

# 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

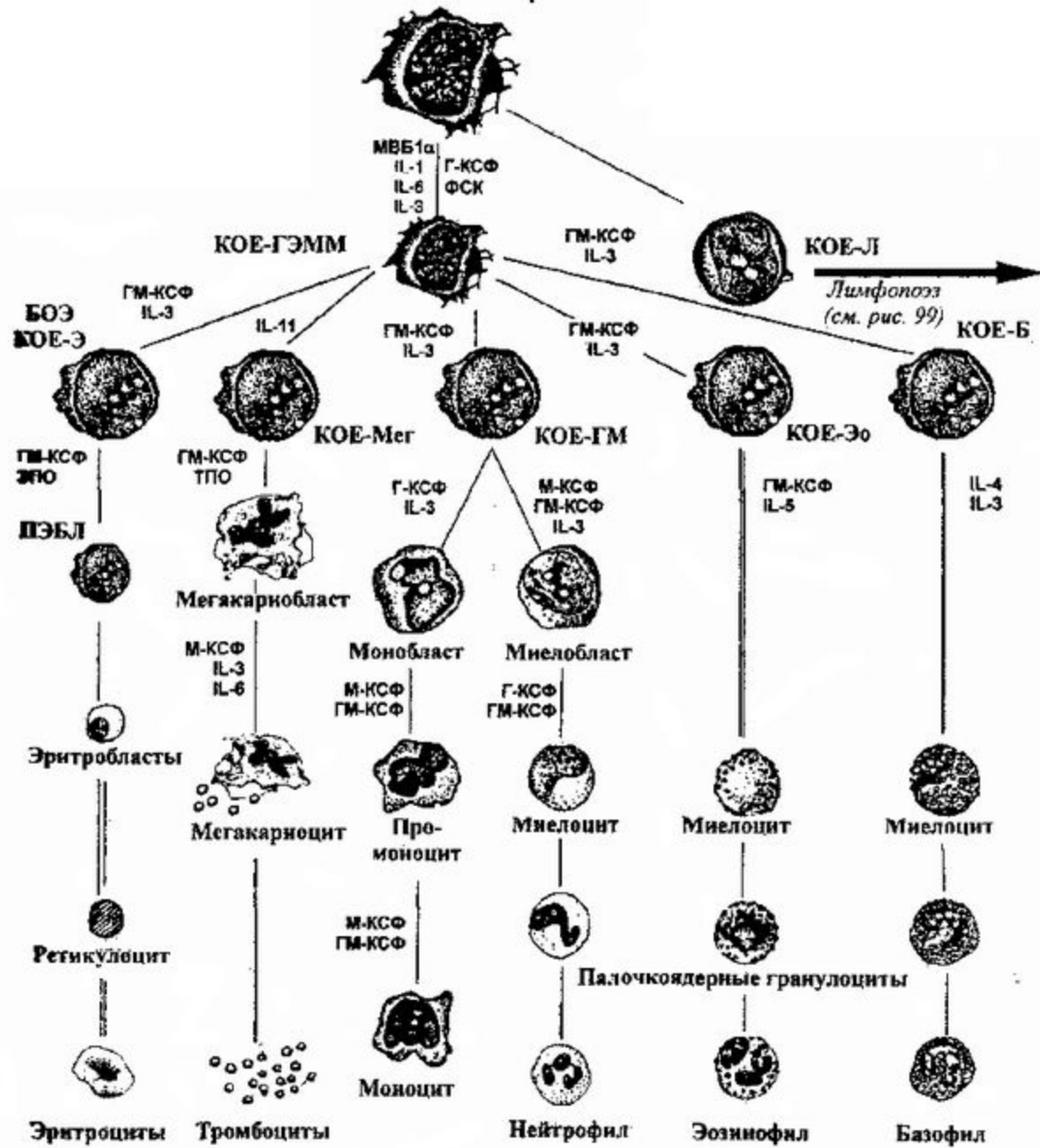
# Теория кроветворения

- 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

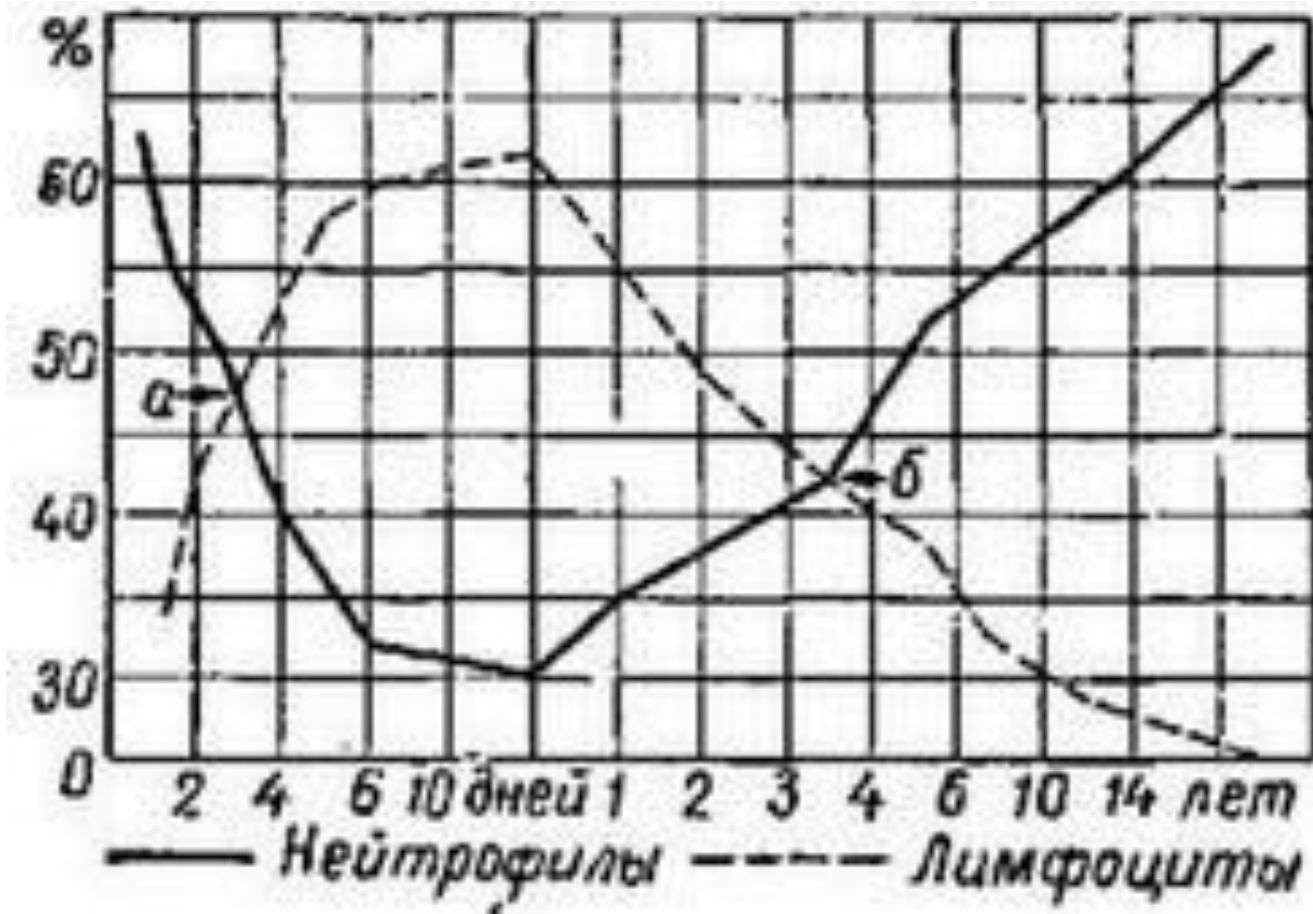


# Особенности детского возраста

- 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, В<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>, гемолитический криз

