

# **АНЕМИИ У ДЕТЕЙ**

1-я кафедра детских болезней БГМУ

# Определение

**Анемия** - патологическое уменьшение количества циркулирующих в крови эритроцитов (ЭР), уровня гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht) в единице объема крови на 2 и более стандартных отклонения от средних значений, являющихся нормой для данного возраста, и/или качественные изменения ЭР и/или Hb

**Анемия** – снижение Hb в единицу объема крови.

- ЭР – не являются столь определяющим показателем, чем Hb.
- Hb зависит от пола, возраста, функционального состояния и т.д..

Эстрогены – снижают Hb у женщин;

Андрогены – повышают Hb у мужчин

Тироксин – анемии

## Причины:

- Нарушение продукции эритроцитов
- Нарушение созревания эритроцитов и неэффективный эритропоэз
- Повышенное разрушение эритроцитов, наиболее часто в процессе гемолиза

## ➤ **Национальность:**

Итальянцы, татары, греки – талассемия;

Афроамериканцы – серповидноклеточная анемия;

Армяне – периодическая болезнь;

Арабы - серповидноклеточная анемия, глю-6-фосфатдегидрогеназа;

Евреи – эритремия, ХЛЛ, болезнь Гоше

➤ **Профессия:** свинец, ртуть – сидероахрестическая анемия (вместо железа в гем встраивается свинец)

➤ **Органические растворители** – гемолит. Анемии, АА

➤ Лекарственные препараты: НПВС, препараты лития

➤ **Образ жизни и характер питания:**

**Женщины** (частые роды) – 60-70% ЖДА

Баранина – железо не утилизируется

Консервы – отсутствие вит. С

➤ Перенесенные заболевания: - гепатиты – аутоиммунные ГА, болезнь Маркиафавы-Микели

При онкопатологии и гемобластозах – симптоматические ГА

# **Анемия диагностируется при уровне Hb менее (по рекомендации ВОЗ):**

- ✓ 110 г/л у детей до 6 лет
- ✓ 120 г/л у детей старше 6 лет
- ✓ 120 г/л у подростков-девочек
- ✓ 130 г/л у подростков-мальчиков
- - за исключением периода новорожденности
- 120 г/л – для женщин;  
110 г/л – для беременных женщин;  
130 г/л – для мужчин

# Кроветворение (гемопоз)

многостадийный процесс клеточных делений и дифференцировок, в результате которого образуются зрелые, функционально полноценные клетки крови.

## Выделяют гемопоз:

- ✓ Эмбриональный
- ✓ Постнатальный

# ЭРИТРОПОЭЗ -

процесс образования и созревания эритроидных клеток в костном мозге, приводящий к появлению зрелых эритроцитов

Вся масса эритроидных клеток организма носит название **эритрона**

# В эритрон входят:

- ✓ Ранние предшественники эритроидного ряда
- ✓ Морфологически идентифицируемые ядросодержащие эритроидные клетки
- ✓ Ретикулоциты (I- IV степени зрелости)
- ✓ Эритроциты

Период созревания в КМ до ретикулоцитов – 5 суток

Эр не имеют костомозгового резерва.

