

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

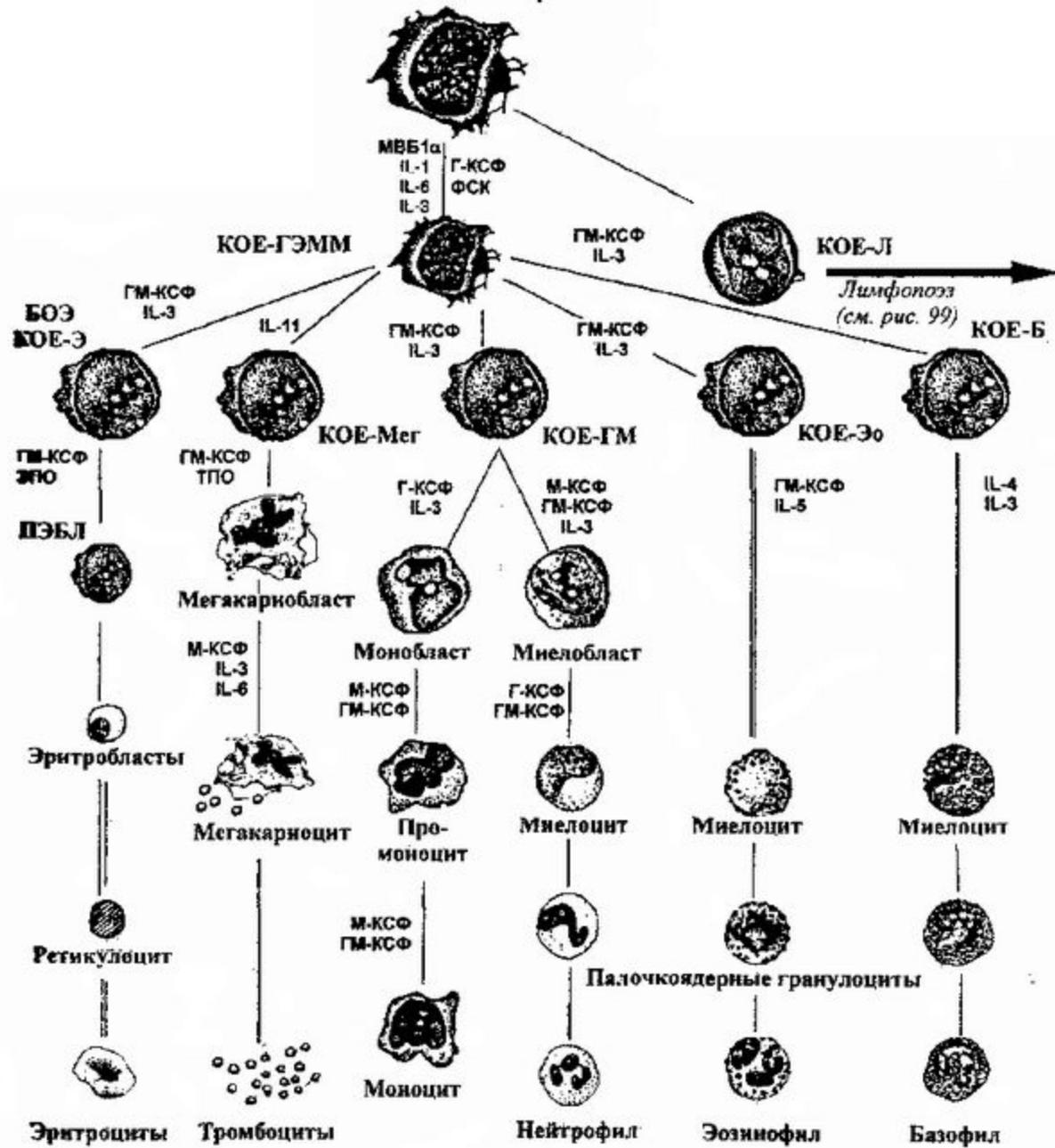
Теория кроветворения

- 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

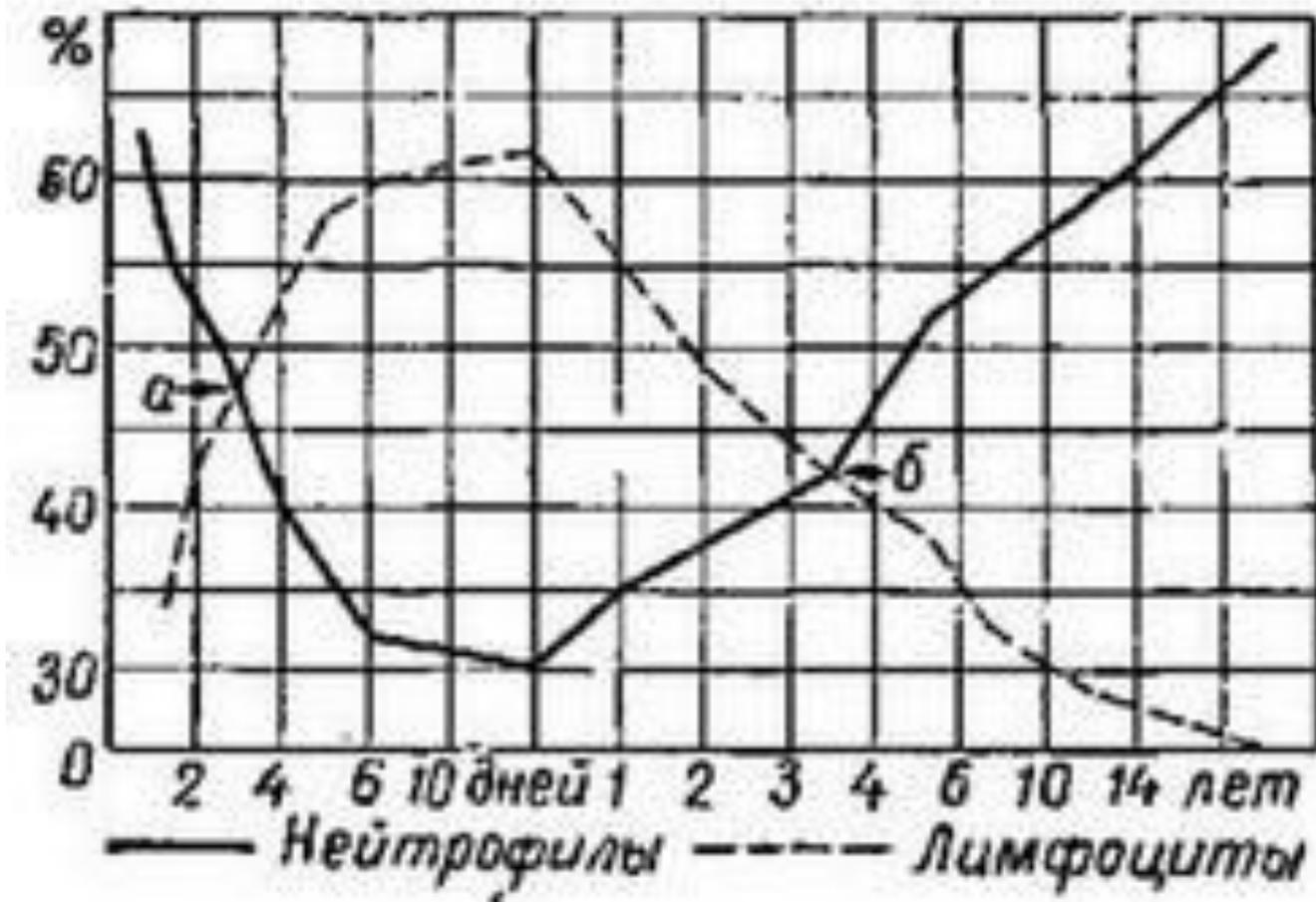


Особенности детского возраста

- 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, B_{12} -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:

