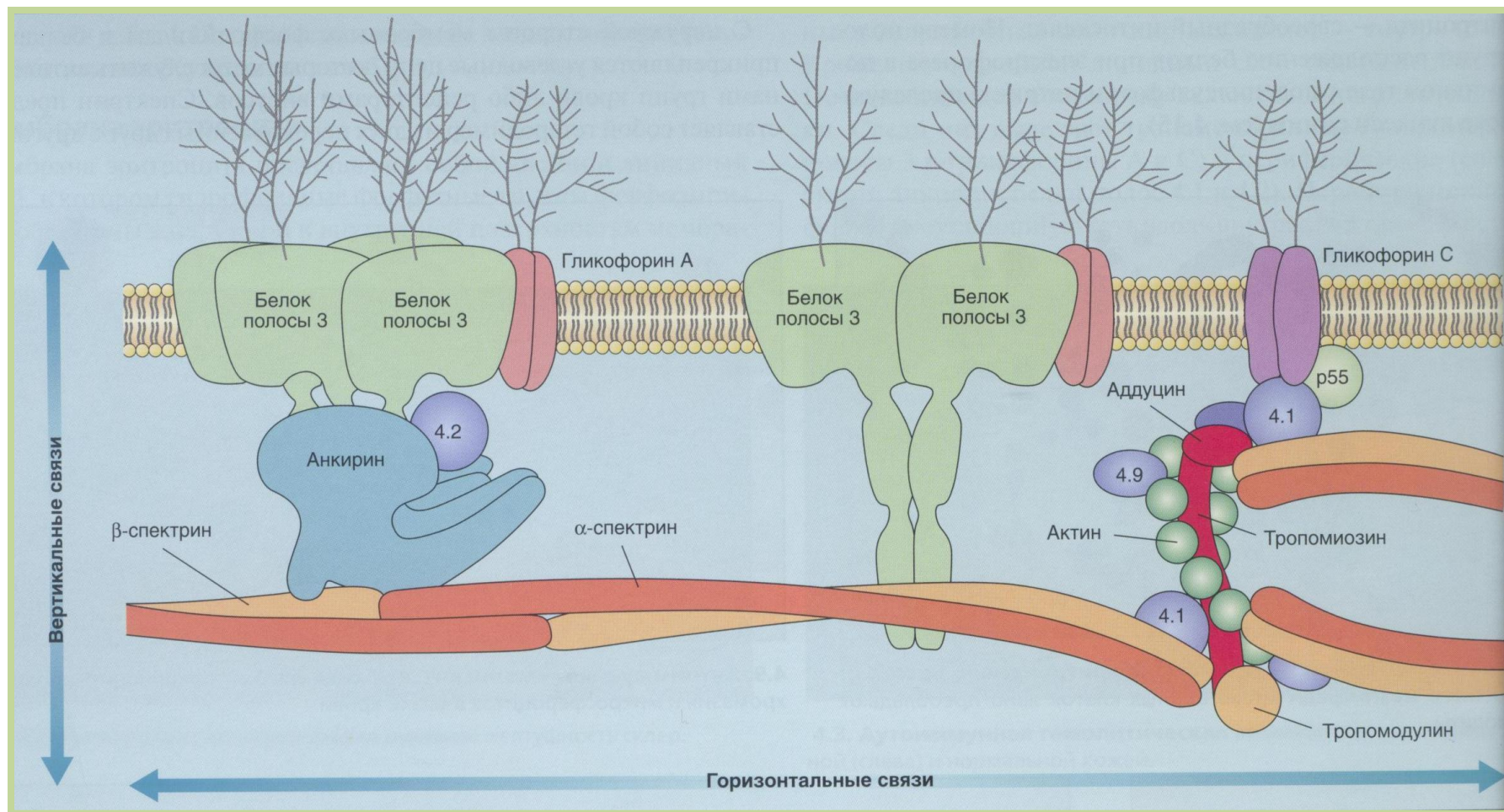
- **Иммунные**
- **Механические**
- **Токсические, лекарственные**
- **Пароксизмальная ночная гемоглобинурия**
- **Дефицит витамина E**
- **Разрушение эритроцитов паразитами (малярия)**

Мембранопатии

Дефекты строения скелета мембраны эритроцитов:

- ✓ **наследственный сфероцитоз**
- ✓ **наследственный эллиптоцитоз**

Мембрана эритроцитов – двухслойная оболочка из фосфо- и гликолипидов и холестерина, пронизанная белковыми каналами и рецепторами



Наследственный сфероцитоз

Частота: 1:5000

Наследование:

- ✓ аутосомно-доминантное – 75%,
- ✓ аутосомно-рецессивное + новые мутации – 25%

молекулярный дефект белков "вертикальной связи" между липидной оболочкой и скелетом мембраны

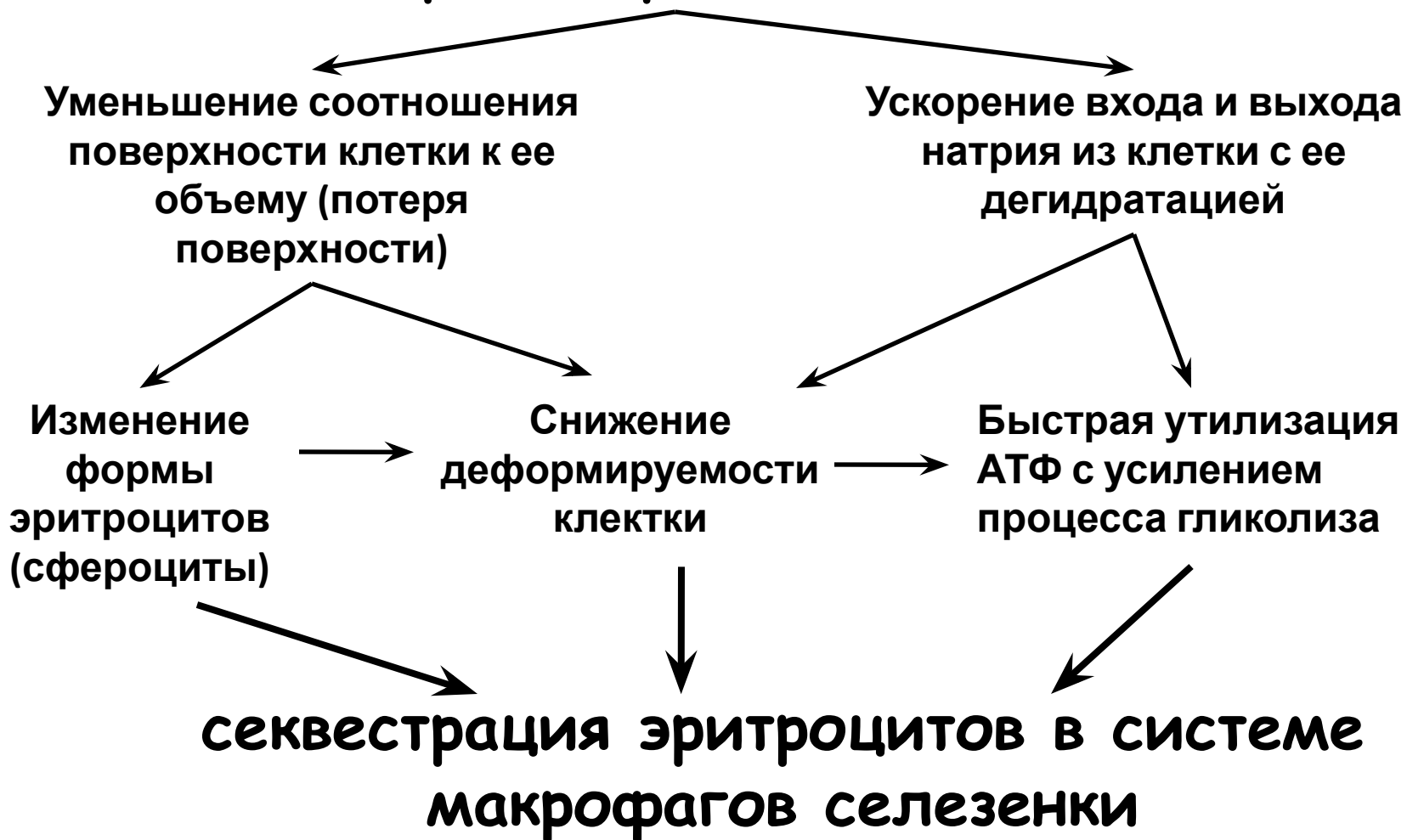
- ✓ анкирин и α -спектрин – 30-60% сл.
- ✓ белок полосы 3 – 15-40% сл.
- ✓ другие белки – реже, этнически различная частота