**Депо ТОЛЬКО в сосудах, коже и селезенке**

# По мере созревания клеток красного ряда:

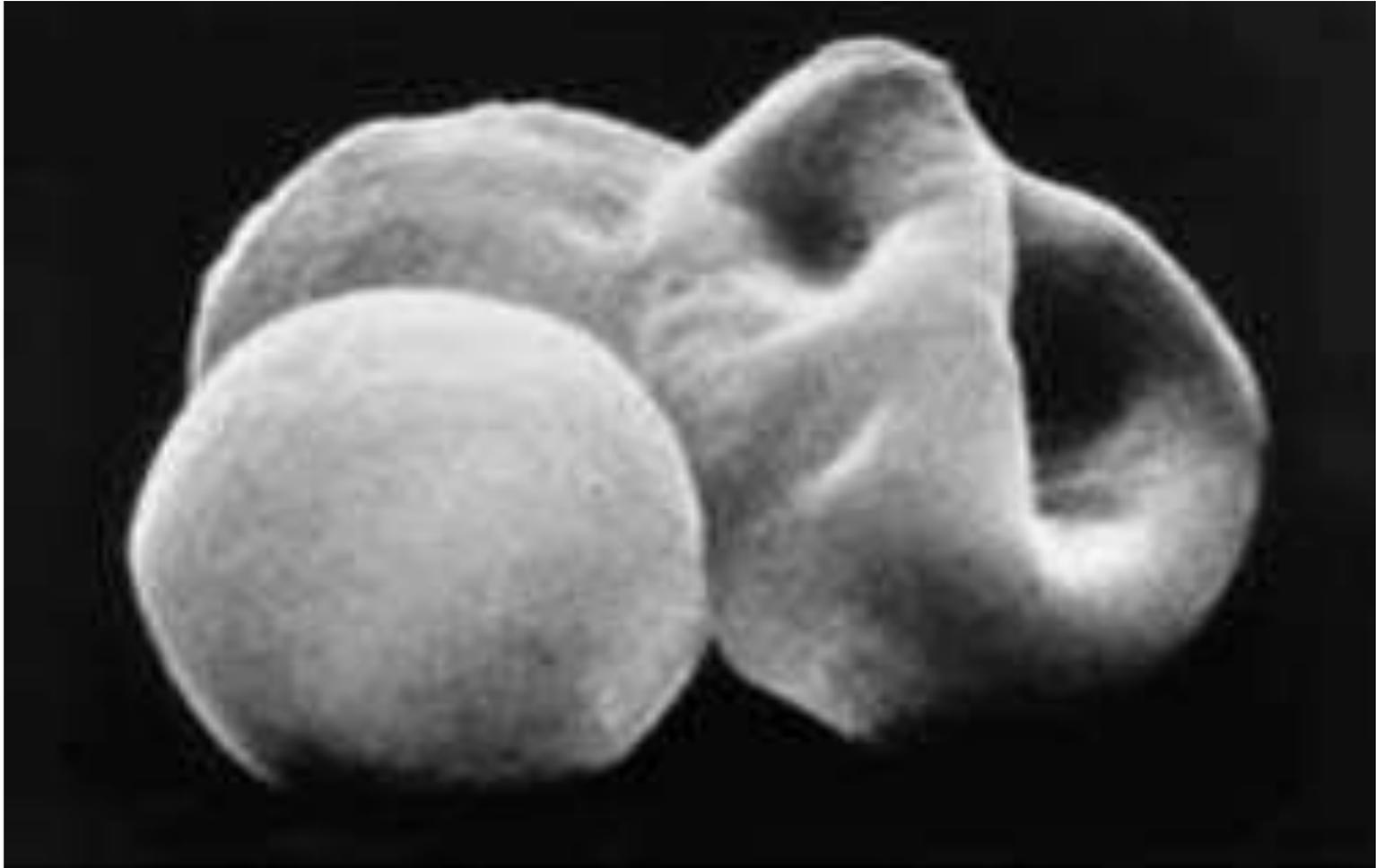
- ✓ Уменьшается размер (диаметр эритробласта 20-25 мкм, оксифильного нормоцита 7-10 мкм)
- ✓ ядерно-цитоплазматическое соотношение уменьшается
- ✓ цитоплазма от базофильной становится оксифильной (вследствие накопления гемоглобина)
- ✓ в конечном итоге ретикулоцит теряет ядро и превращается в эритроцит

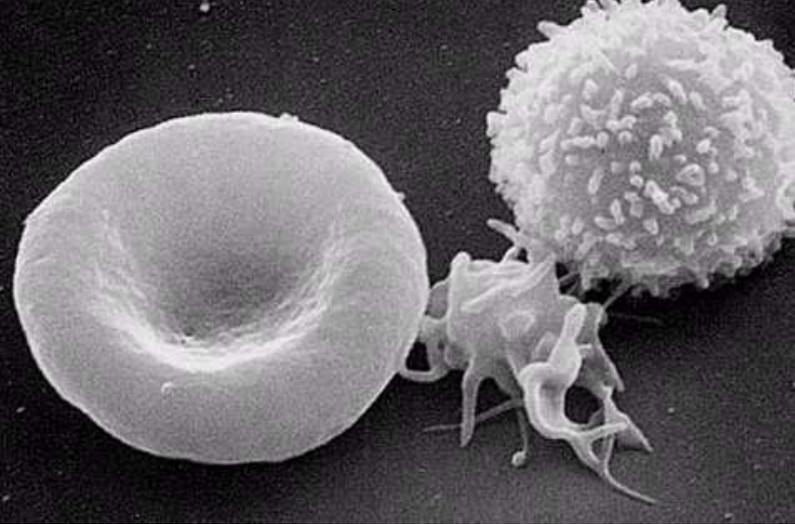
# Особенности кроветворения периода новорожденности:

осуществляется в диафизах и эпифизах длинных трубчатых костей и плоских костях

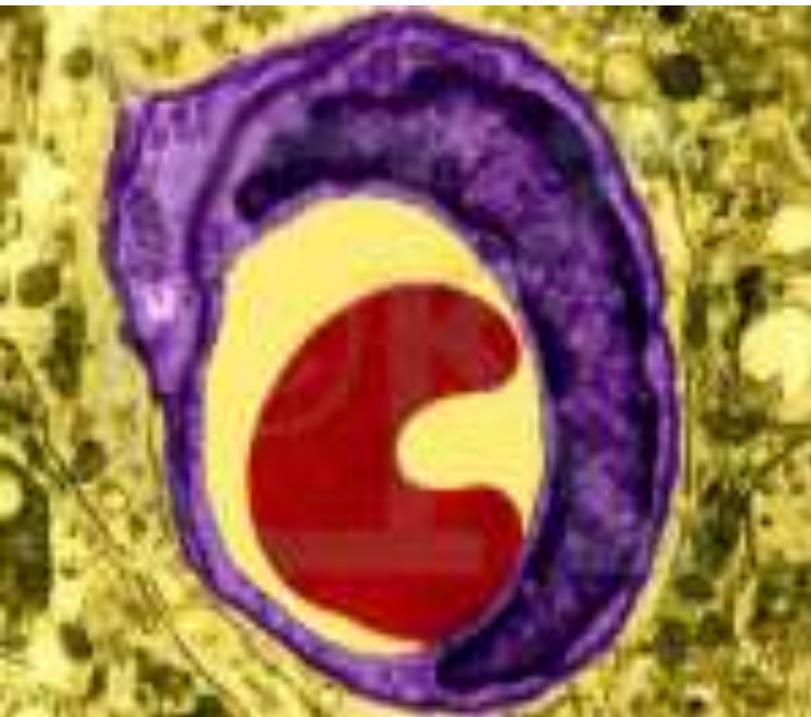
в течение первых дней жизни сохраняется невысокий уровень печеночного эритропоэза