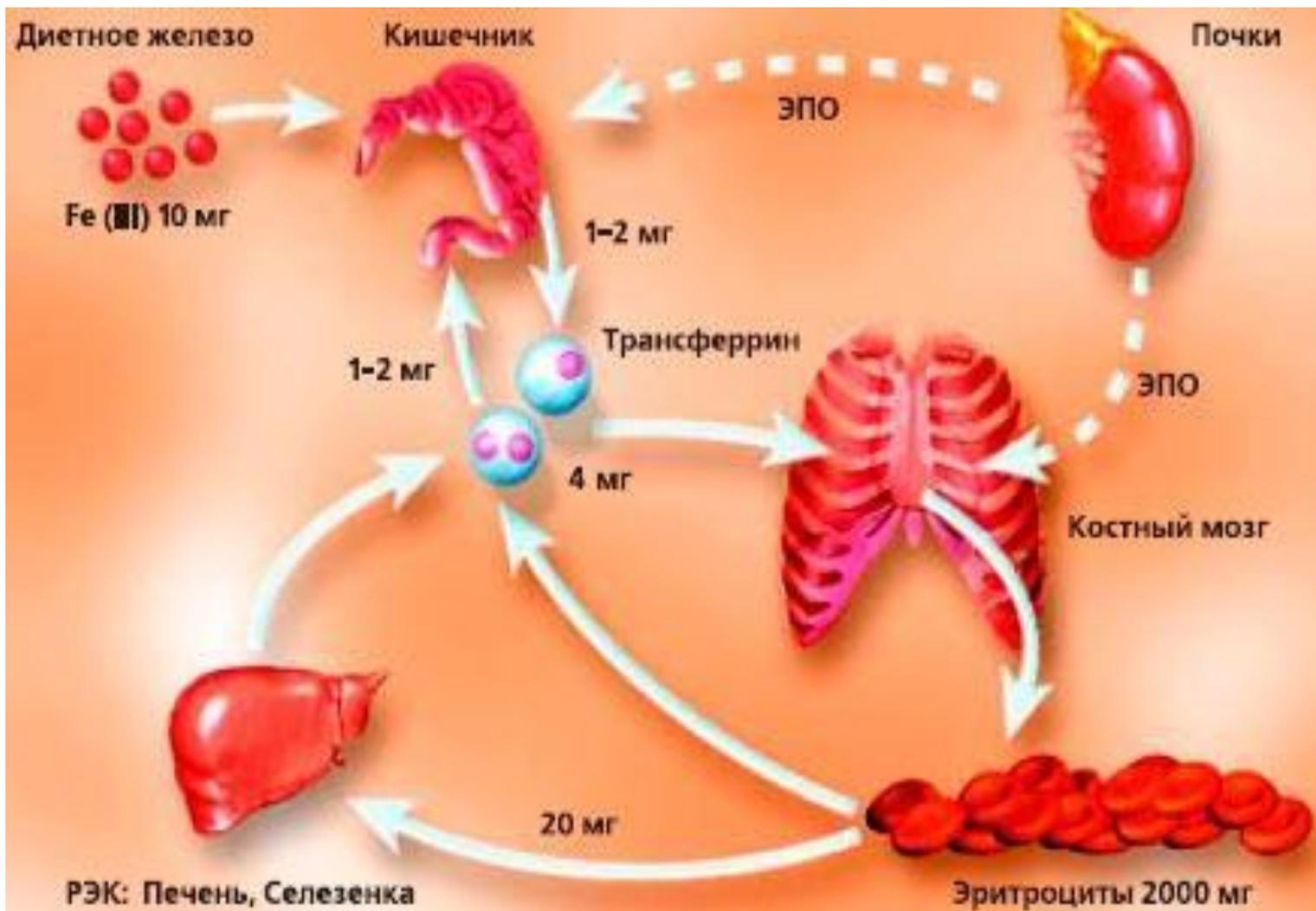
- нарушение потребления железа (несоответствие потребляемого с пищей железа и его расхода в организме)
- нарушение всасывания железа в организме (заболевания желудка, тонкого кишечника)
- хронические кровопотери (желудочно-кишечные, маточные кровотечения и др.)

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»
- Parietal cells of the stomach synthesize thermolabile alkaline factor (it is denoted as "intrinsic factor" of Castle),
- The complex of vitamin and glycoprotein binds to specific receptors of the cells of the mucous membrane of the middle and lower part of the small intestine and then enters the blood.

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.