Наследственный сфероцитоз

дефицит скелетного белка

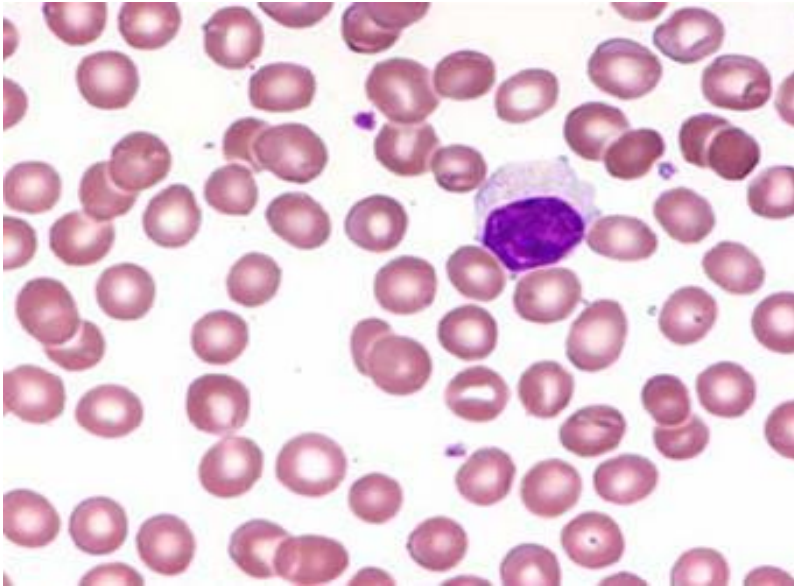


потеря мембраной липидов

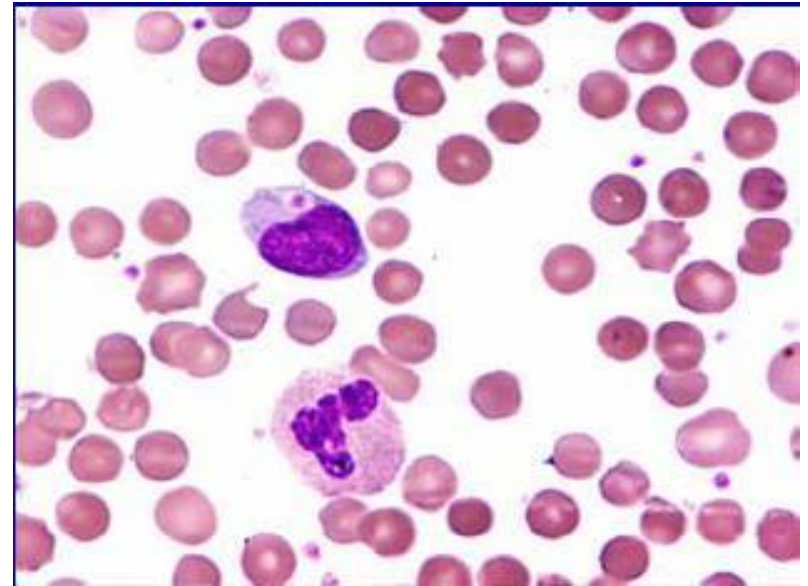


Наследственный сфероцитоз

- *Общий анализ крови – снижение гемоглобина, ретикулоцитоз, MCV на нижней границе нормы (уменьшается диаметр, не объем!!!), MCHC повышена (дегидратация клетки), RDW повышено, анизоцитоз, полихромазия, наличие микросфероцитов*



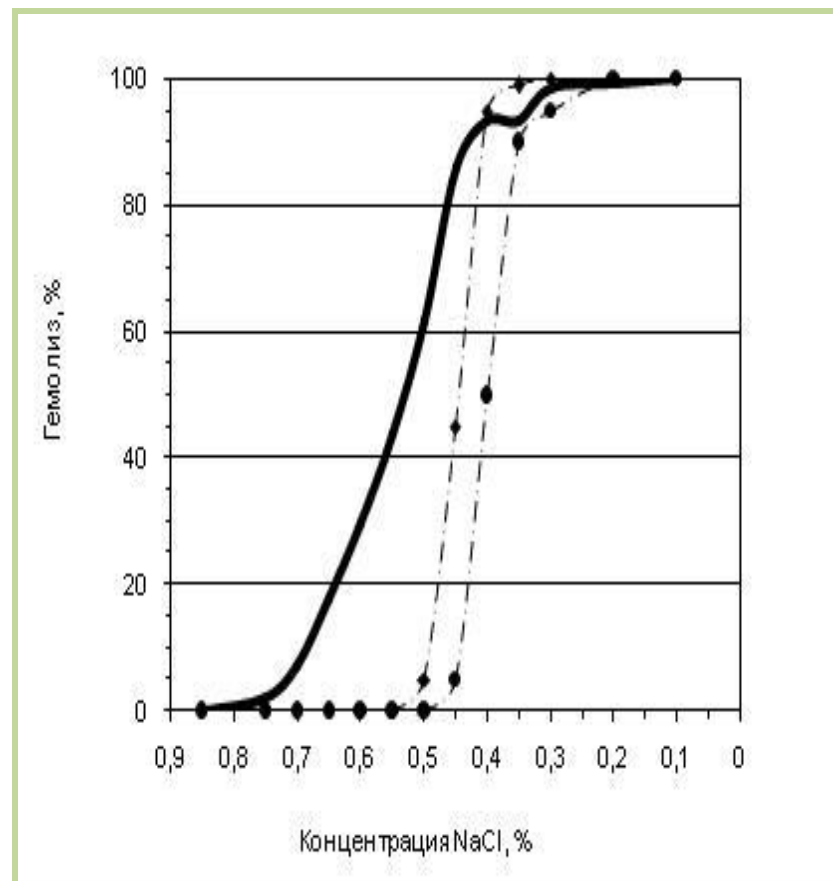
Нормальные эритроциты



Сфероцитоз

Наследственный сфероцитоз

Снижение осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ)



Наследственный сфероцитоз

Клиническая картина:

- Бессимптомные формы

- ✓ Клиники нет

- ✓ Изменения ОРЭ, небольшое снижение среднего диаметра

- Легкая и среднетяжелая форма

- ✓ Гемолиз вызывают провоцирующие факторы (инфекции, физическая нагрузка, беременность и т.д.)

- ✓ Умеренная спленомегалия

- ✓ Гемолитический криз - анемия, желтуха, ретикулоцитоз

- Тяжелая форма

- ✓ Спленомегалия

- ✓ Желтуха

- ✓ Трансфузионная зависимость

- ✓ Задержка развития, костные аномалии

- ✓ Трофические язвы голеней, хронический эритематозный дерматит

- ✓ Раннее развитие ЖКБ

- ✓ Характерные изменения ОАК

Наследственный сфероцитоз

Осложнения:

- **Гемолитический криз** – резкое усиление процессов гемолиза, нередко на фоне инфекции
- **Апластический криз** – обычно провоцируется парвовирусной инфекцией В19
- **Мегалобластоидный криз** – дефицит фолатов за счет напряженного эритропоэза
- **Желчнокаменная болезнь** – встречается примерно у половины нелеченных больных, с возрастом вероятность развития повышается
- **Вторичная перегрузка железом** – редко, у длительно трансфузируемых больных

Наследственный сфероцитоз

Диагностика:

- Признаки гемолиза – *анемия, желтуха, ретикулоцитоз, увеличение непрямого билирубина, повышение ЛДГ*
- Спленомегалия
- Наличие сфероцитов в ОАК
- Уменьшение среднего диаметра эритроцитов
- снижение осмотической резистентности эритроцитов
- негативная проба Кумбса
- Электрофорез белков мембраны эритроцитов – *выявление дефектного белка*