# Железодефицитная анемия

## Причины:

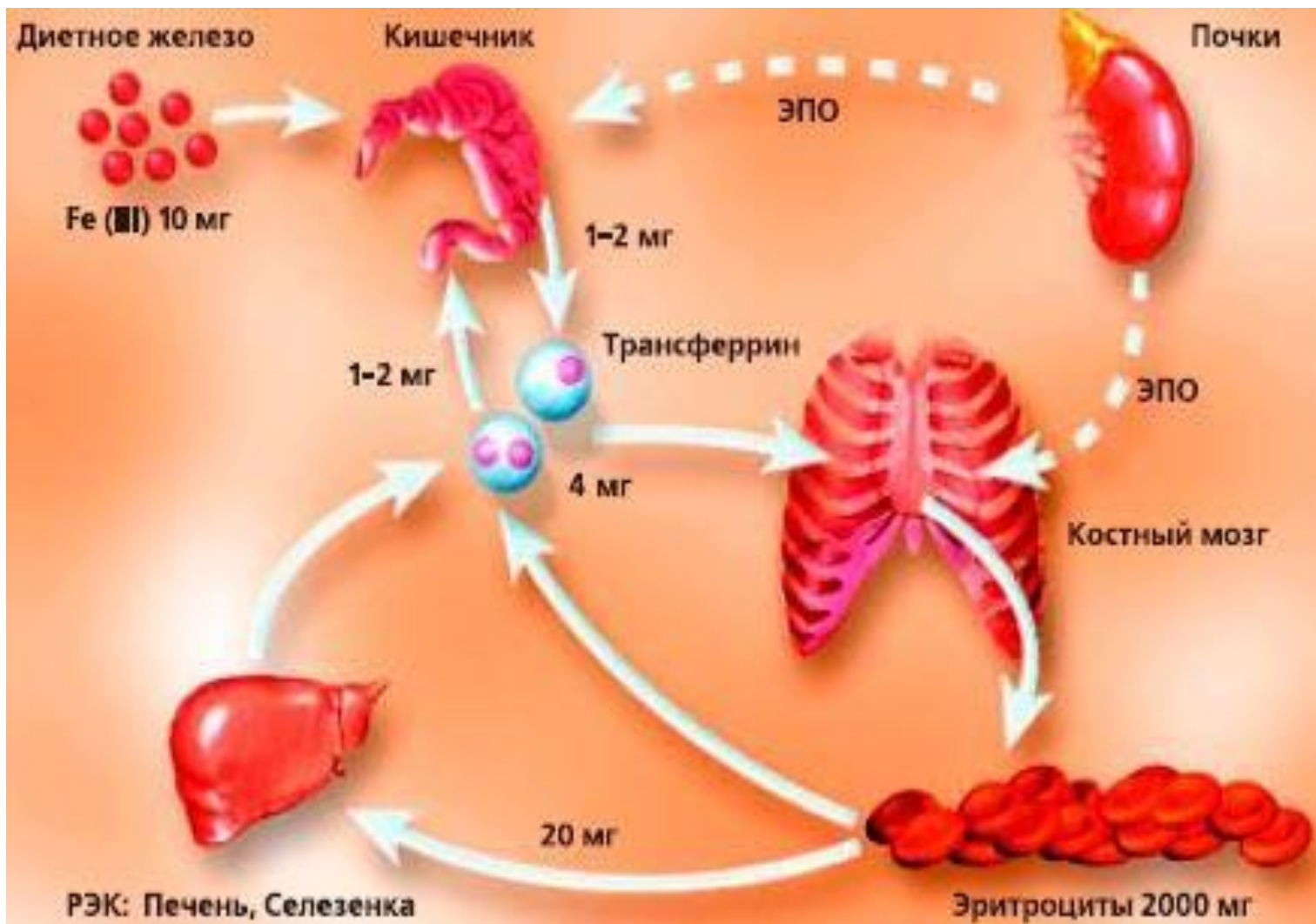
- нарушение потребления железа (несоответствие потребляемого с пищей железа и его расхода в организме)
- нарушение всасывания железа в организме (заболевания желудка, тонкого кишечника)
- хронические кровопотери (желудочно-кишечные, маточные кровотечения и др.)