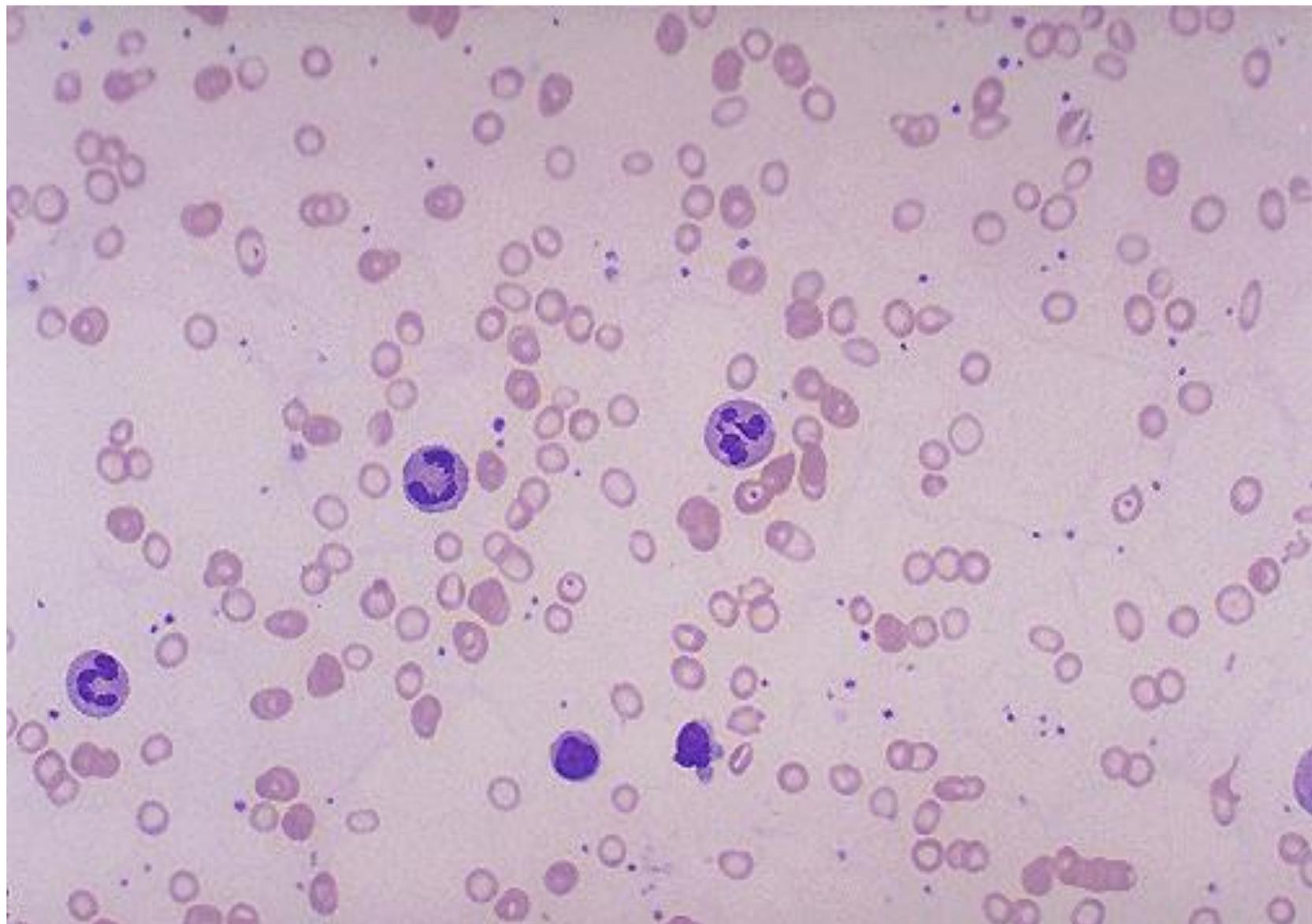
Дефицит витамина В9

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

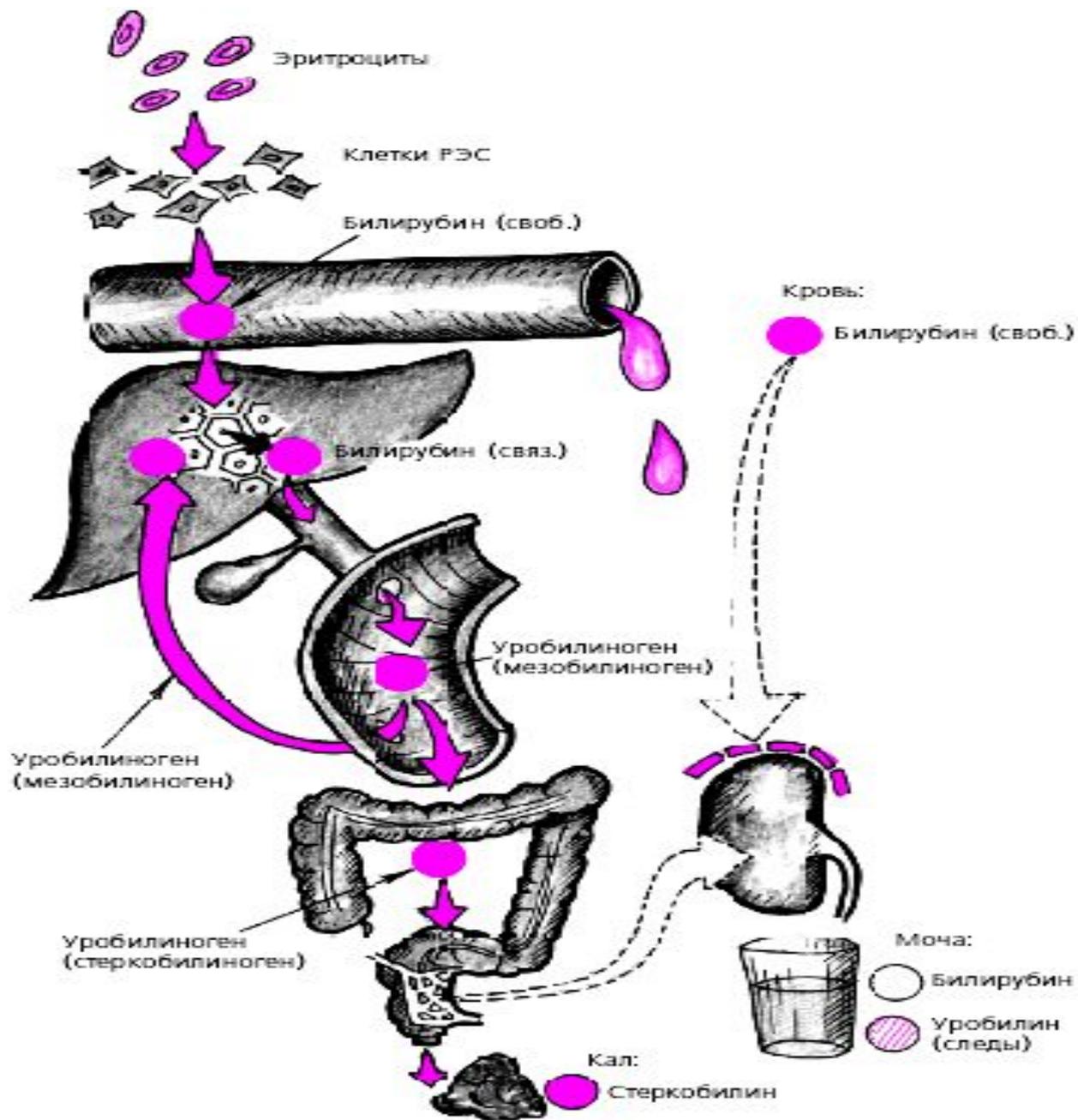
- *внутрисосудистый гемолиз*
- *внесосудистый гемолиз*

Течение гемолиза

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

Тяжесть гемолиза

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



Внутрисосудистый гемолиз

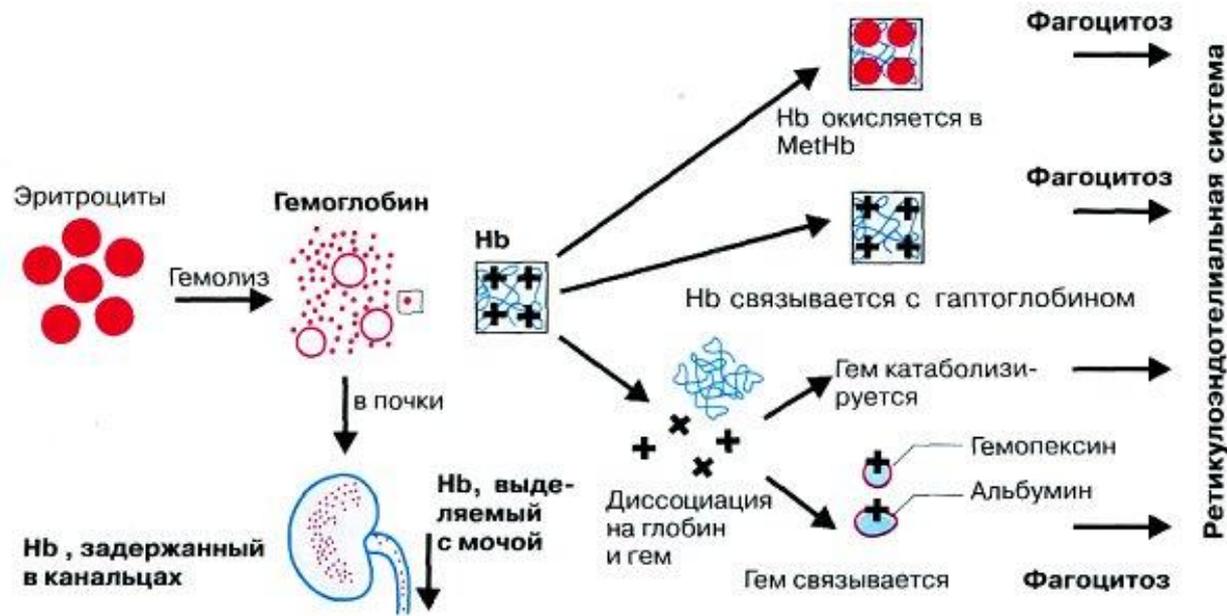


Рис. 48. Возможные пути утилизации гемоглобина при внутрисосудистом гемолизе. При массивном внутрисосудистом гемолизе некоторое количество Нб фильтруется в почках (фильтр в клубочках пропускает молекулы < 60–70 кДа, Нб имеет Мм около 64 кДа). В почечных канальцах значительное количество Нб подвергается эндоцитозу и может вызвать их гемосидероз, а часть Нб выделяется с мочой. Основная масса освобождающегося при внутрисосудистом гемолизе гемоглобина связывается гаптоглобином, комплекс утилизируется в селезенке, печени. Часть свободного Нб накапливается в плазме и обратимо окисляется до метгемоглобина (ферригемоглобина, в котором Fe^{2+}). При распаде Нб 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

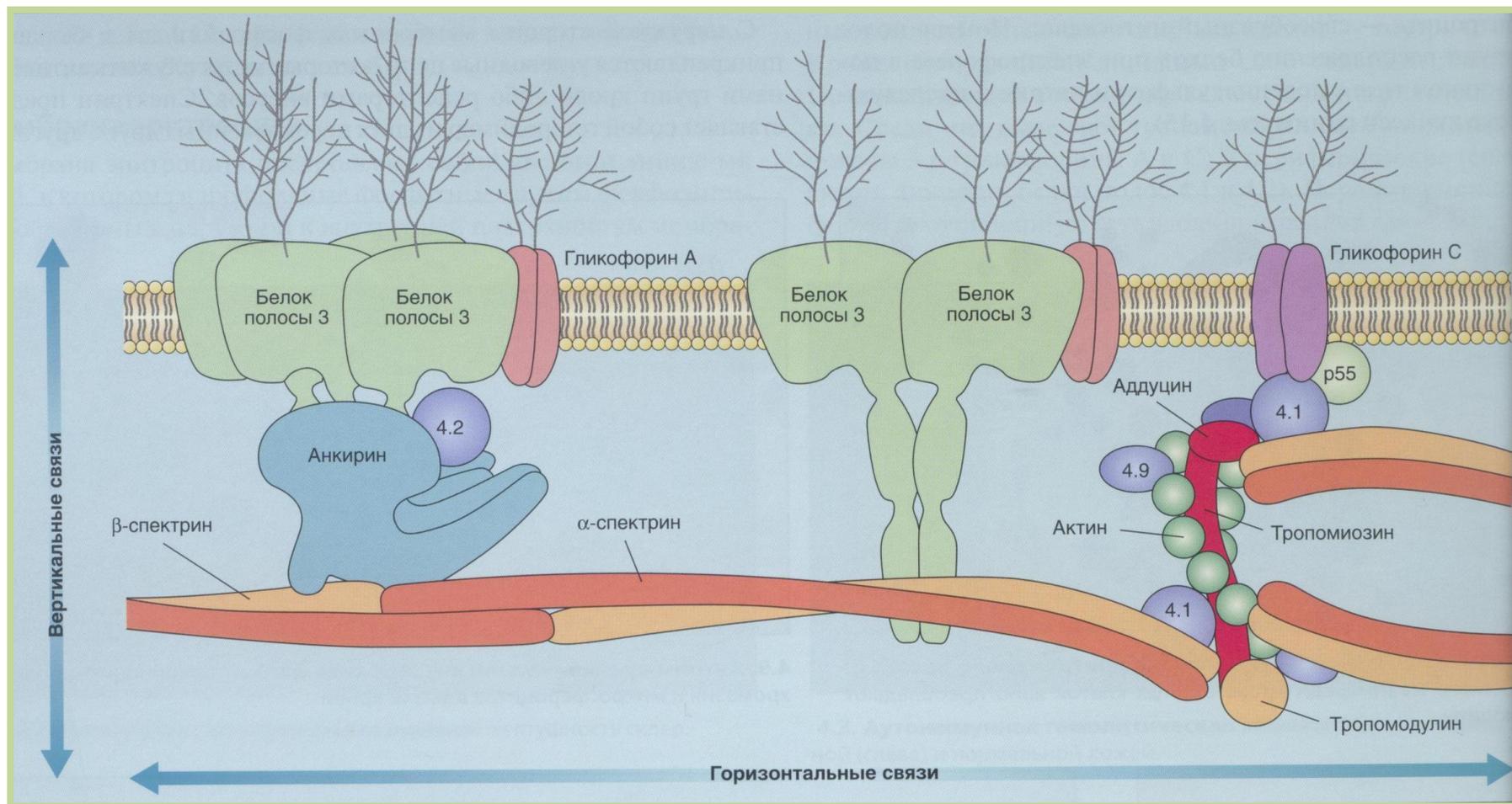
- **Иммунные**
- **Механические**
- **Токсические, лекарственные**
- **Пароксизмальная ночная гемоглобинурия**
- **Дефицит витамина E**
- **Разрушение эритроцитов паразитами (малярия)**