Наследственный сфероцитоз

Лечение:

- Бессимптомные формы

- ✓ *Лечения не требуется*
- ✓ *УЗИ контроль состояния желчных путей*

- Легкая и среднетяжелая форма

- ✓ *Вне криза – терапии не требуется, УЗИ контроль желчных путей, при необходимости желчегонная терапия, восполнение дефицита фолатов*
- ✓ *Гемолитический криз - трансфузии эр. массы при значительном падении Hb, инфузионная терапия, фолиевая кислота*
- ✓ *Спленэктомия при наличии показаний*

- Тяжелая форма

- ✓ *Трансфузии эр. массы*
- ✓ *Фолиевая кислота*
- ✓ *Желчегонная терапия – по показаниям*
- ✓ *Контроль обмена железа – хелаторная терапия при перегрузке*
- ✓ *Спленэктомия в плановом порядке*

Наследственный сфероцитоз

Спленэктомия:

- При бессимптомных и легких формах не требуется
- При среднетяжелых и тяжелых формах – при повторных тяжелых кризах, ЖКБ, трансфузионной зависимости, гиперспленизме

Перед проведением оперативного лечения **необходимо вакцинировать** больного против менингококковой, пневмококковой и гемофильной тип В инфекций

Ферментопатии

Недостаточность эритроцитарных ферментов:

- ✓ **глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа**
- ✓ **пируваткиназа**
- ✓ **глюкозофосфат изомераза**

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД)

*катализирует гликолиз в процессе
гексозомонофосфатного шунта, метаболизм
глутатиона*

снижена защита от окислительного стресса

- ген - на X-хромосоме – наследование X-сцепленное, болеют мальчики; редко девочки -гомозигы

**Девочки-гетерозиготы имеют две популяции эритроцитов:
нормальные клетки и дефицитные, соотношение их
вариабельное**

- ~ 400 млн. человек в мире с патологическим геном
- частая патология среди народов Закавказья, Средиземноморья, Юго-Восточной и Юго-Западной Азии, Африки.

славяне – 0,5%

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД)

Большинство пациентов с дефицитом Г-6-ФД вне криза не имеют каких-либо клинических признаков

острая гемолитическая анемия

развивается спустя несколько часов или дней от начала приема лекарств, контакта с нафталином, развития инфекции, использования в пищу конских бобов (фавизм)

- ✓ резкая анемия, ретикулоцитоз (на 4-6 день), тельца Гейнца
- ✓ желтуха
- ✓ нет спленомегалии
- ✓ темная(черная) моча
- ✓ увеличение непрямого билирубина, свободного гемоглобина плазмы
- ✓ при тяжелом кризе возможно развитие ОПН

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД)

**Форма с хроническим гемолизом
встречается редко**

**Гемолиз усугубляется приемом лекарств
или лихорадкой**

- ✓ анемия различной степени, ретикулоцитоз
- ✓ выраженная желтушность кожи и склер
- ✓ гепатоспленомегалия
- ✓ гипербилирубинемия

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД)

Гемолиз при всех вариантах мутаций

примахин, хинин, хинакрин
нитрофураны,
тубазид, фтивазид,
налидиксовая к-та
нафталин
делагил
сульфаниламиды
метиленовый синий



**назначение
противопоказано**

Гемолиза может не быть

парацетамол, аспирин
триметоприм
изониазид
Фенацетин
аскорбиновая кислота
витамин К
Р-аминобензойная кислота
L-дофа



**назначение с
осторожностью**

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД)

Диагностика:

- ✓ Признаки внутрисосудистого гемолиза – увеличение непрямого билирубина, ЛДГ, свободного гемоглобина плазмы, снижение гаптоглобина
- ✓ Анемия, ретикулоцитоз
- ✓ Снижение активности Г-6-ФД в эритроцитах

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД)

Лечение:

- ✓ **устранение провоцирующего фактора**
- ✓ **инфузионная терапия, контроль функции почек**
- ✓ **трансфузии эр. массы – только в исключительных случаях**

криз носит самоограничивающийся характер, так как быстро появляющиеся ретикулоциты имеют нормальную ферментативную активность и устойчивы к гемолизу

Гемоглобинопатии

Качественные



аномальные
гемоглобины

Количественные



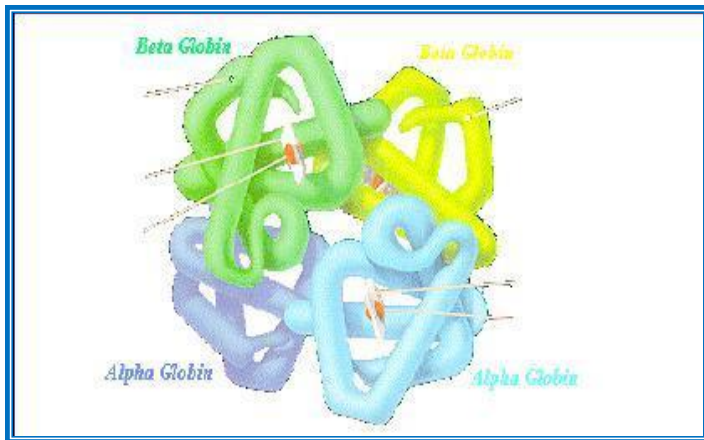
талассемии



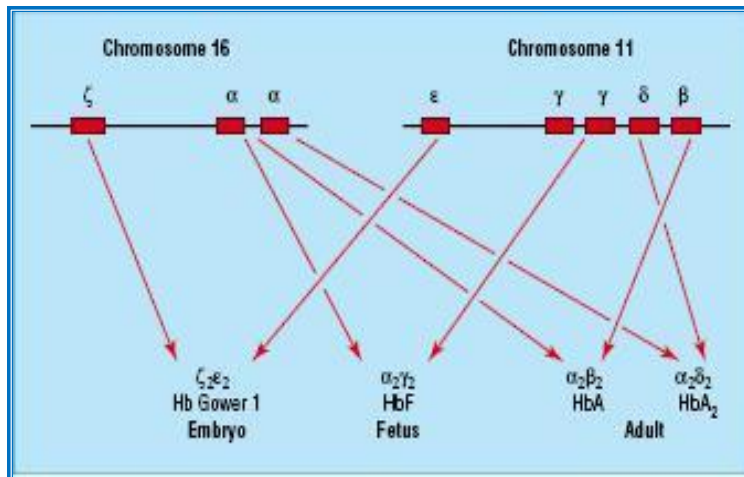
по современной
классификации
относятся к анемиям с
нарушением созревания

Талассемия -
не гемолитическая анемия, а болезнь костного мозга!

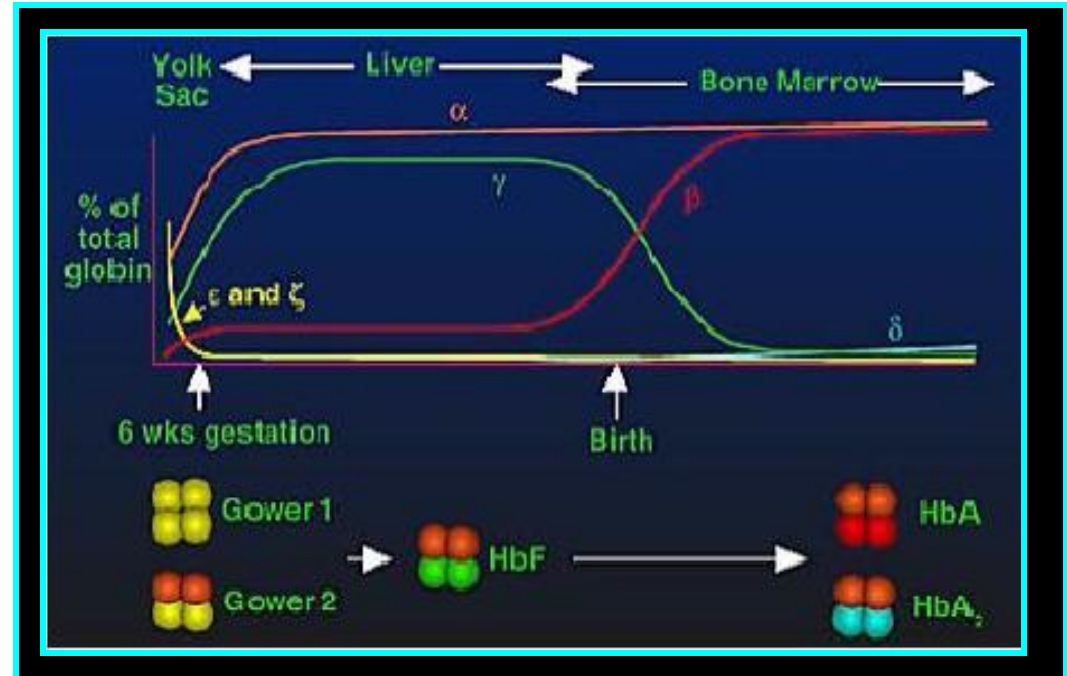
Молекула гемоглобина



Гены, контролирующие синтез глобинов



Синтез глобиновых цепей в процессе развития



В норме у ребенка старше 1 года:

- HbA** ($\alpha_2\beta_2$) – 96,5 - 98%
- HbA2** ($\alpha_2\delta_2$) – 2 - 3,5%
- HbF** ($\alpha_2\gamma_2$) – <1%

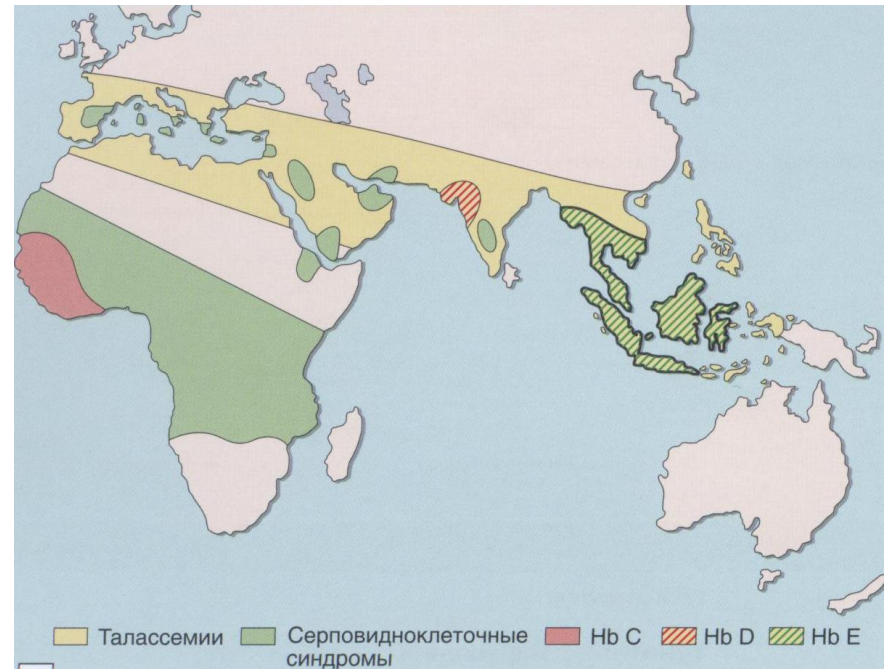
β-талассемия

Впервые описана американскими педиатрами Кули и Ли (Cooley, Lee) в 1925 году

Распространенность:

- ✓ Средиземноморское побережье
- ✓ Закавказье
- ✓ Средняя Азия

В Азербайджане до 10%,
В отдельных регионах
Италии до 30% в
популяции



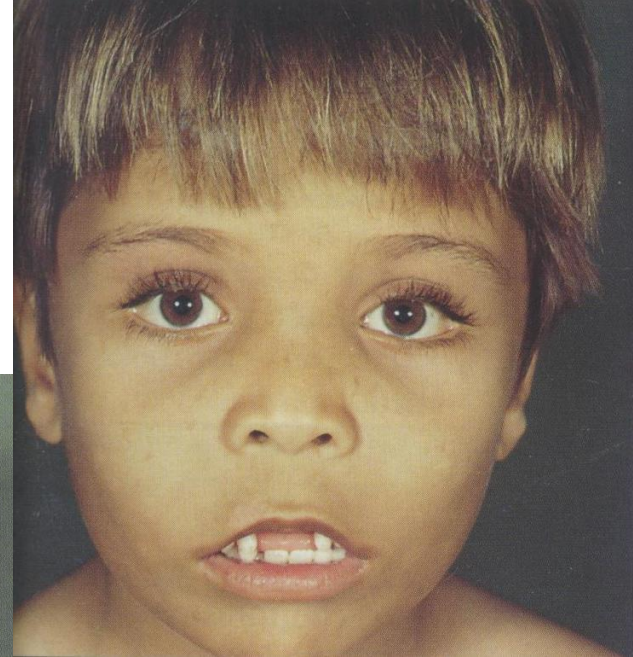
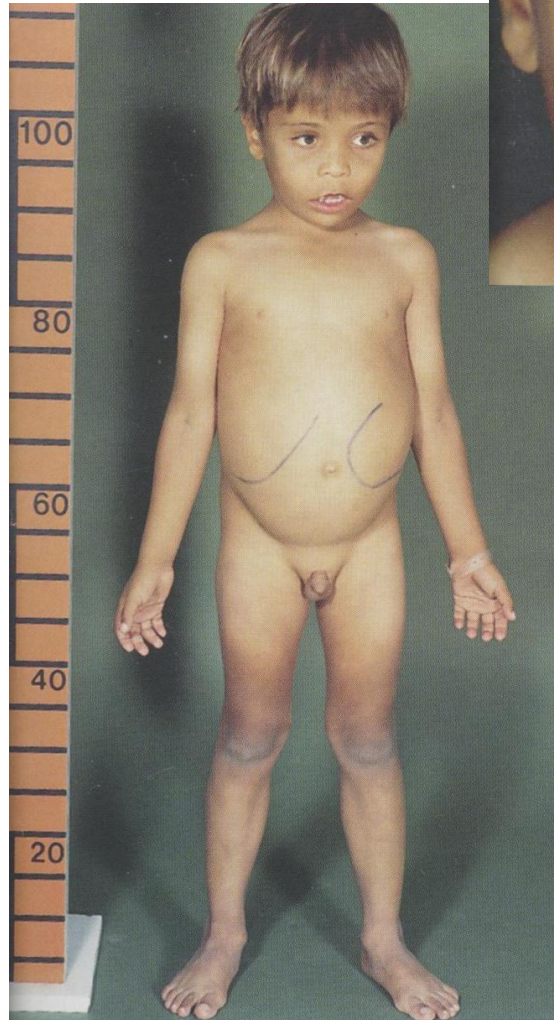
β-талассемия



β-талассемия

Клиническая картина

- ✓ Хронический гемолиз, желтуха
- ✓ Гепатоспленомегалия, гиперспленизм
- ✓ ЖКБ
- ✓ Скелетные деформации, боли в костях и суставах, патологические переломы
- ✓ Экстрамедуллярный гемопоэз
- ✓ Перегрузка Fe – осложнения со стороны сердца, легких, почек, эндокринных желез и т.д., пигментация кожи

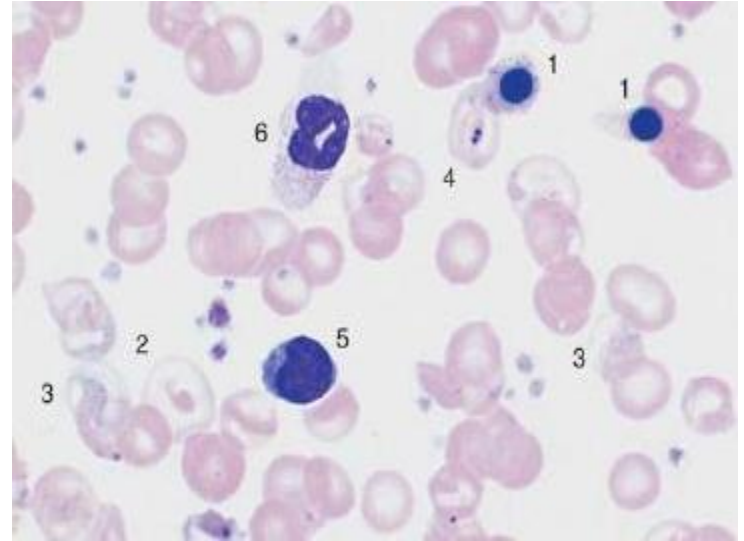


- ✓ Задержка роста и полового развития
- ✓ Монголоидное лицо, формирование бугров черепа