# 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.

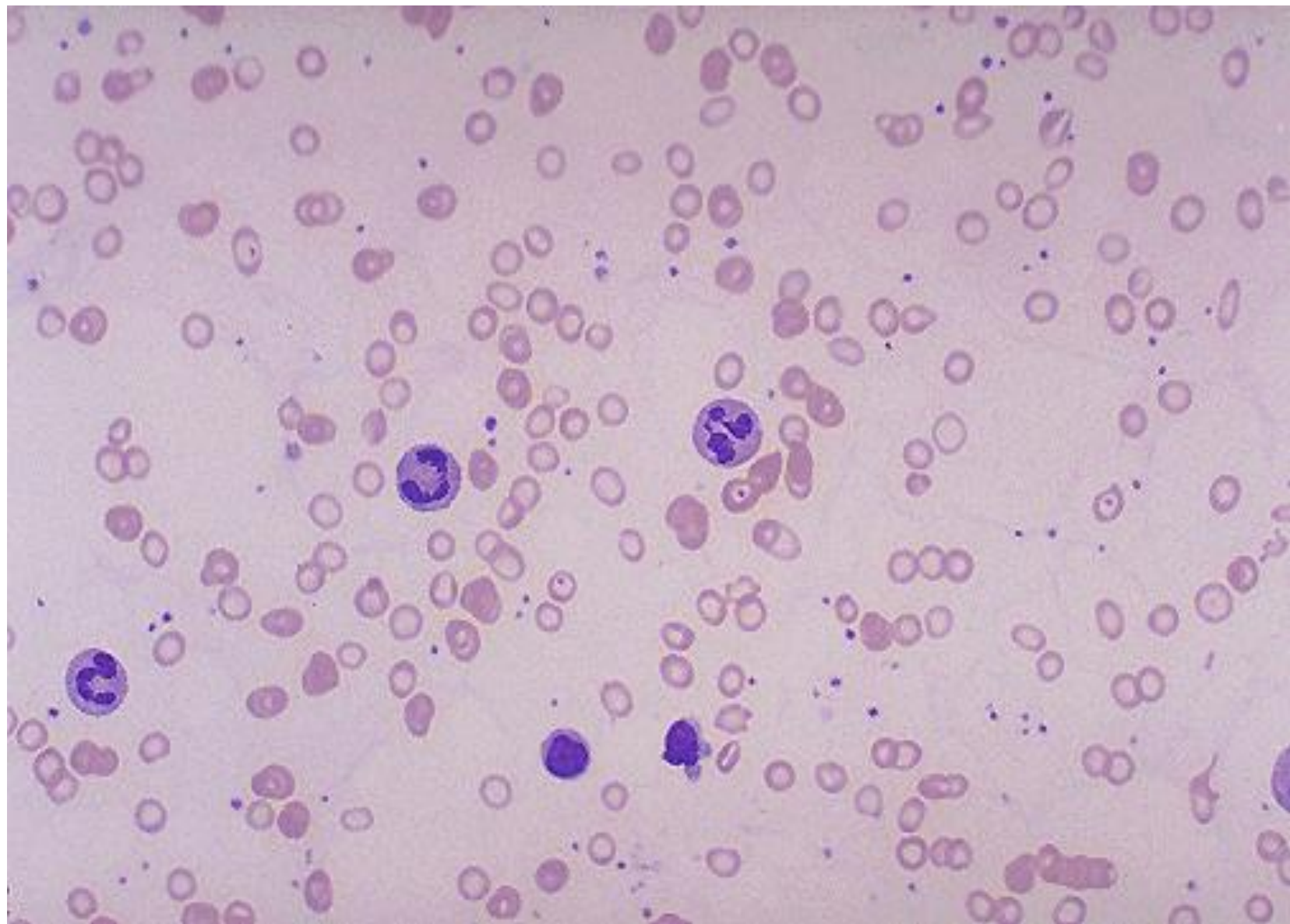
# Дефицит витамина В9

## 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

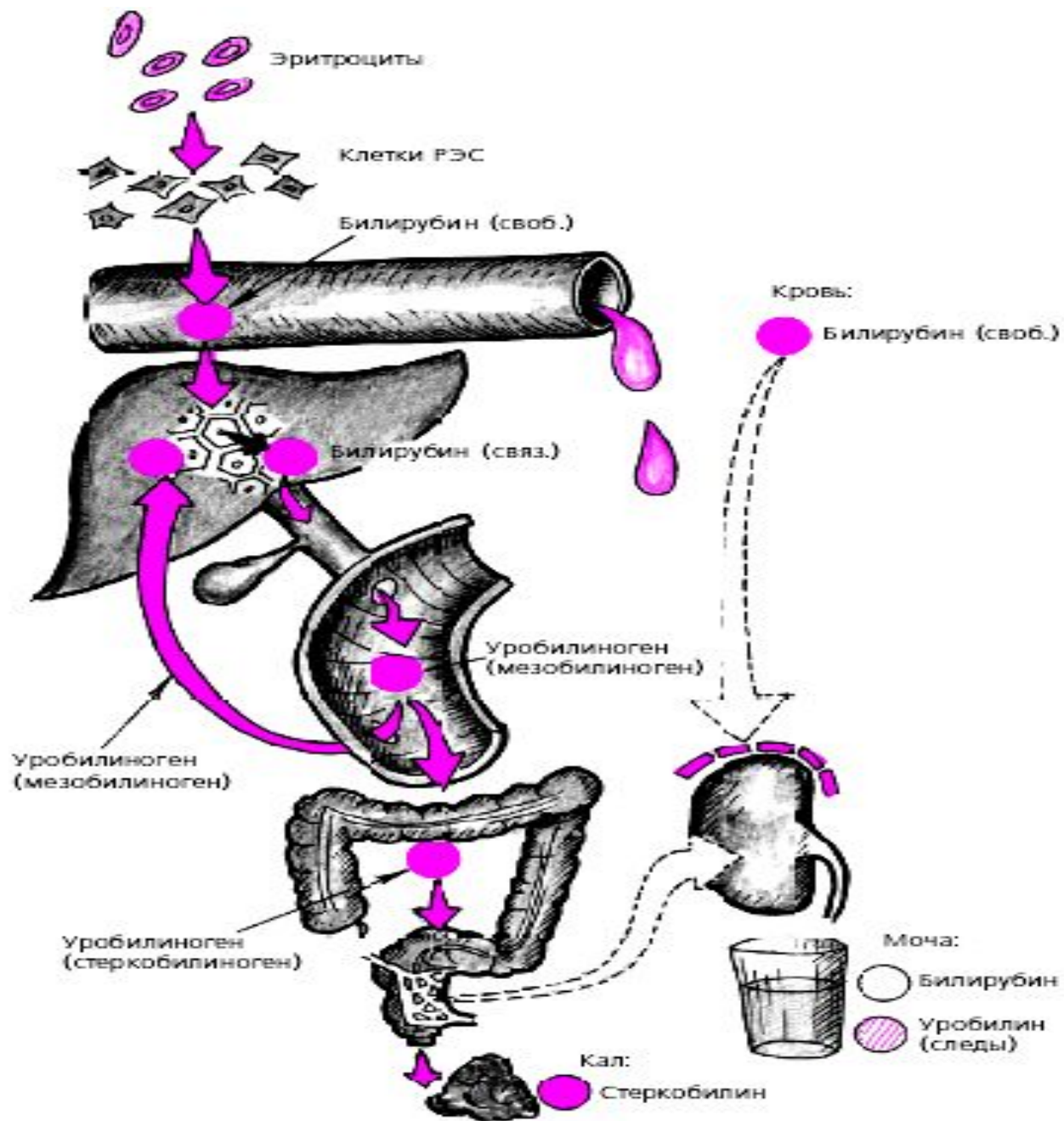
- *внутрисосудистый гемолиз*
- *внесосудистый гемолиз*

## Течение гемолиза

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

## Тяжесть гемолиза

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



# Внутрисосудистый гемолиз

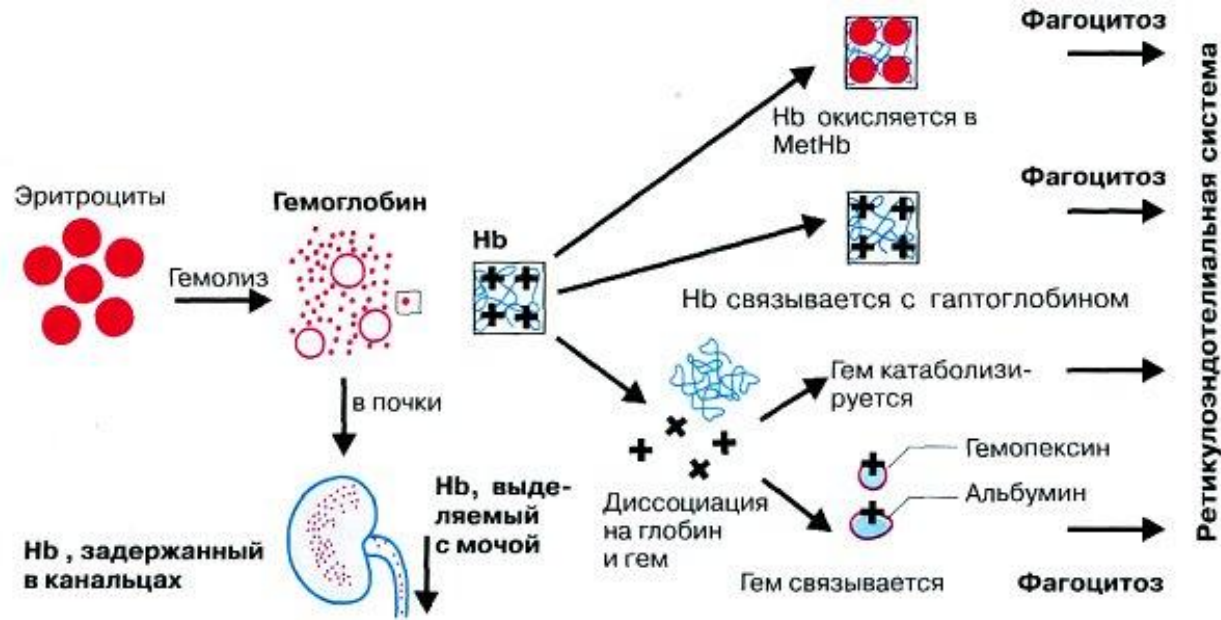


Рис. 48. Возможные пути утилизации гемоглобина при внутрисосудистом гемолизе. При массивном внутрисосудистом гемолизе некоторое количество Нб фильтруется в почках (фильтр в клубочках пропускает молекулы < 60–70 кДа, Нб имеет Мм около 64 кДа). В почечных канальцах значительное количество Нб подвергается 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**

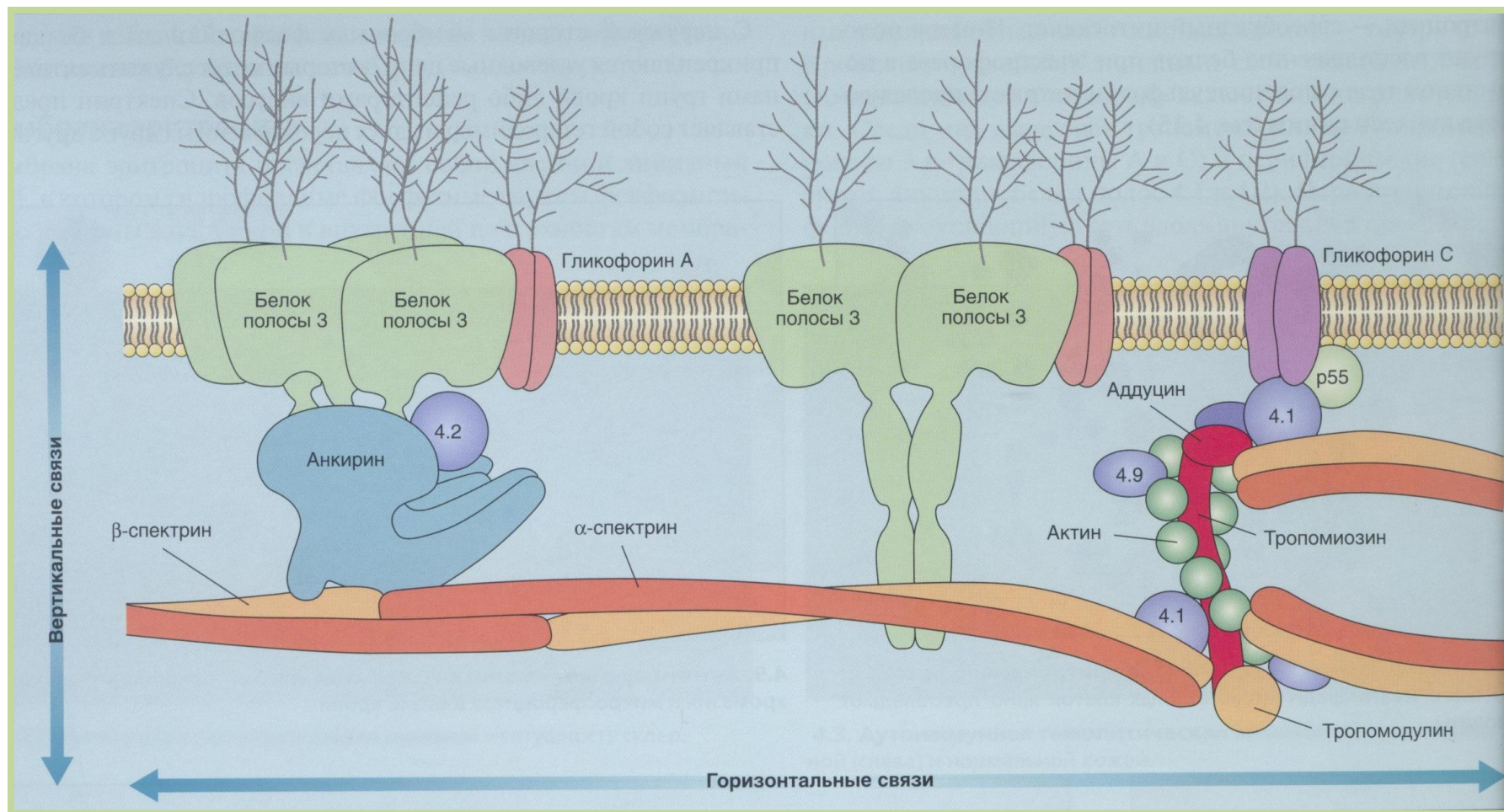
- **Иммунные**
- **Механические**
- **Токсические, лекарственные**
- **Пароксизмальная ночная гемоглобинурия**
- **Дефицит витамина E**
- **Разрушение эритроцитов паразитами (малярия)**