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

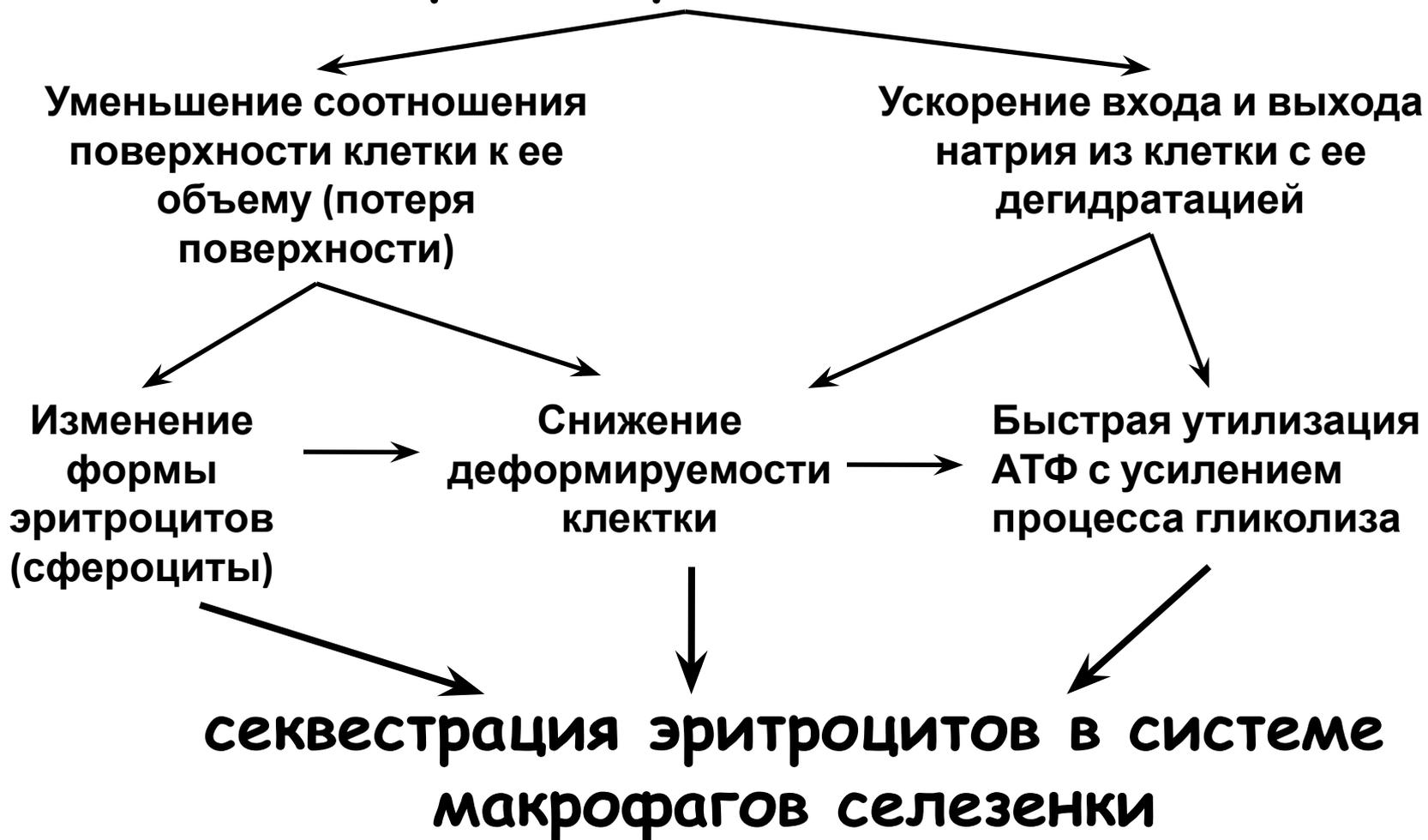
- ✓ анкирин и α -спектрин – 30-60% сл.
- ✓ белок полосы 3 – 15-40% сл.
- ✓ другие белки – реже, этнически различная частота