β-талассемия

Лабораторно:

- ✓ Микроцитарная гипохромная анемия
- ✓ Эритроцитоз, незначительный ретикулоцитоз, нормобласты в периферической крови
- ✓ Мишеневидные клетки
- ✓ Повышение HbA2 и HbF
- ✓ Увеличение осмотической резистентности эритроцитов
- ✓ Обмен Fe – увеличение сывороточного Fe, снижение ОЖСС, увеличение ферритина



- ✓ Могут быть признаки гемолиза – увеличение непрямого билирубина, ЛДГ

β-талассемия

- **Малая форма**

Может быть бессимптомной, уровень Hb в норме, небольшая иктеричность склер, гипохромия и микроцитоз в ОАК, расширение эритроидного ростка в КМ, увеличение селезенки редко, возможно развитие ЖКБ

- **Промежуточная форма**

Значительная гетерогенность, выражен гемолиз – анемия, желтуха, спленомегалия, ЖКБ, ретикулоцитоз. Hb обычно в пределах 90-100 г/л. Возможен переход в трансфузионно-зависимую форму

- **Большая форма**

Типичная клиническая картина

β -талассемия

Терапия:

Большая
форма

- Пожизненная заместительная терапия эр. массой – регулярные трансфузии!!!
 - Хелаторная терапия
 - Спленэктомия
 - Трансплантация костного мозга (аллогенная)
-

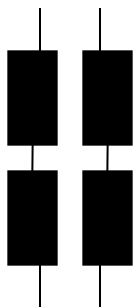
Промежуточная
форма

- Фолиевая кислота, желчегонные препараты
 - Трансфузии по мере необходимости
 - Хелаторная терапия
 - Спленэктомия – по показаниям
 - Индукторы синтеза HbF – гидроксимочевина – экспериментальная терапия
-

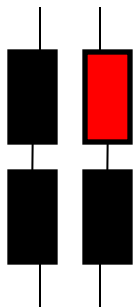
Малая
форма

- Динамическое наблюдение
- Фолиевая кислота

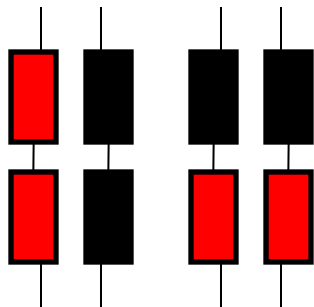
α-талассемия



норма

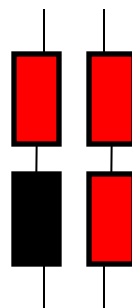
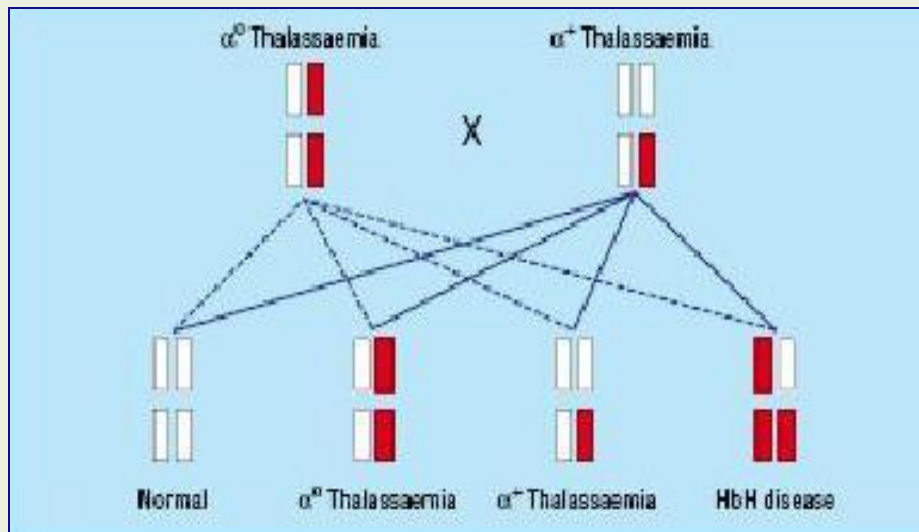


α⁺-талассемия
(немое
носительство)

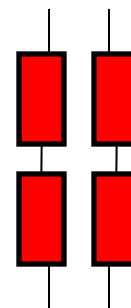


α⁰-талассемия
(минимальные
проявления)

Наследование:



Гемоглобинопатия
H (β₄)

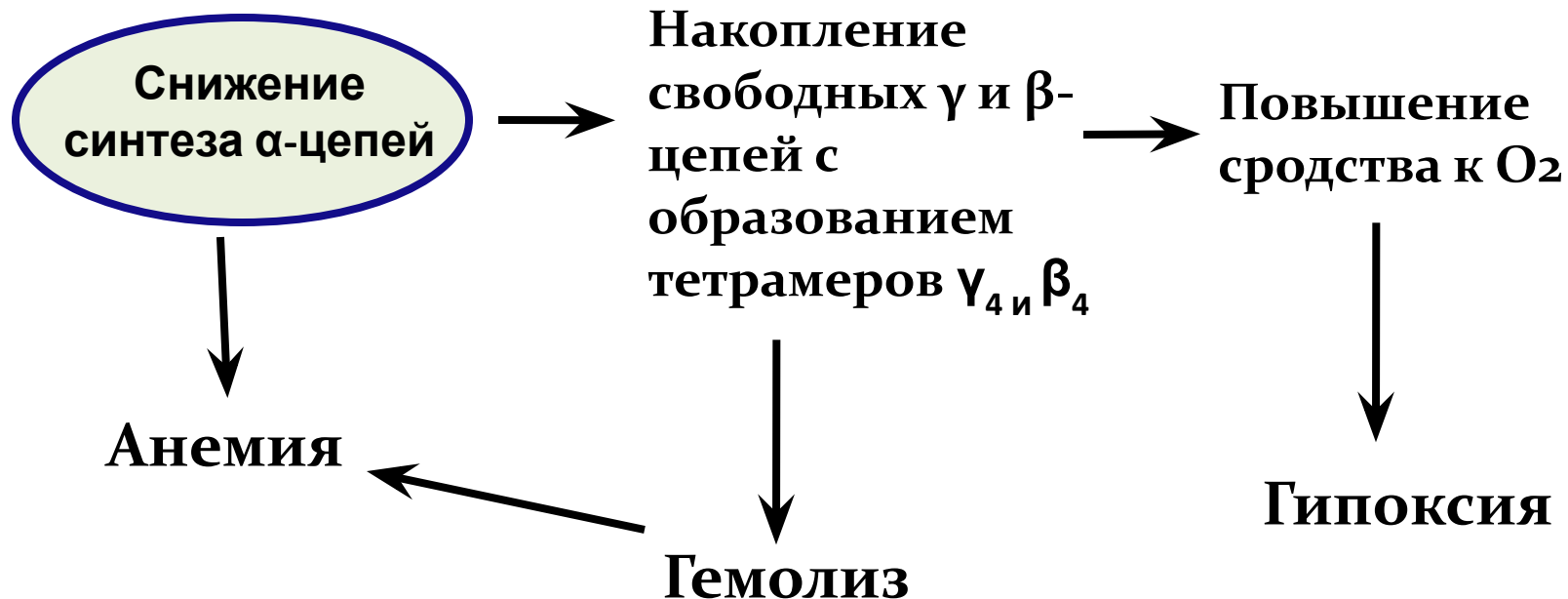


Гемоглобин
Bart's (γ₄) –
синдром водянки
плода

α-талассемия

Клиническая картина

Немое носительство – фенотипически трудно отличимы от здоровых детей. MCV обычно в пределах 78-80 фл. Все другие гематологические параметры соответствуют норме.