# 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

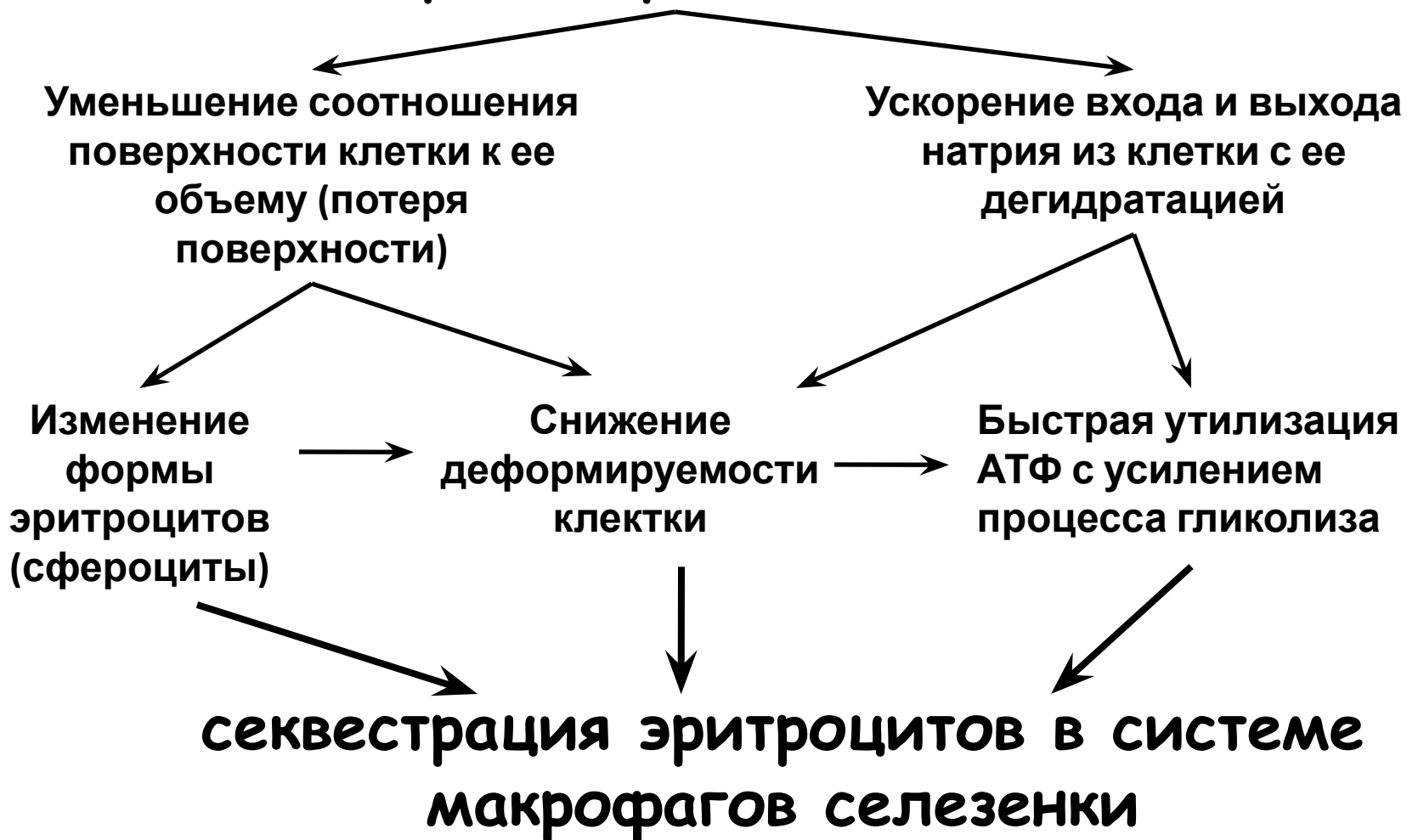
- ✓ анкирин и  $\alpha$ -спектрин – 30-60% сл.
- ✓ белок полосы 3 – 15-40% сл.
- ✓ другие белки – реже, этнически различная частота