Наследственный сфероцитоз

дефицит скелетного белка



потеря мембраной липидов

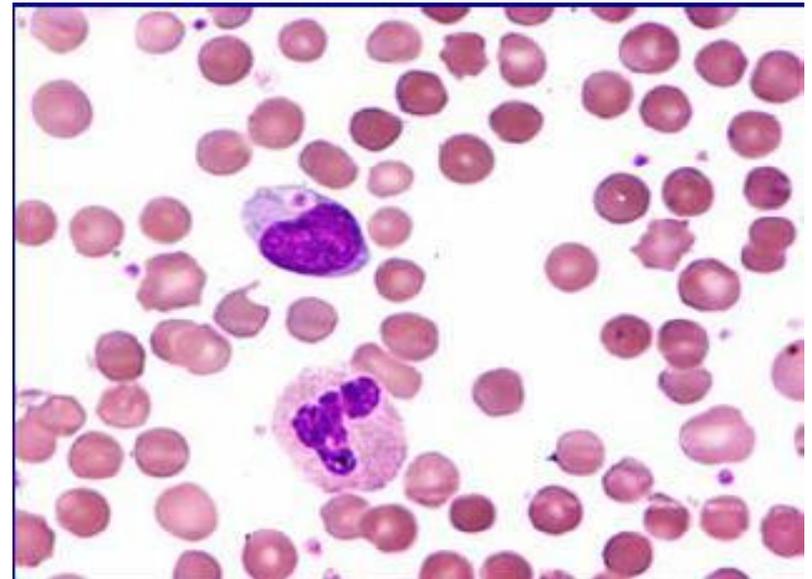


Наследственный сфероцитоз

- *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*



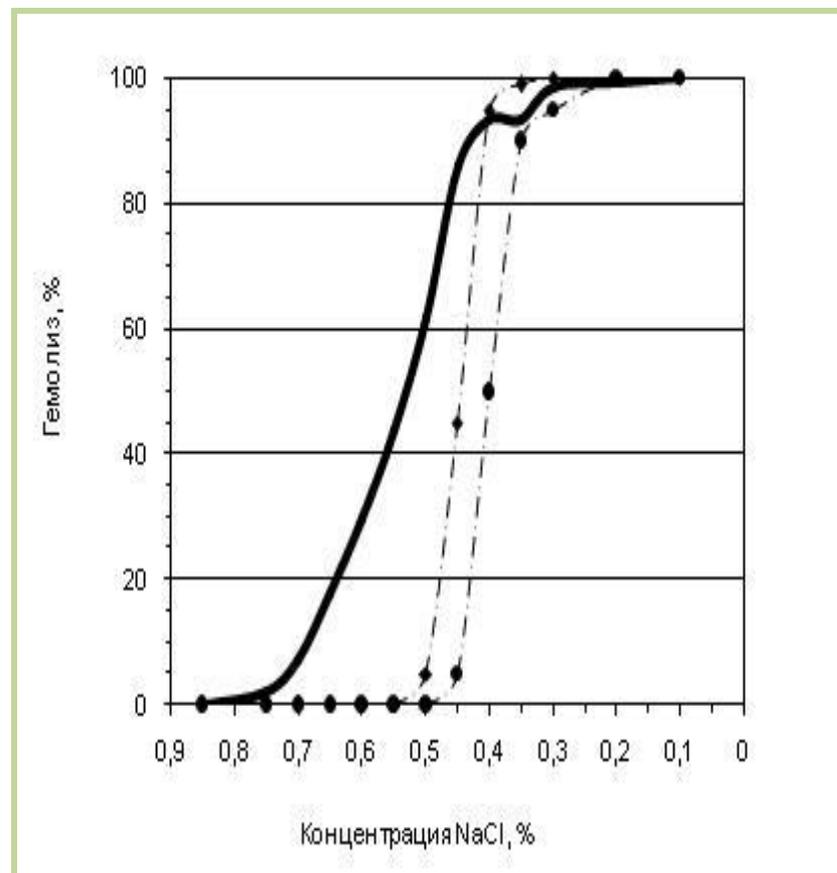
Нормальные эритроциты



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



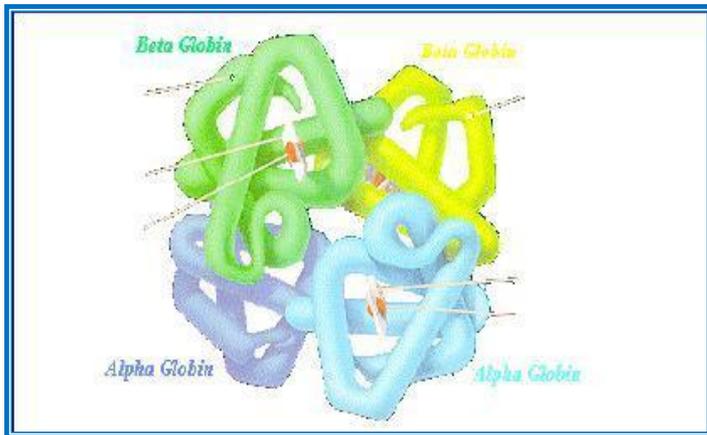
талассемии



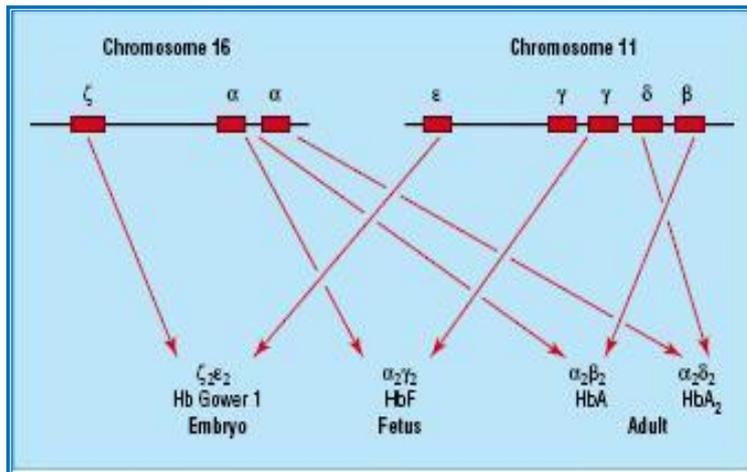
по современной
классификации
относятся к анемиям с
нарушением созревания

Талассемия -
не гемолитическая анемия, а болезнь костного мозга!