α -талассемия

Терапия:

- Немое носительство – терапии не требуется**
- Минимальные проявления – аналогично малой форме β -талассемии**
- Гемоглобинопатия H – аналогично большой форме β -талассемии**
- Водянка плода с гемоглобином Bart's – мертворождение или ребенок погибает вскоре после рождения**

Качественные гемоглинопатии

Аномалии первичной структуры молекулы гемоглибина

Замена аминокислот в α или β -цепи глоглибина

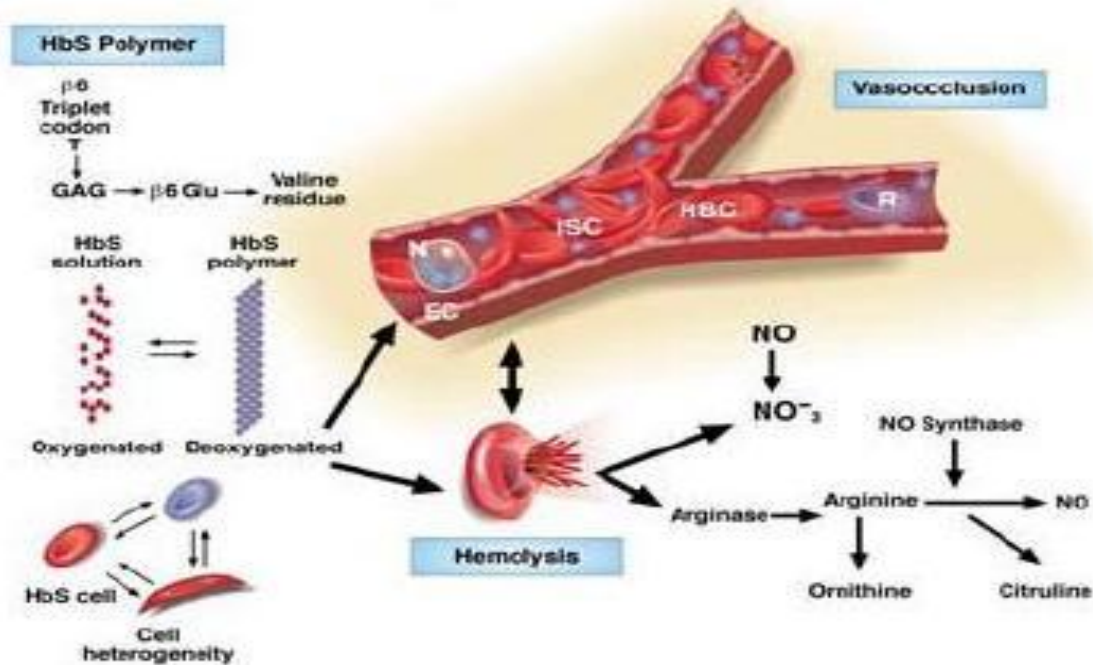


Образование гемоглибина с новыми свойствами

- ✓ Серповидно-клеточная анемия
- ✓ Гомозиготные гемоглибинопатии (СС, ЕЕ и др.)
- ✓ Гемоглибины с нарушенной способностью переносить O_2 (М-группа)
- ✓ Нестабильные гемоглибины – гемолитические анемии
- ✓ Другие

Серповидно-клеточная анемия

ТОЧЕЧНАЯ МУТАЦИЯ В 6 КОДОНЕ β -ГЛОБИНОВОГО ГЕНА (ЗАМЕНА ВАЛИНА НА ГЛЮТАМИНОВУЮ КИСЛОТУ)



- ✓ HbS имеет большой отрицательный заряд
- ✓ Деоксиформа HbS менее растворима, после передачи O_2 полимеризуется, изменяя форму эритроцитов (в виде серпа); процесс полимеризации Hb S частично обратим
- ✓ «Серповидные» эритроциты слайджируются, адгезируются к поверхности эндотелия сосудов → развитие вазоокклюзивных кризов, инсультов ; быстро разрушаются → развитие гемолиза

Клиническая картина

- ✓ проявляется после 6 мес
- ✓ Гемолитические кризы (с ознобом и гемоглобинурией)
- ✓ Болезненность и отечность суставов (ревматоидные кризы)
- ✓ задержка физического развития, образование трофических язв
- ✓ асептический некроз головок бедренных и плечевых костей, инфаркты легких, печени, селезенки, почек и др.



Больные имеют характерный внешний вид: длинные тонкие конечности, «башенный» череп, нередко искривление позвоночника

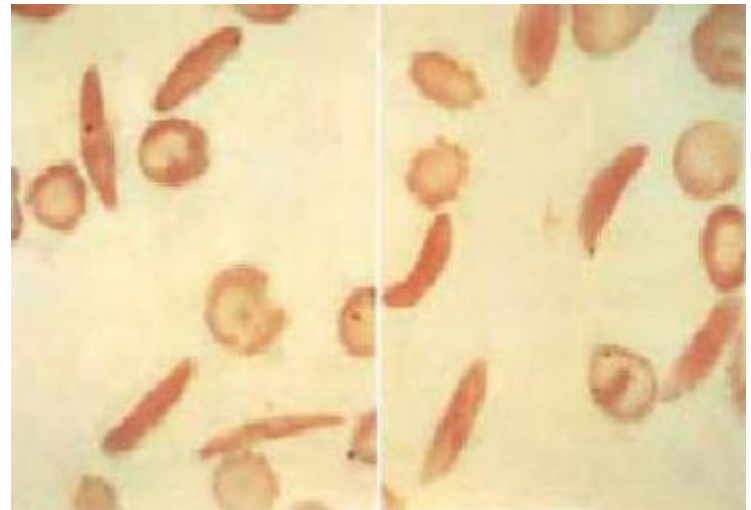
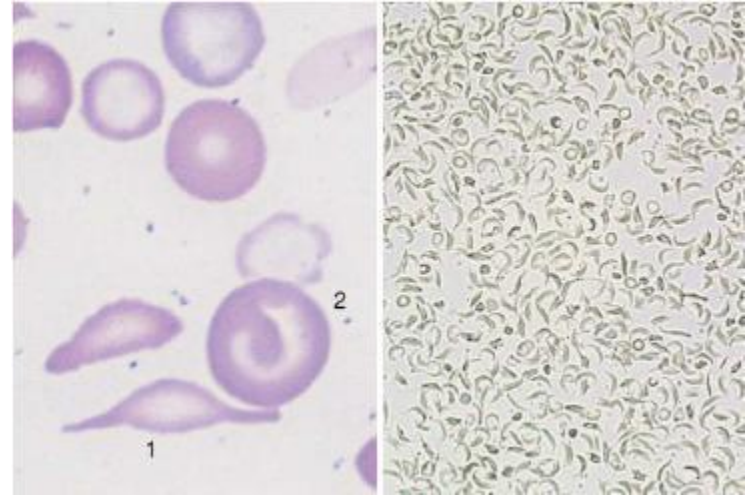
Кризисы

- ✓ **Вазоокклюзивный (болевой) кризис** - самое частое проявление
 - *Дактилит (синдром рук-ног)*
 - *Костные*
 - *Абдоминальные (опоясывающий синдром)*
 - *Легочный (острый грудной синдром)*
 - *Почечные (гематурия)*
 - *ЦНС кризисы*
- ✓ **Секвестрационные кризисы**
- ✓ **Гемолитические кризисы**
- ✓ **Апластические кризисы**
- ✓ **Мегалобластоидные кризисы**
- ✓ **Инсульт**



Диагностика

- ✓ **ОАК**
 - *Нормоцитарная анемия*
 - *Ретикулоцитоз*
 - *Серповидные клетки (при уровне HbS > 60%)*
 - *В период криза – увеличение лейкоцитов, СОЭ*
- ✓ **Проба на серповидность – положительная**
- ✓ **Биохимия крови – признаки гемолиза**
- ✓ **Электрофорез гемоглобина – обнаружение HbS**