# Наследственный сфероцитоз

дефицит скелетного белка

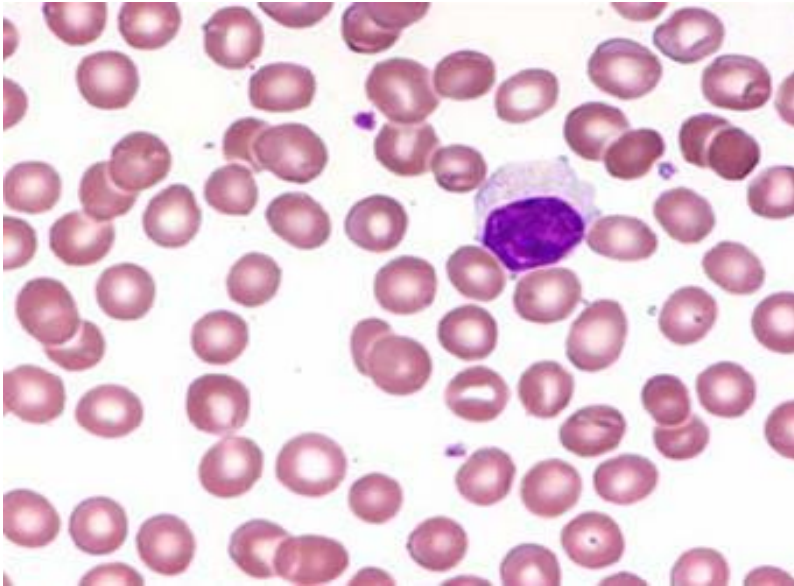


потеря мембраной липидов

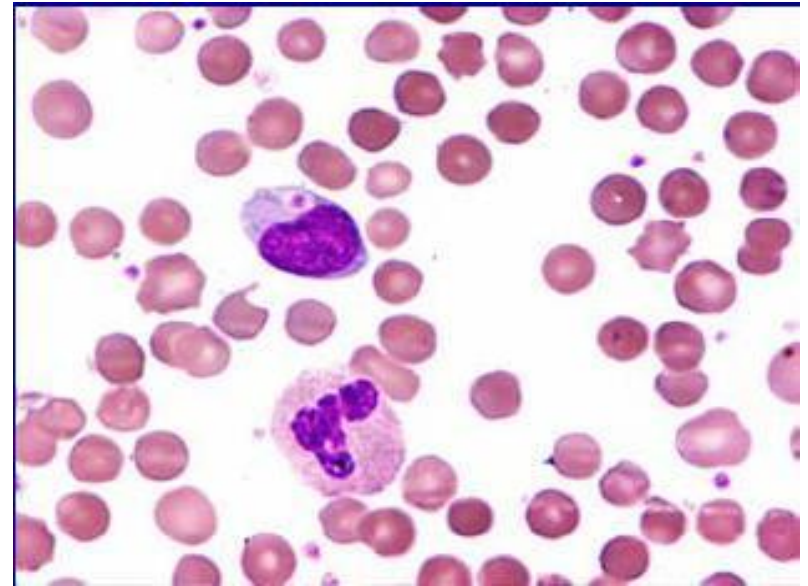


# Наследственный сфероцитоз

- *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*



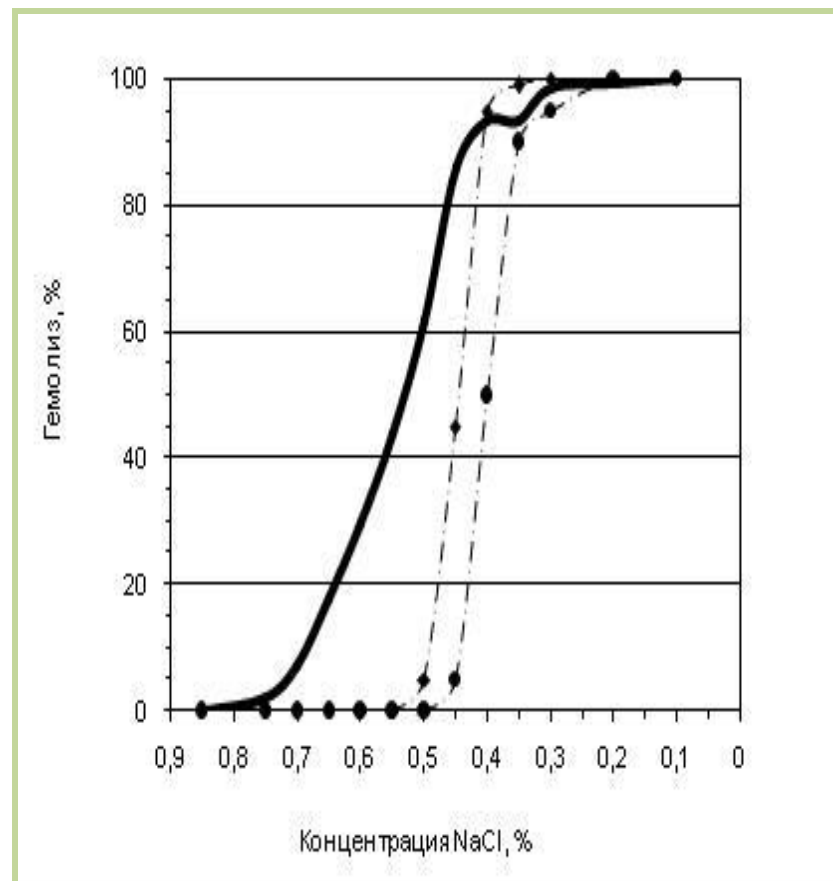
Нормальные эритроциты



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



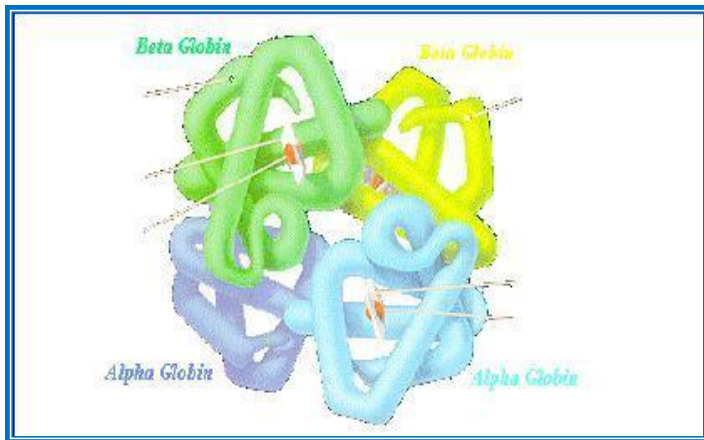
талассемии



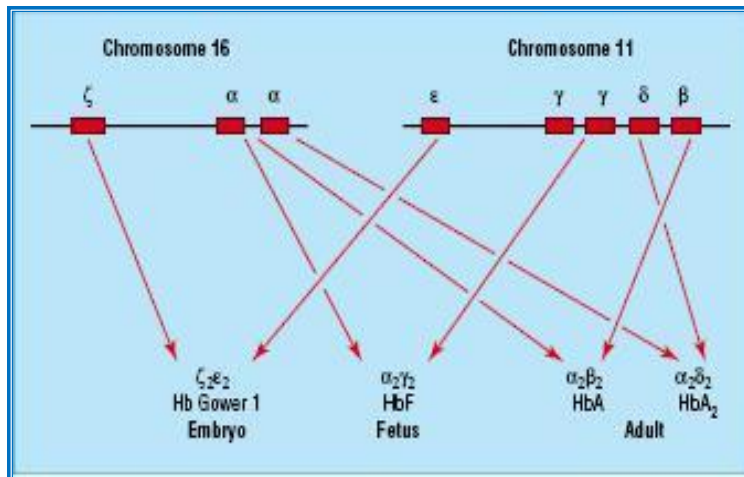
по современной  
классификации  
относятся к анемиям с  
нарушением созревания

Талассемия -  
не гемолитическая анемия, а болезнь костного мозга!