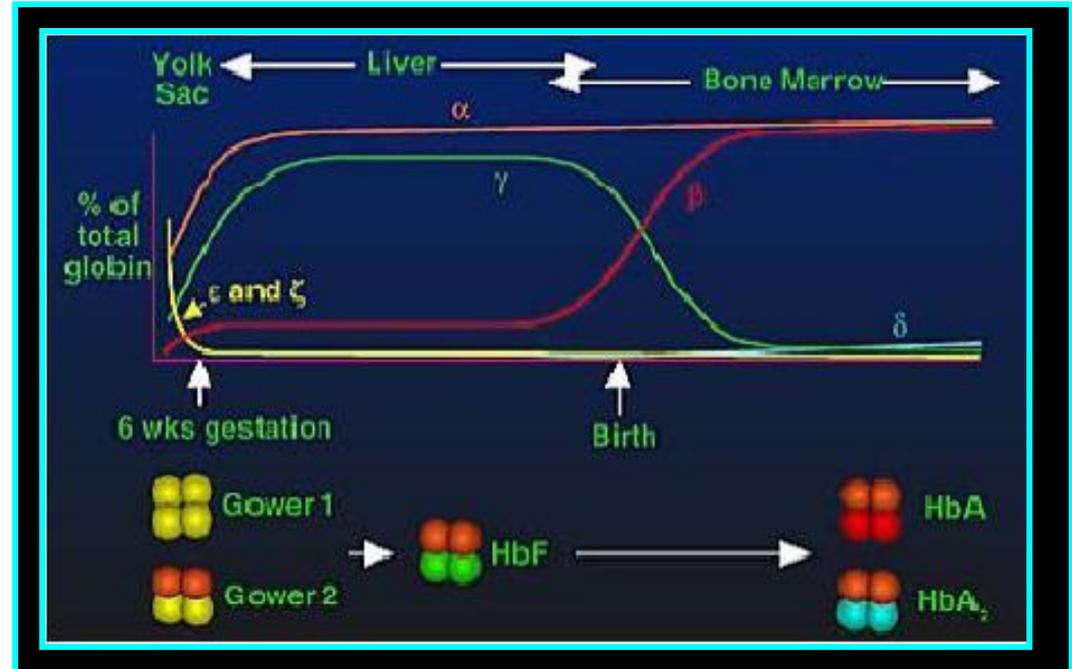
Молекула гемоглобина



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%

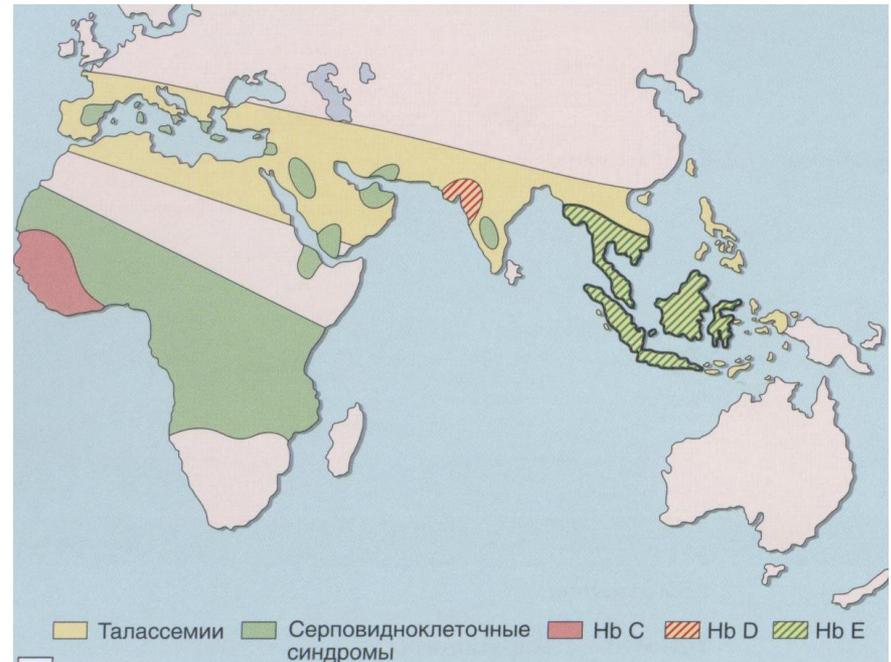
β-талассемия

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



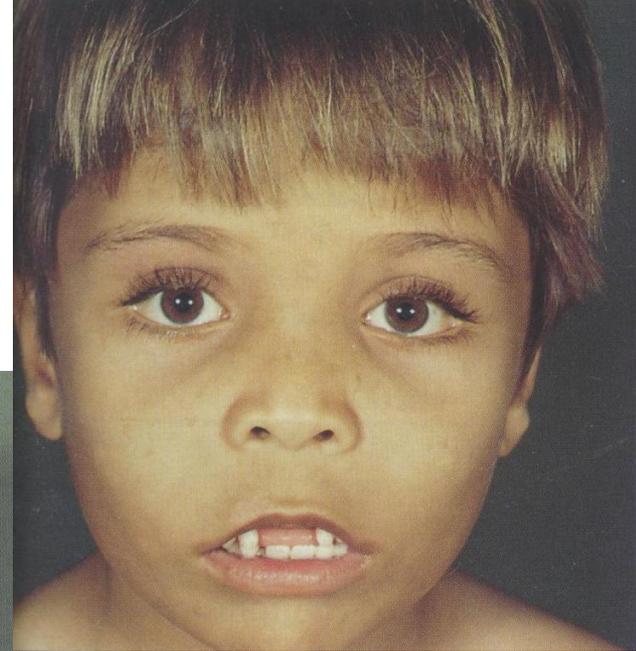
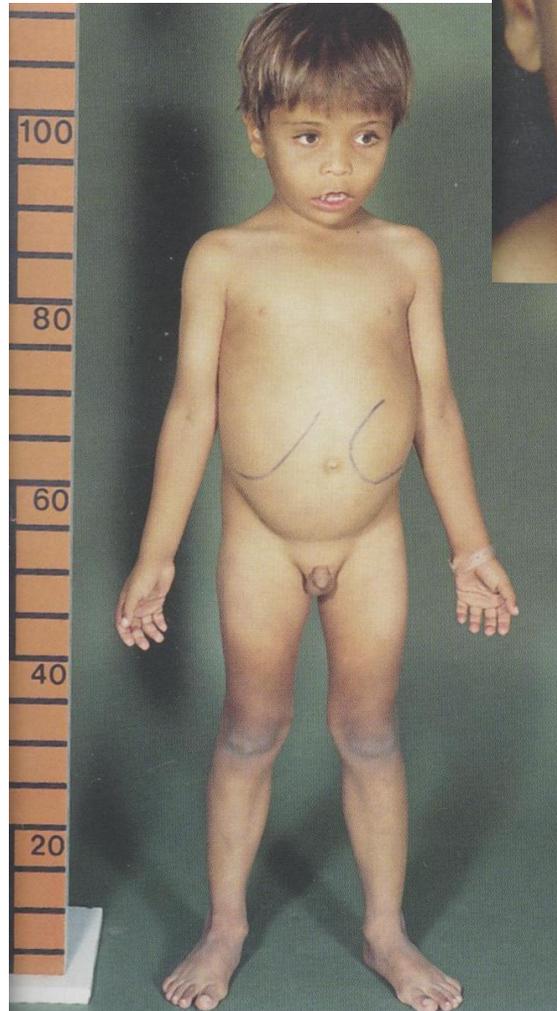
β-талассемия



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

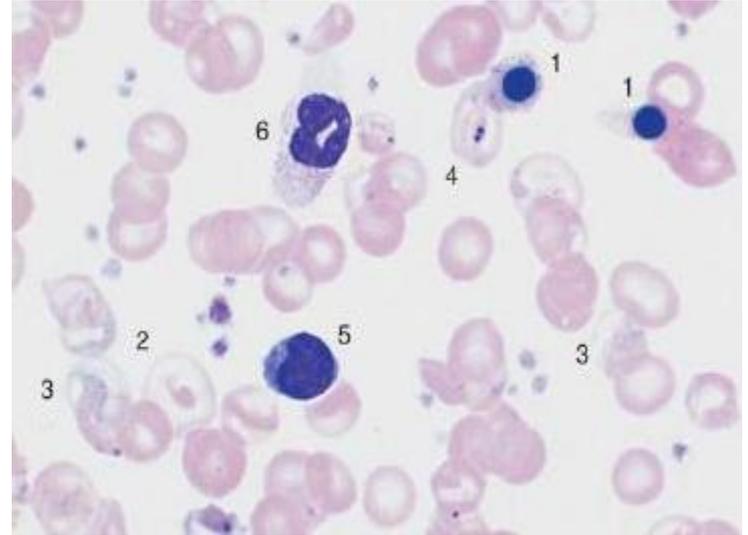


- ✓ Задержка роста и полового развития
- ✓ Монголоидное лицо, формирование бугров черепа

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)**
-

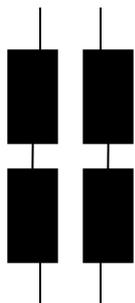
Промежуточная
форма

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

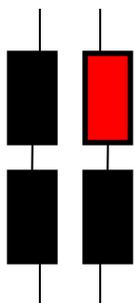
Малая
форма

- **Динамическое наблюдение**
- **Фолиевая кислота**

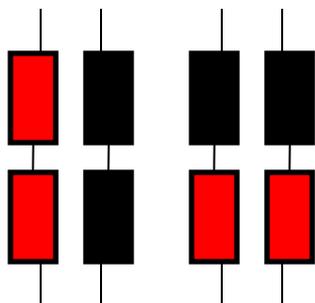
α-талассемия



норма

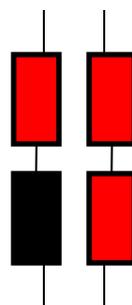
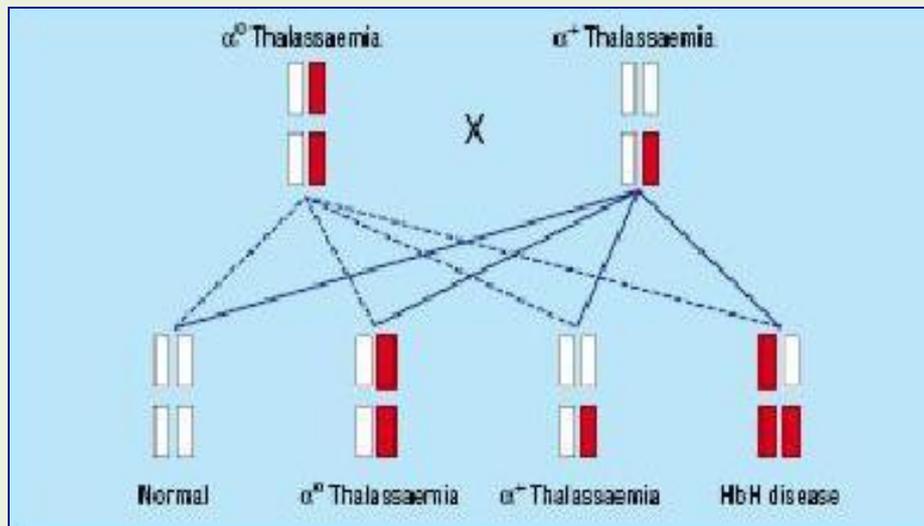


α⁺-талассемия
(немое
носительство)

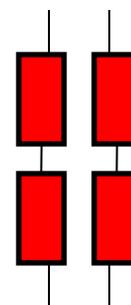


α⁰-талассемия
(минимальные
проявления)

Наследование:



Гемоглобинопатия
H (β₄)