Терапия

- ✓ Инфузионная терапия, анальгетики
- ✓ Трансфузионная терапия – *только по показаниям (с осторожностью!!!, возможно увеличение вязкости крови и усиление гемолиза). Возможно частичное «заменное» переливание*
- ✓ Хелаторная терапия
- ✓ Фолиевая кислота, желчегонная терапия
- ✓ Гидроксимочевина – *стимулятор синтеза HbF → снижение уровня HbS и препятствие его внутриклеточной полимеризации*
- ✓ Трансплантация костного мозга

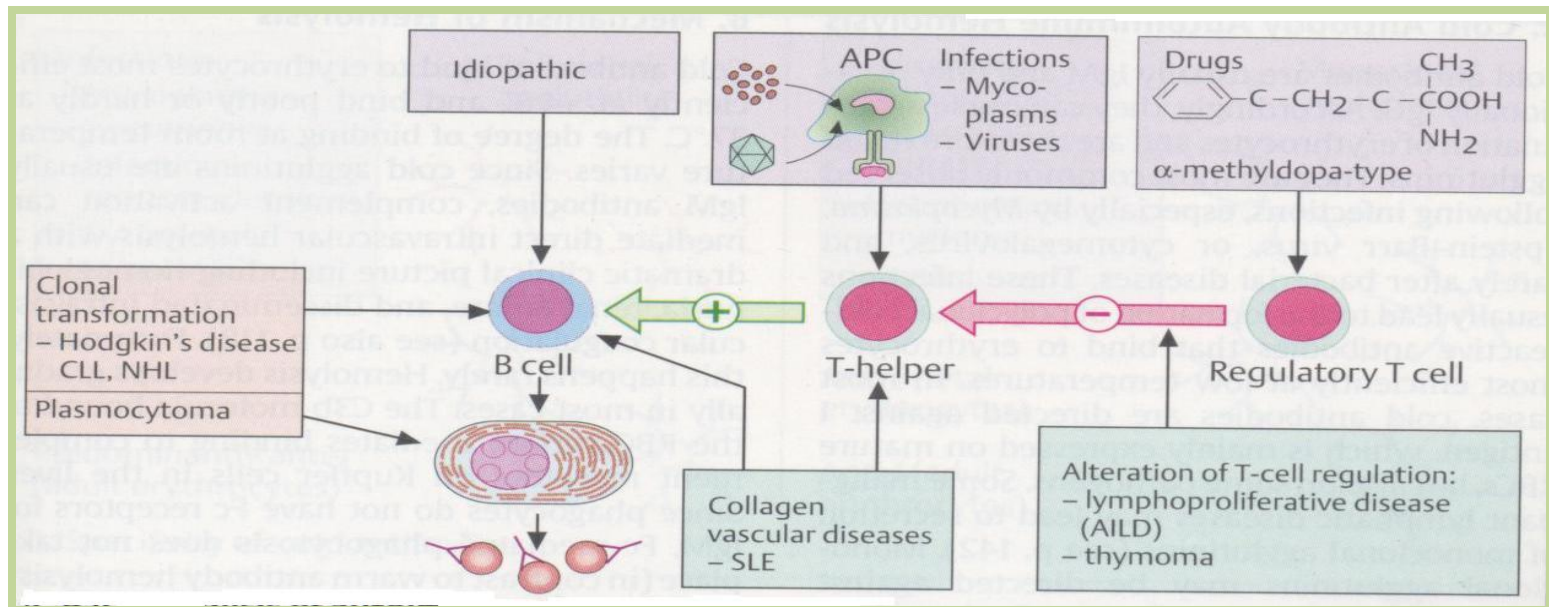
Приобретенные гемолитические анемии

Иммунные гемолитические анемии

□ **Идиопатические**

□ **Вторичные**

- *Инфекции*
- *Иммунодефицитные синдромы*
- *Аутоиммунные заболевания*
- *Лимфопролиферативные синдромы (ХЛЛ, лимфомы)*
- *Опухоли*
- *Лекарства*



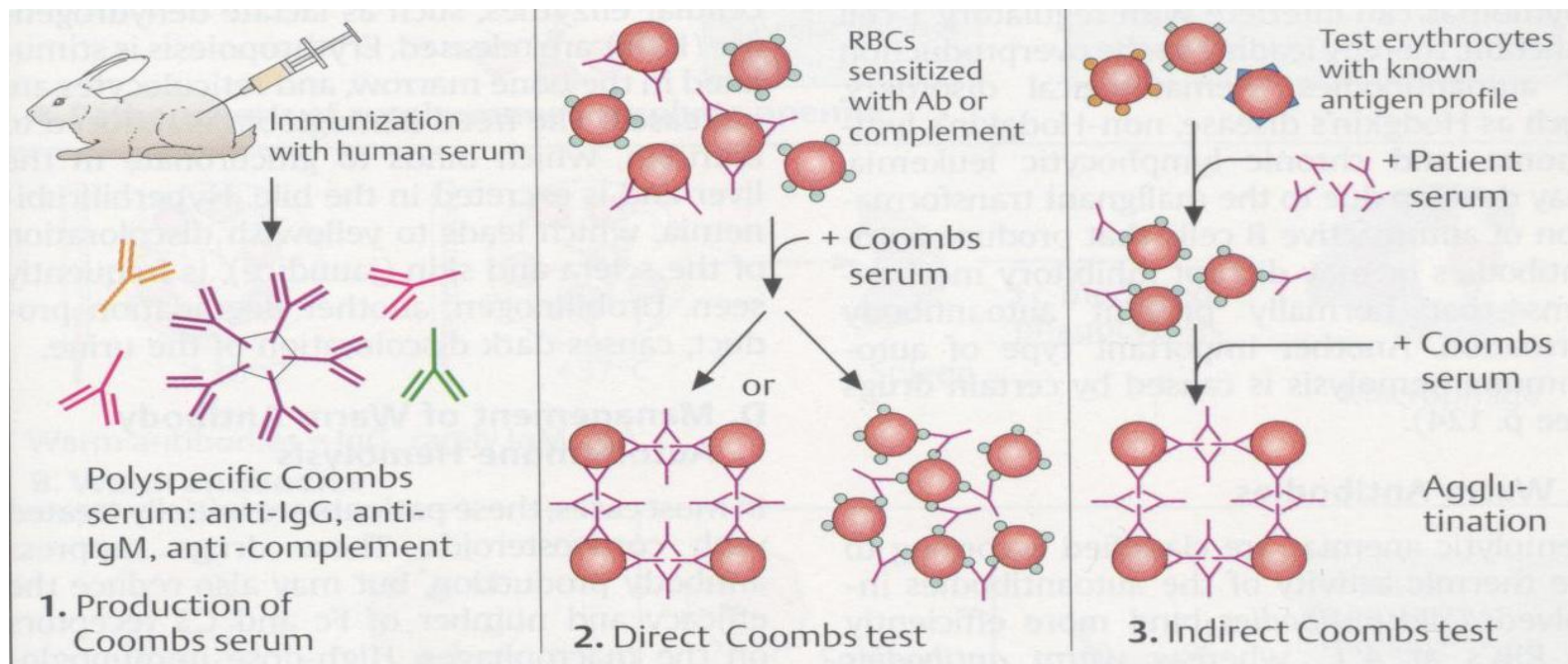
Иммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) иммуноопосредованная деструкция эритроцитов в результате продукции аутоантител против антигенов мембраны .