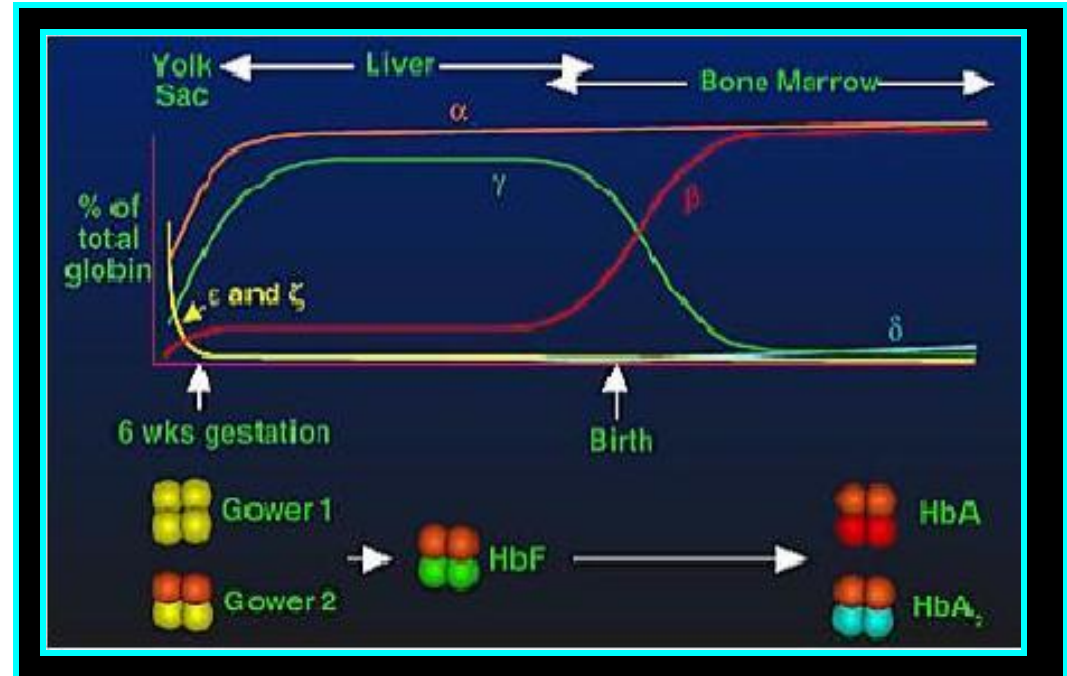
# Молекула гемоглобина



# 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%

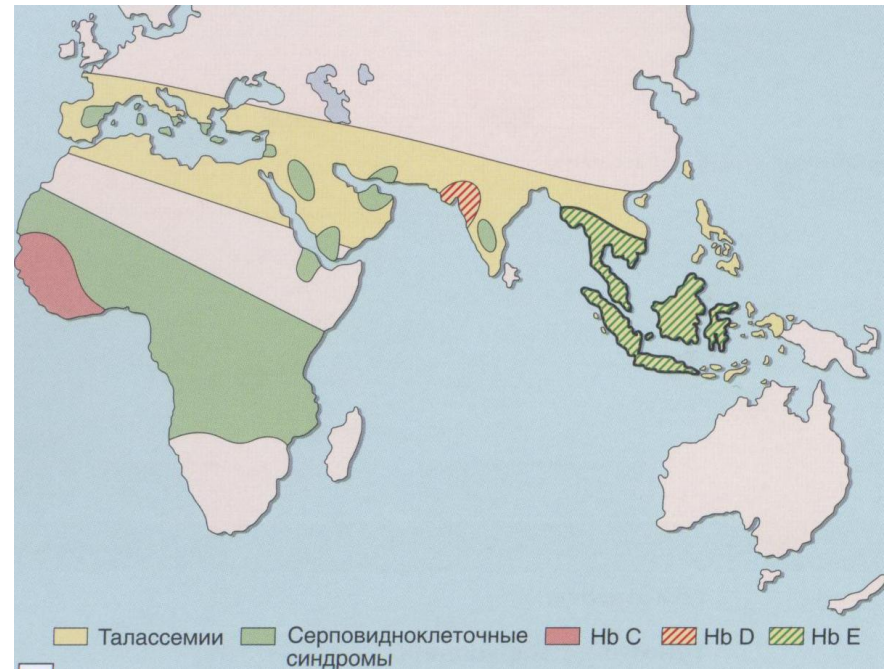
# β-талассемия

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



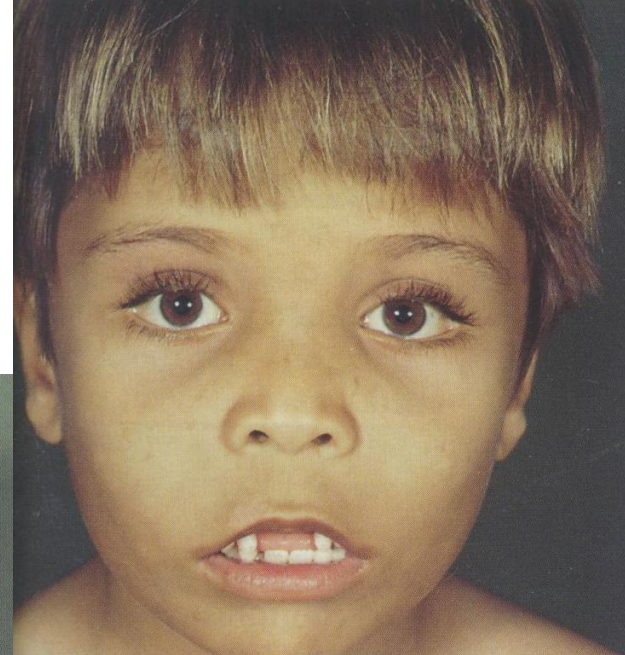
# β-талассемия



# 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

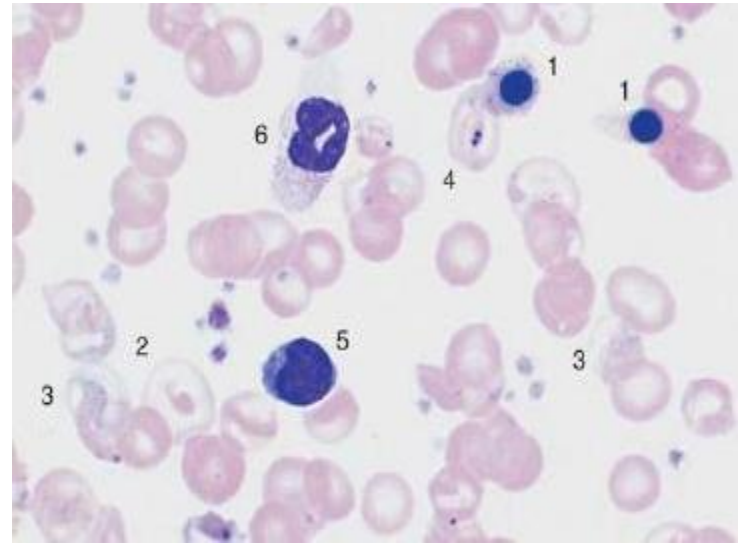


- ✓ Задержка роста и полового развития
- ✓ Монголоидное лицо, формирование бугров черепа

# 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*

# $\beta$ -талассемия

## Терапия:

Большая  
форма

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

Промежуточная  
форма

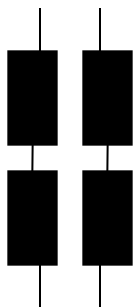
- Фолиевая кислота, желчегонные препараты
  - Трансфузии по мере необходимости
  - Хелаторная терапия
  - Спленэктомия – по показаниям
  - Индукторы синтеза HbF – гидроксимочевина – экспериментальная терапия
- 

Малая  
форма

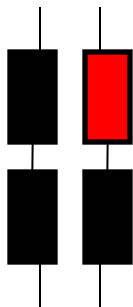
- Динамическое наблюдение
- Фолиевая кислота



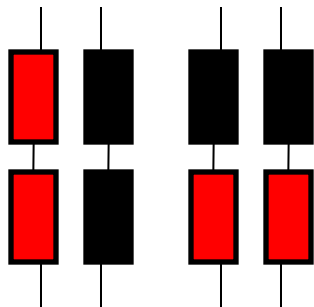
# α-талассемия



норма

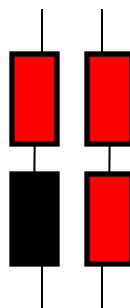
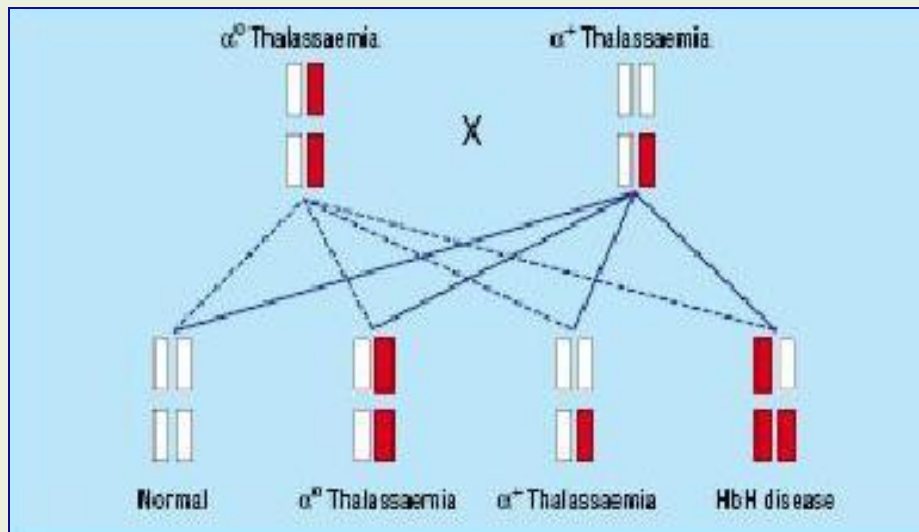


α<sup>+</sup>-талассемия  
(немое  
носительство)

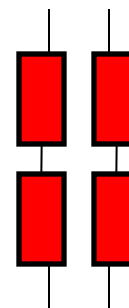


α<sup>0</sup>-талассемия  
(минимальные  
проявления)

## Наследование:



Гемоглобинопатия  
H (β<sub>4</sub>)