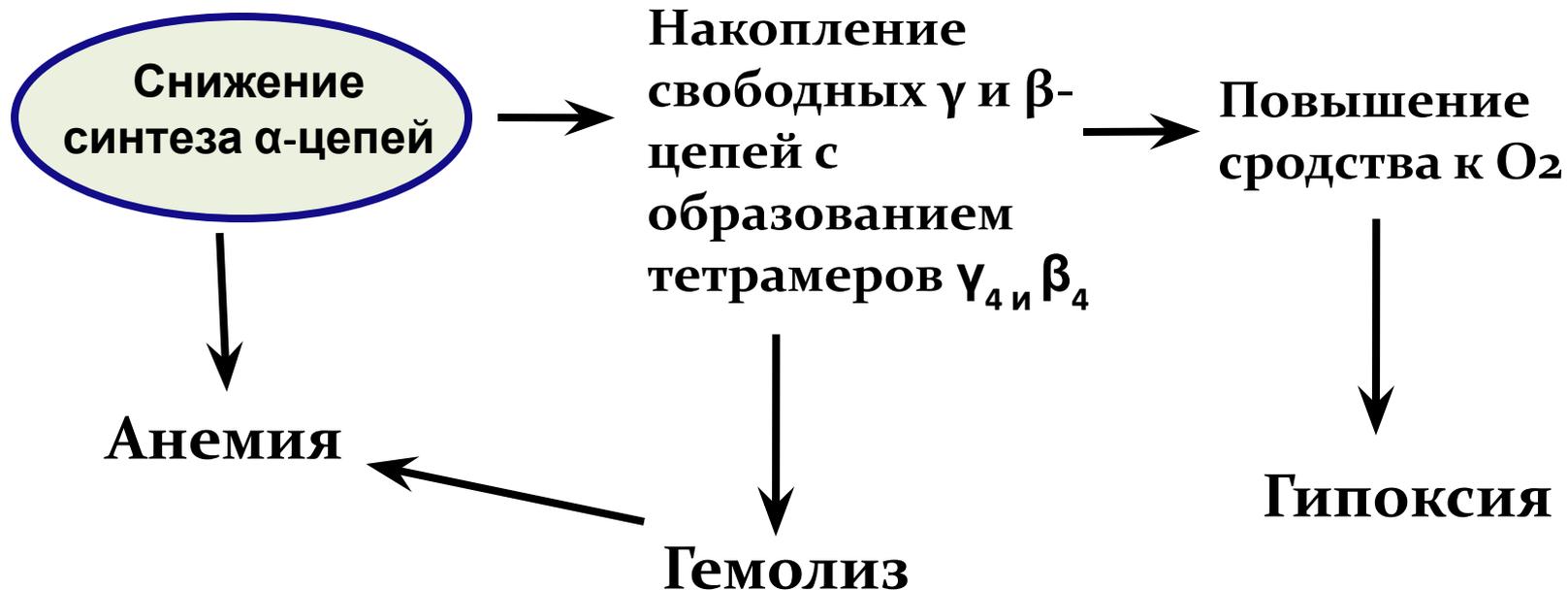


Гемоглобин
Bart's (γ₄) –
синдром водянки
плода

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 гемоглинопати

Аномалии первичной структуры молекулы гемоглино

Замена аминокислот в α или β -цепи глоглино

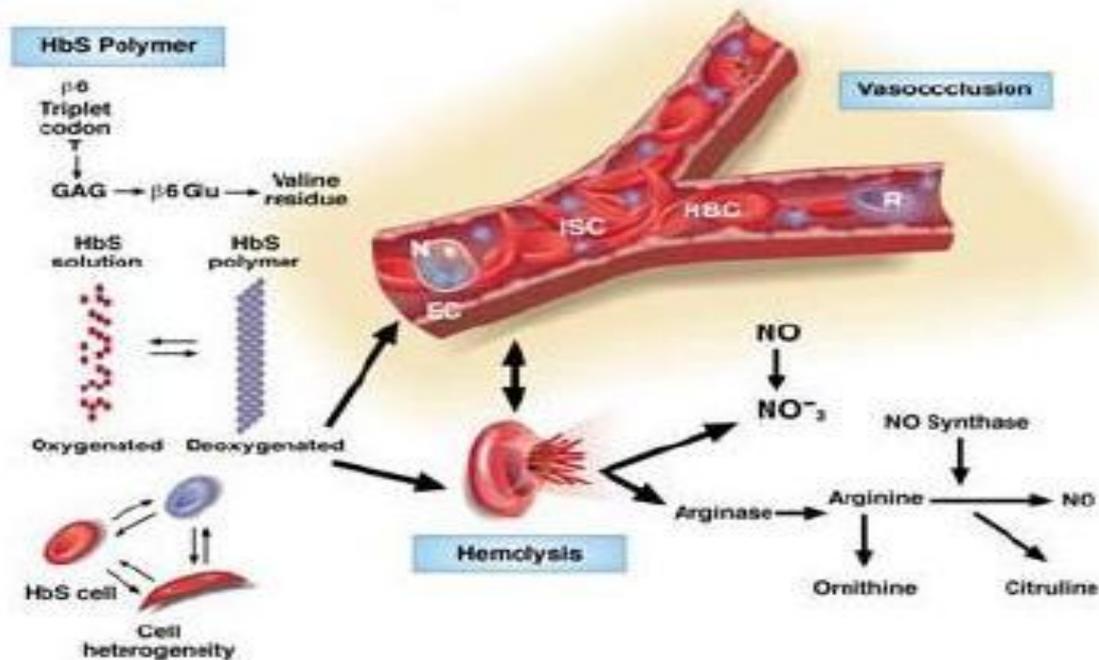


Образование гемоглино с новыми свойствами

- ✓ Серповидно-клеточная анемия
- ✓ Гомозиготные гемоглинопати (СС, ЕЕ и др.)
- ✓ Гемоглино с нарушенной способностью переносить O_2 (М-группа)
- ✓ Нестабильные гемоглино – 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 O₂ 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

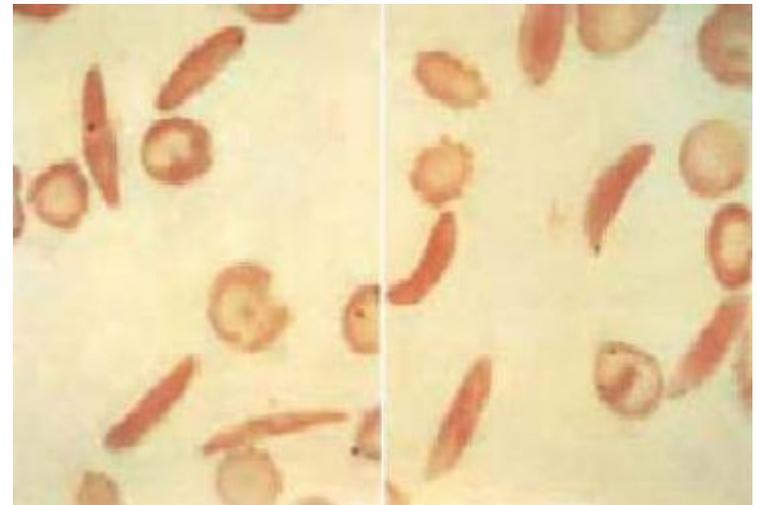
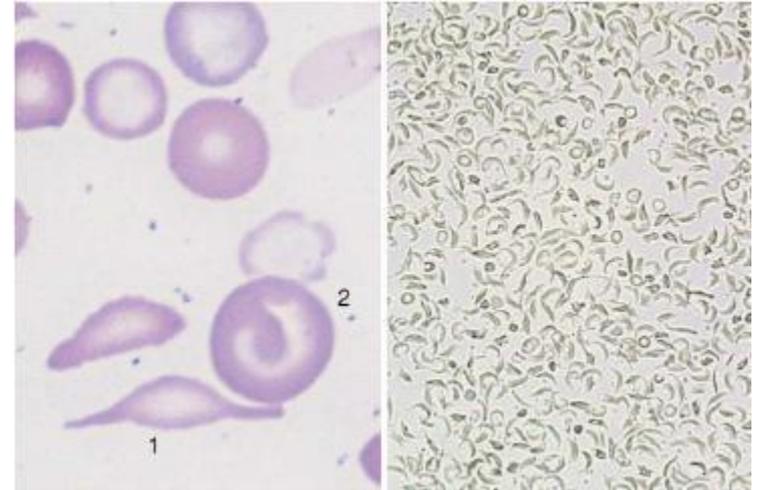
Кризисы