- ✓ У детей 80% случаев АИГА гемолиз обусловлен образованием АТ против одного из Rh- антигенов эритроцита, относящихся к классу IgG, активных при $t 37^{\circ}C$

Иммунные гемолитические анемии

Диагноз АИГА документируется положительной прямой пробой Кумбса (прямой антиглобулиновый тест)



✓ **Непрямая проба Кумбса, выявляющие антиэритроцитарные антитела в сыворотке крови не имеет отношения к диагнозу АИГА**

Иммунные гемолитические анемии

- ***Анемия, ретикулоцитоз***
- ***Гипербилирубинемия***
- ***Спленомегалия***
- ***Боли в животе и пояснице***

Иммунные гемолитические анемии

- **Глюкокортикоиды** (Стартовая доза преднизолона составляет 2 мг/кг. До нормализации уровня гемоглобина, ретикулоцитоза и билирубина, но не менее одного месяца. После нормализации гемоглобина и ретикулоцитов, длящегося, по крайней мере, 2 недели, можно приступать к снижению дозы преднизолона. Осторожно, под контролем ретикулоцитов)
- **В/в иммуноглобулин** (3-5 г/кг; может использоваться у маленьких детей с постинфекционной или «поствакцинальной» АИГА с нетяжелым течением)
- **Циклофосфамид** (при рефрактерности. 400 мг/м² в/в 1 раз в 2-3 недели , 3-4 курса); **азатиоприн и др.**
- **Спленэктомия** (в тяжелых случаях, при рефрактерности к консервативной терапии)

Гемолитический криз

- Дезинтоксикационная терапия
- Заместительная терапия
- Глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 2 мг\кг)

Апластические анемии

- Панцитопения различной тяжести при сниженной клеточности костного мозга, не сопровождающейся гепатоспленомегалией, при отсутствии миелофиброза, острого лейкоза и миелодиспластического синдрома
- Врожденные
- Приобретенные

Врожденные апластические анемии

- Трехростковые апластические анемии:
 - Анемия Фанкони
 - Врожденный дискератоз
 - _Ретикулярный дисгенез
- Парциальная красноклеточная аплазия
 - Анемия Даймонда-Блэкфана

Патофизиология АФ

- Сниженное количество и низкий пролиферативный потенциал гемоэтических предшественников

Анемия Фанкони

- Аутосомно-рецессивное заболевание
- Частота 1:360000
- Мальчики: девочки = 1,1:1

Облик больного:

- Низкий рост
- Микроцефалия
- Смуглый оттенок кожи
- ВПР

Анемия Фанкони

- Трехростковая аплазия
- Анемия нормохромная, нормоцитарная
- Увеличение фетального гемоглобина
- Снижение количества ретикулоцитов
- Положительный ДЭБ тест

Лечение

- Трансплантация костного мозга

Анемия Дайемонда-Блекфана

- Частота 4-10 на миллион родившихся
- Мальчики:девочки=1:1
- Аутосомно-доминантный тип наследования и аутосомно-рецессивный тип наследования

Причина:

25-30% мутация гена рибосомального протеина S19

Диагностические критерии

- Нормохромная, часто макроцитарная анемия
- Глубокая ретикулоцитопения
- Нормоклеточный костный мозг с изолированным снижением эритроидных предшественников
- Нормальное количество тромбоцитов и ретикулоцитов

Лечение

- Преднизолон в дозе 2 мг\кг
- Через 2 недели ретикулоцитарный ответ
- Далее подбирается доза преднизолона, чтобы уровень гемоглобина держался в районе 90 г\л

Классификация

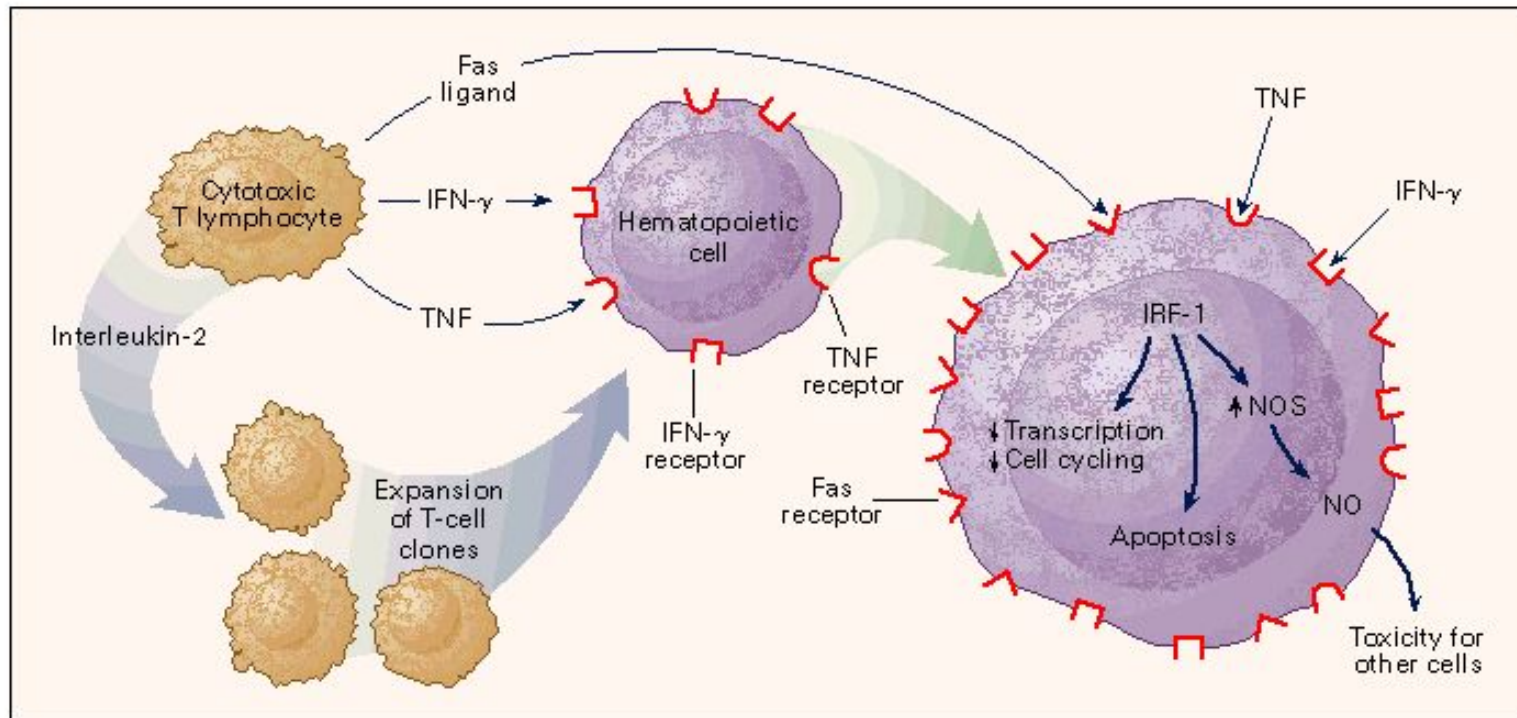
- Идиопатические апластические анемии
- Вторичные апластические анемии
- Медикаментозные (НПВС, препараты золота, тиреостатики, противозлептические и др.)
- Поствирусные (гепатит, вирус Эбштейн-Барр, ВИЧ)

Патофизиология АА.

- Повреждение гемопоэтических стволовых клеток вирусами, лекарственными препаратами или токсинами с экспрессией либо вирусных, либо неоантигенов.
- Активация костномозговых антигенпрезентирующих клеток, взаимодействующих с наивными Т-лимфоцитами с образованием антигенспецифических цитотоксических эффекторов.
- Секреция цитотоксическими эффекторами γ -интерферона и TNF- α , которые вызывают индукцию экспрессии Fas-антигена на поверхности стволовых клеток, а также ингибируют пролиферацию коммиттированных предшественников.
- Секреция цитотоксическими эффекторами Fas-лиганда и индукция массивного апоптоза в пуле гемопоэтических предшественников, результатом чего является снижение количества последних до такого уровня, который не способен поддерживать адекватную продукцию зрелых клеточных элементов периферической крови.

-

Патофизиология АА



Клиника

- Симптомы апластической анемии напрямую связаны со степенью снижения трёх важнейших показателей периферической крови – гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов.

Диагностика

- Серия анализов крови на автоматическом анализаторе с обязательным определением ретикулоцитоза и ручным подсчетом лейкоцитарной формулы
- Биохимический анализ крови с определением аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, билирубина, мочевины, креатинина
- Миелограмма из трех анатомически различных точек
- Трепанобиопсия костного мозга
- Проба на гиперчувствительность лимфоцитов к диэпоксидбутану

Лечение

- Иммуносупрессивная терапия
- Трансплантация костного мозга