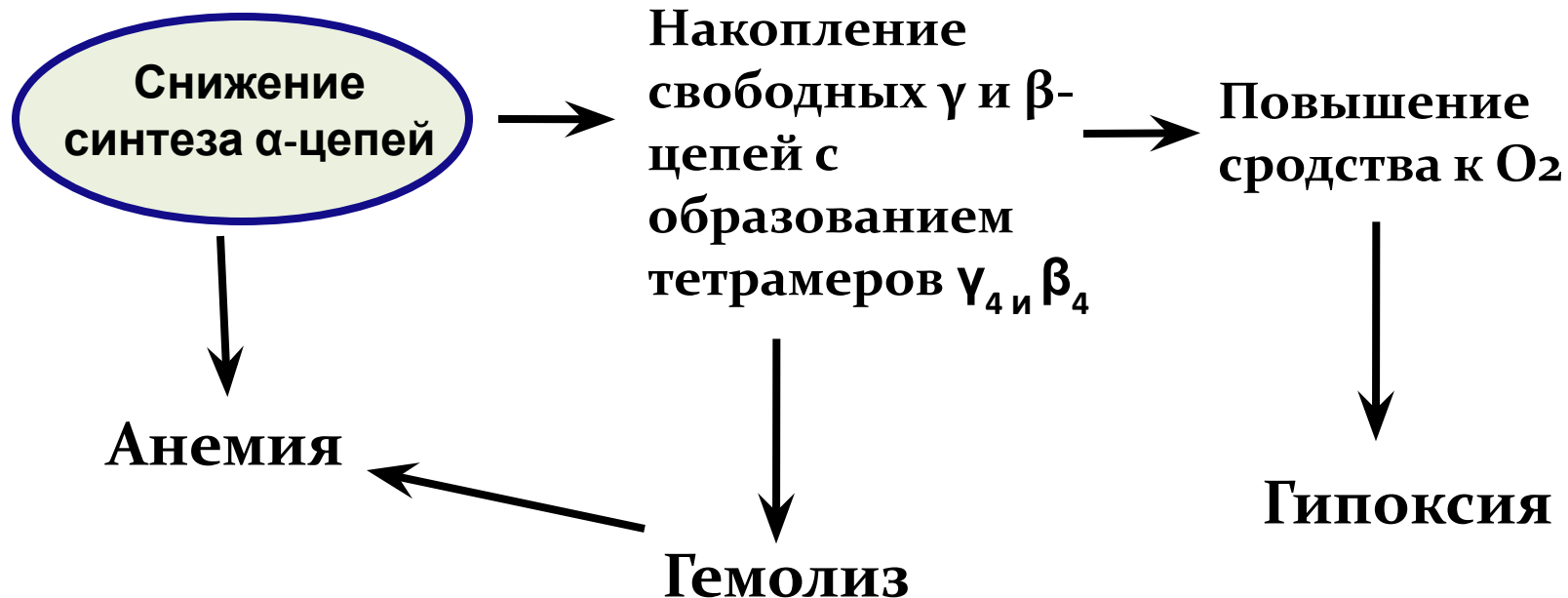


Гемоглобин  
Bart's (γ<sub>4</sub>) –  
синдром водянки  
плода

# 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.



# **$\alpha$ -талассемия**

## **Терапия:**

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

# Качественные гемоглинопати

Аномалии первичной структуры молекулы гемоглибина

Замена аминокислот в  $\alpha$  или  $\beta$ -цепи глобина

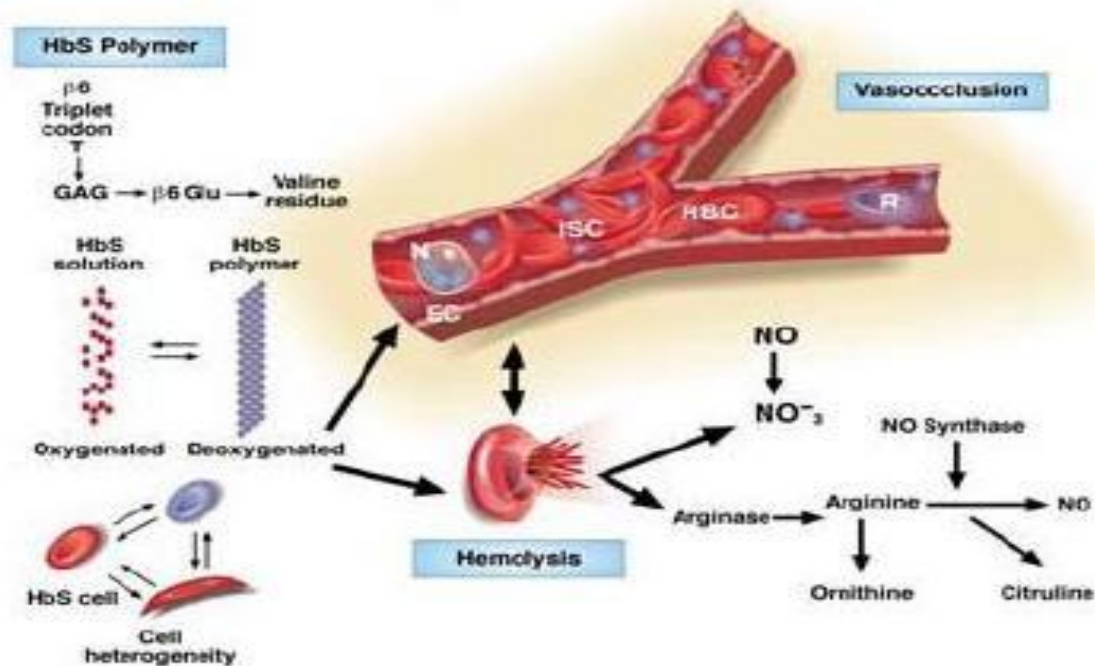


Образование гемоглибина с новыми свойствами

- ✓ Серповидно-клеточная анемия
- ✓ Гомозиготные гемоглинопати (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 $\beta$ -ГЛОБИНОВОГО ГЕНА (ЗАМЕНА ВАЛИНА НА ГЛЮТАМИНОВУЮ КИСЛОТУ)



- ✓ HbS имеет большой отрицательный заряд
- ✓ Деоксиформа HbS менее растворима, после передачи O<sub>2</sub> 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

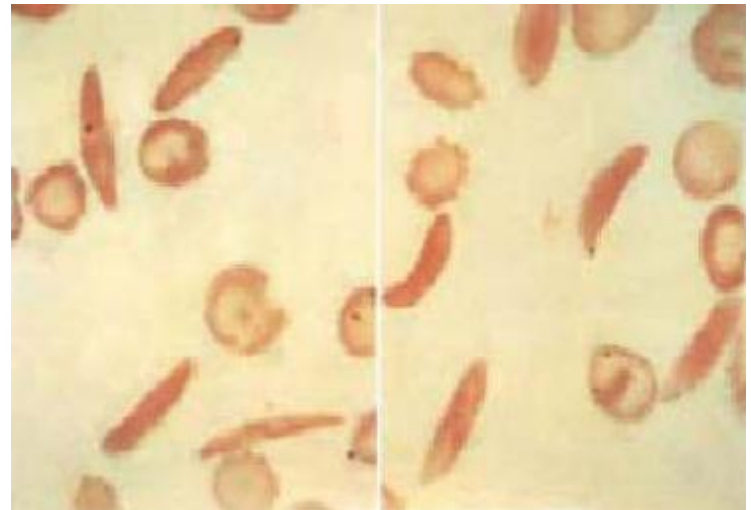
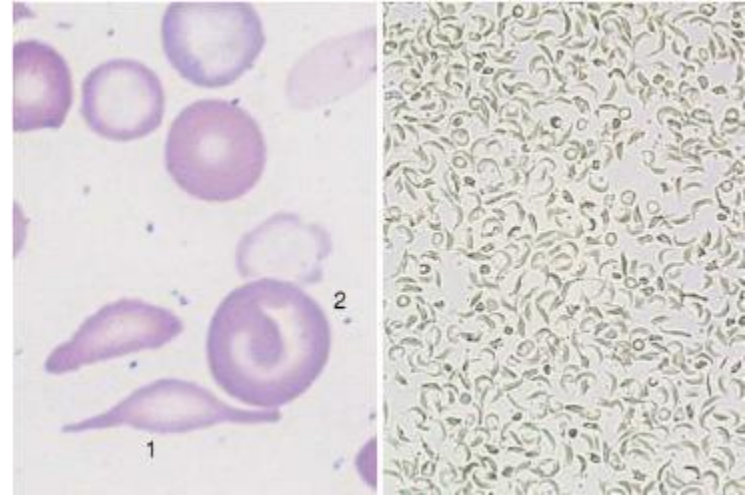
## Кризисы

- ✓ **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

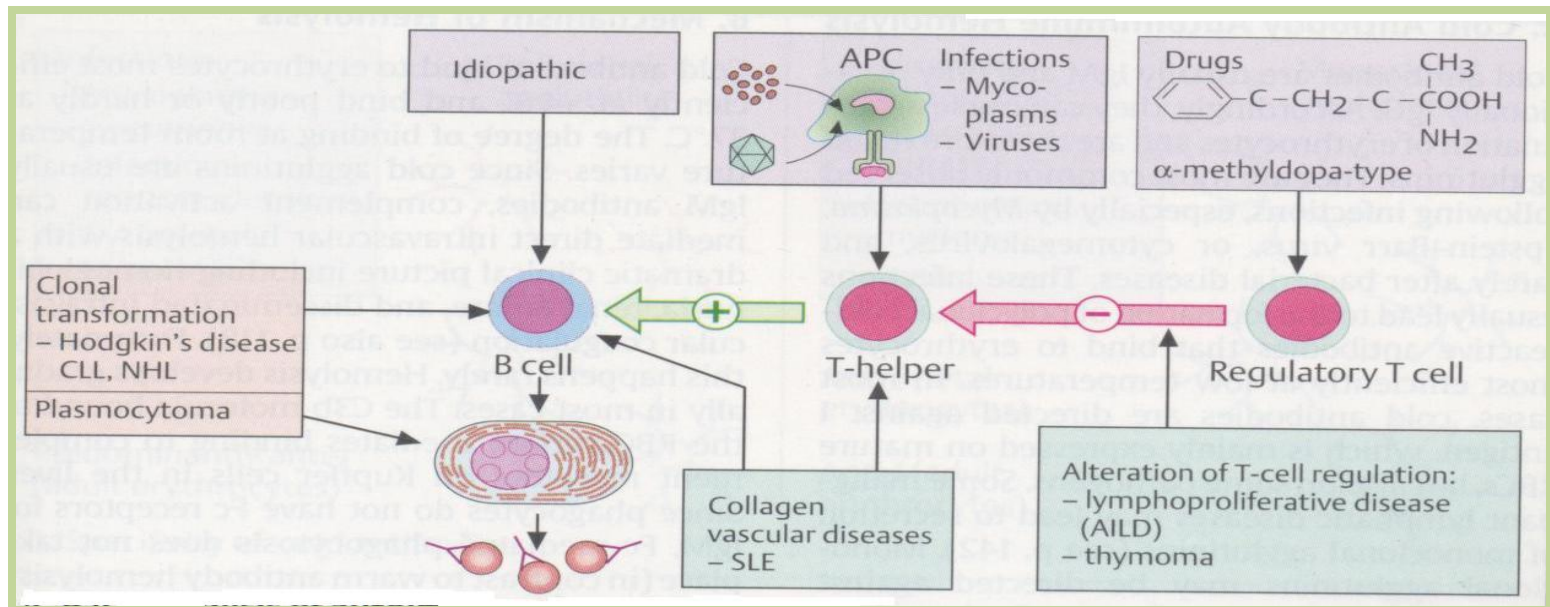
# **Приобретенные гемолитические анемии**