- ✓ **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

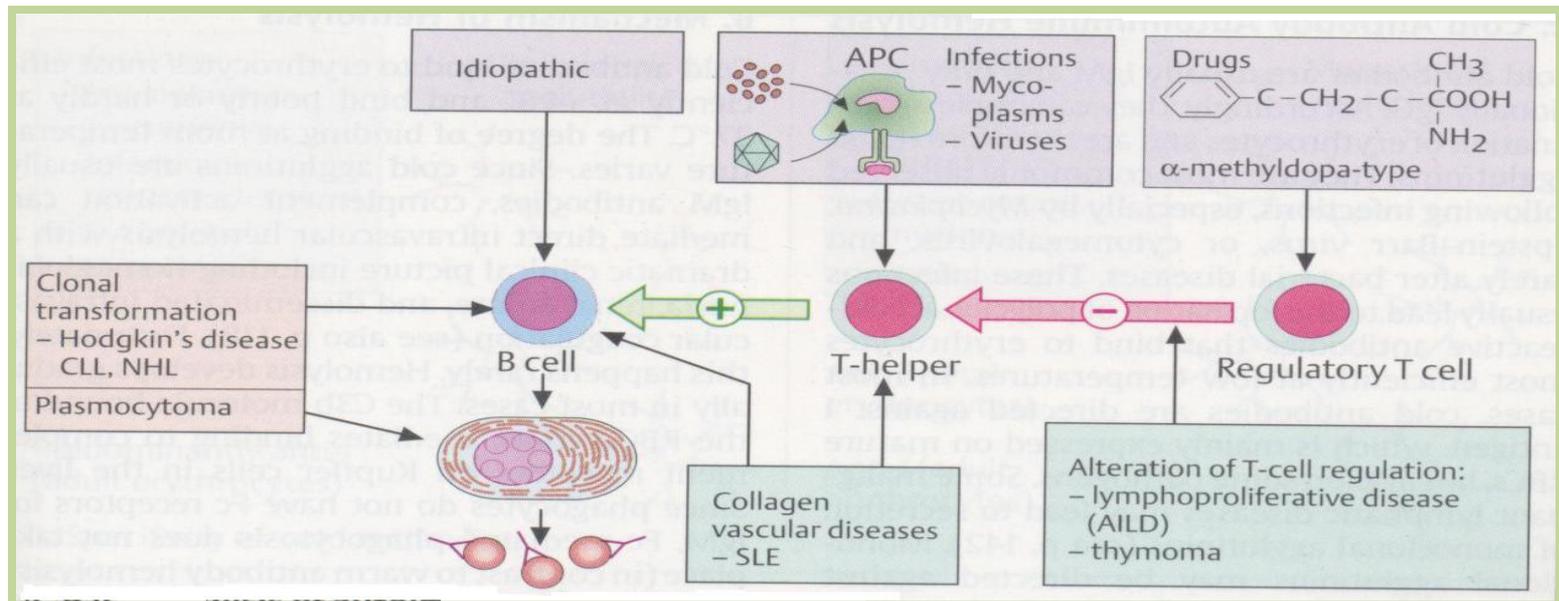
Приобретенные гемолитические анемии

Иммунные гемолитические анемии

□ **Идиопатические**

□ **Вторичные**

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



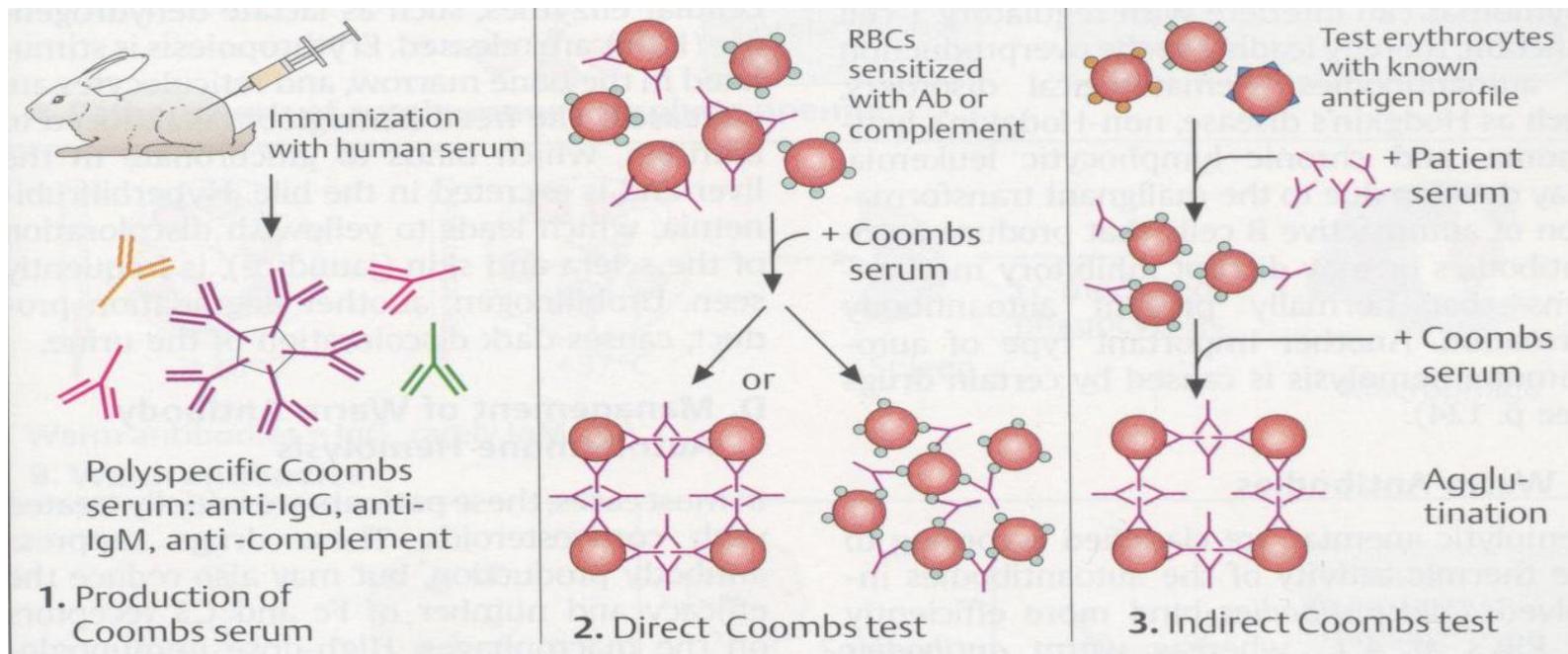
Иммунные гемолитические анемии

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

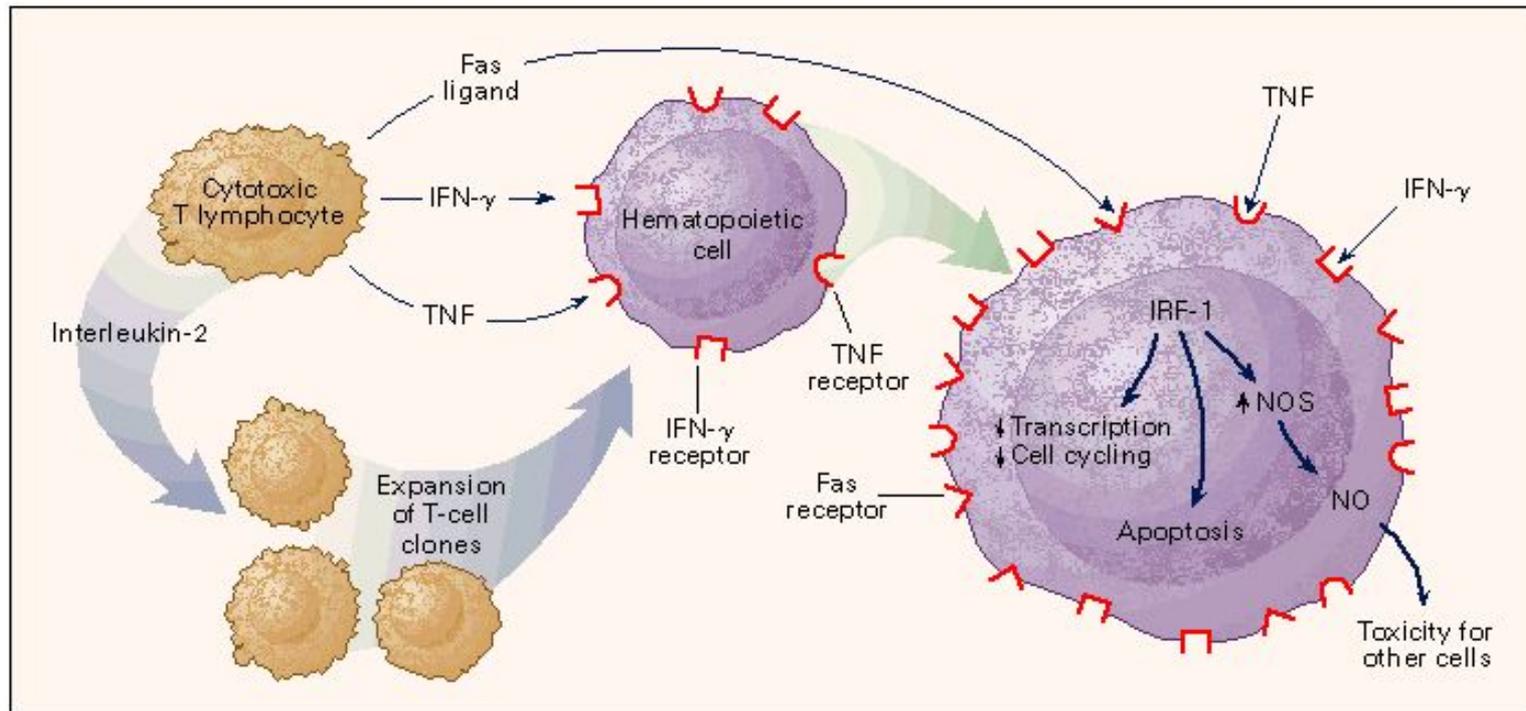
- Идиопатические апластические анемии
- Вторичные апластические анемии
- Медикаментозные (НПВС, препараты золота, тиреостатики, противозлептические и др.)
- Поствирусные (гепатит, вирус Эбштейн-Барр, ВИЧ)

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 коммитированных 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