# Иммунные гемолитические анемии

□ **Идиопатические**

□ **Вторичные**

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



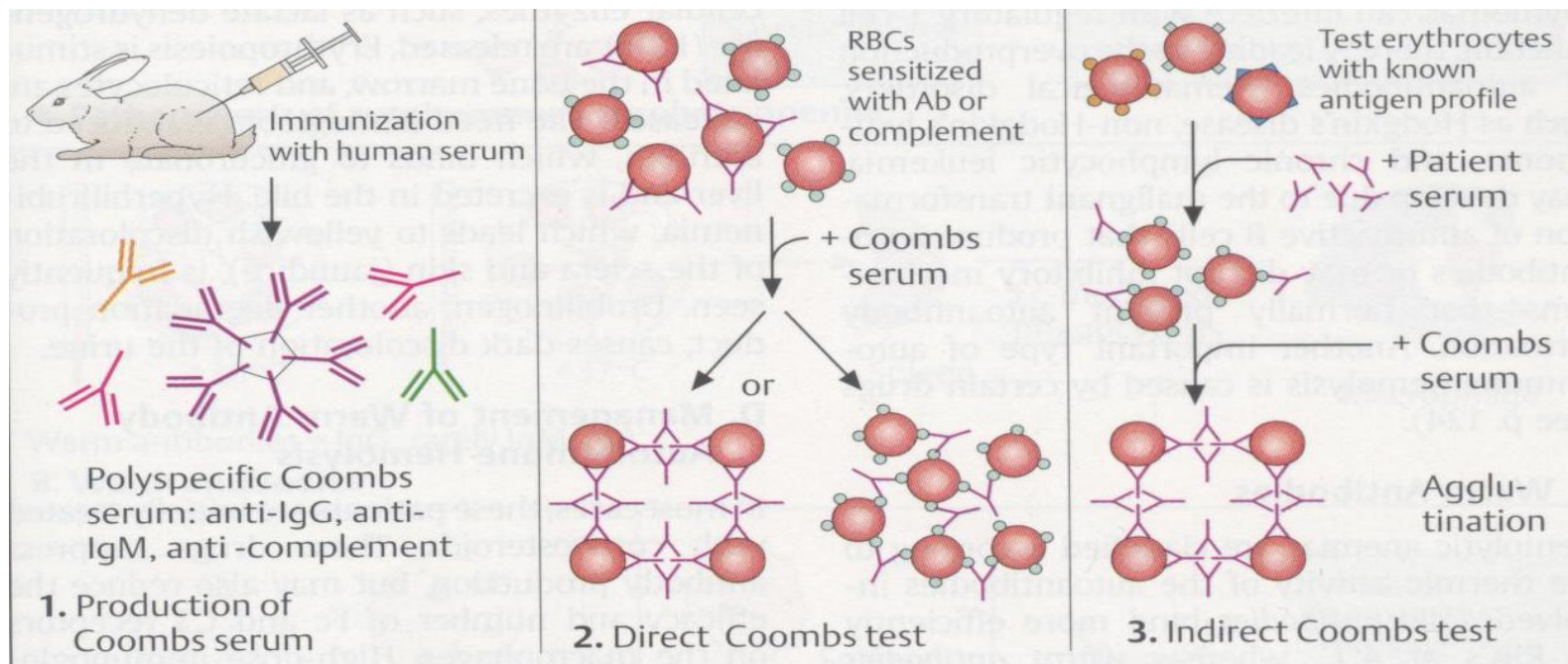
# Иммунные гемолитические анемии

**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/м<sup>2</sup> 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

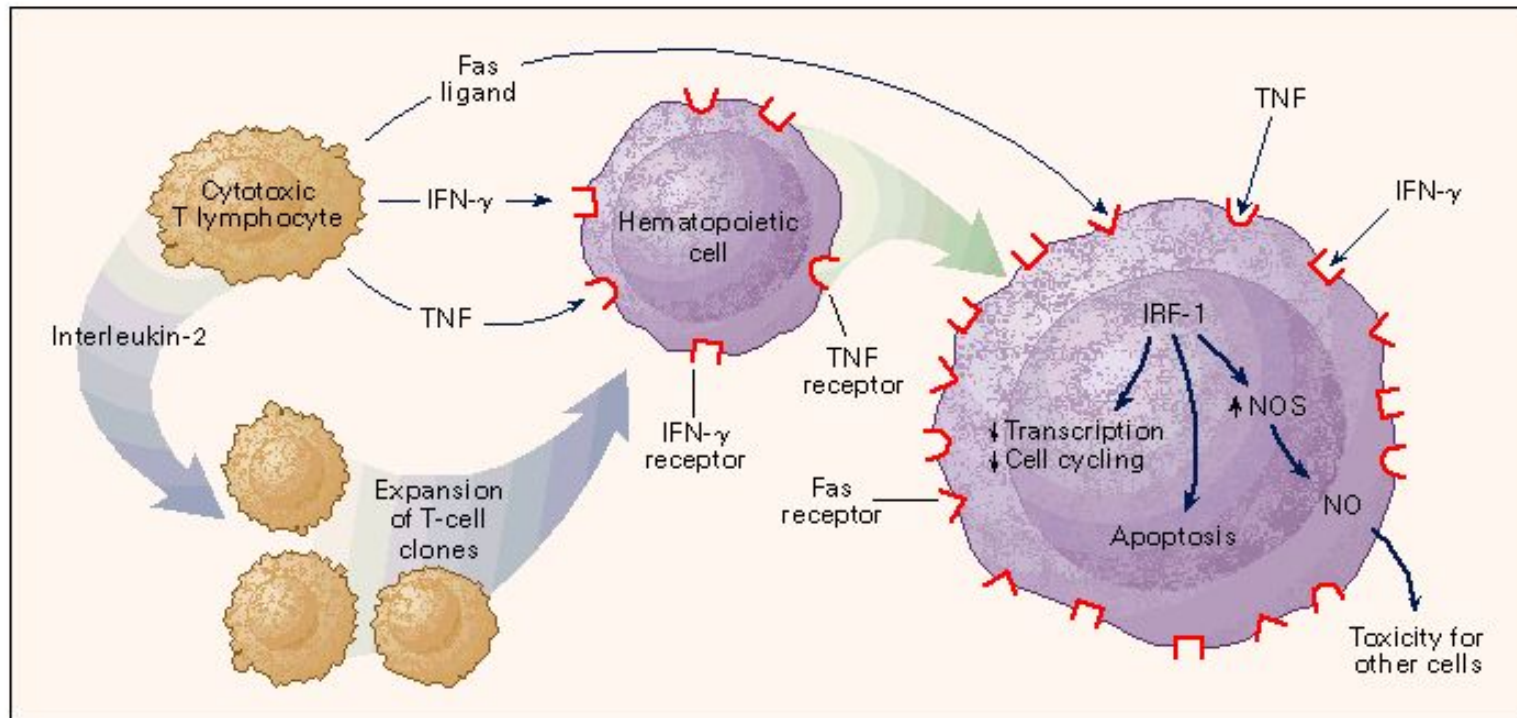
- Идиопатические апластические анемии
- Вторичные апластические анемии
- Медикаментозные (НПВС, препараты золота, тиреостатики, противозлептические и др.)
- Поствирусные (гепатит, вирус Эбштейн-Барр, ВИЧ)

# 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  $\gamma$ -интерферона и TNF- $\alpha$ , 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