# Стадия выталкивания ядра из эритроцита





ЭР, Тромбоцит, Лейкоцит



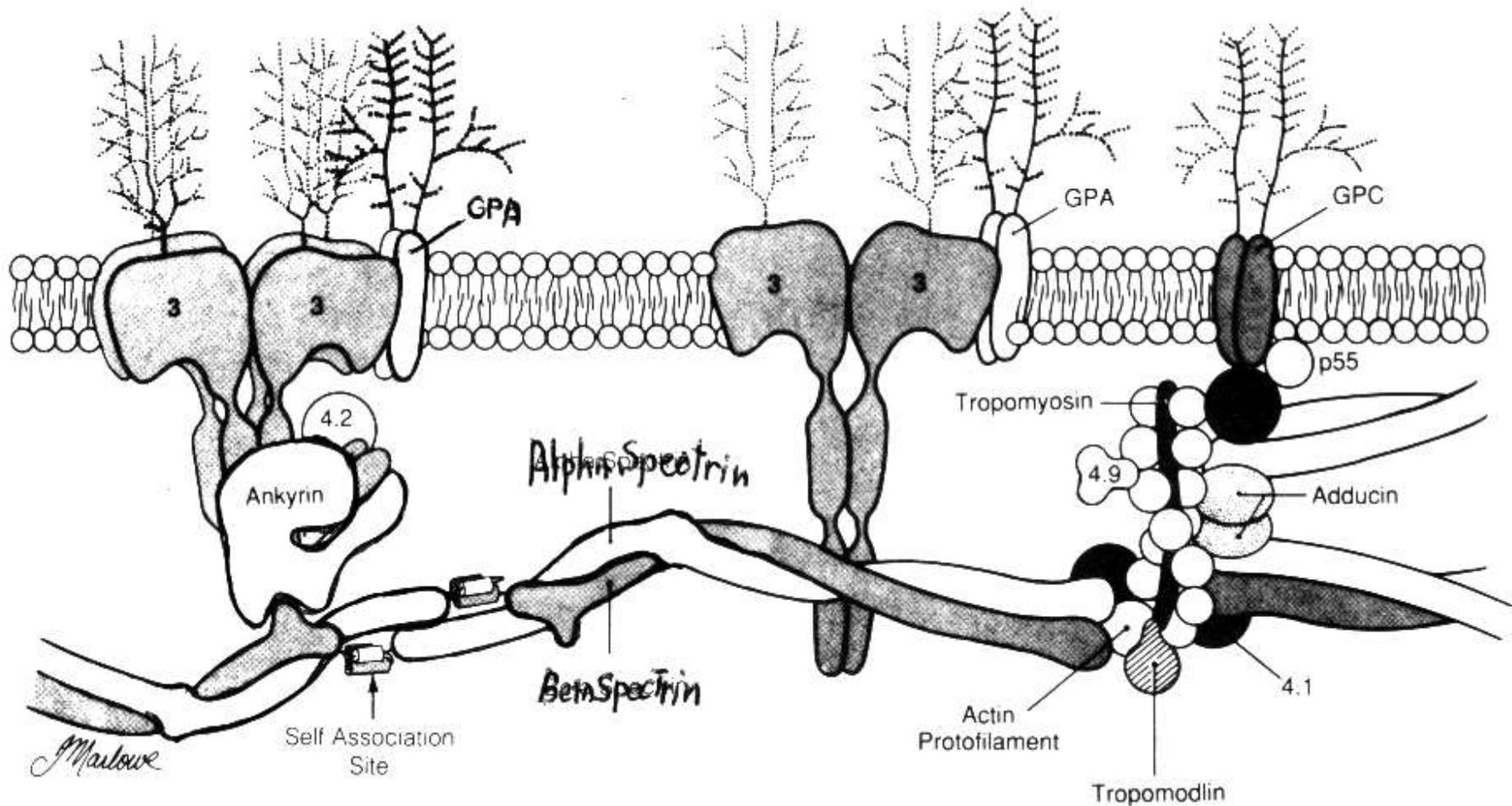
**Конечной клеткой эритропоэза являются эритроцит** - безъядерные клетки в форме двояковогнутого диска:

- ✓ площадь поверхности диска в 1,7 раз больше, чем у сферы того же объема
- ✓ обеспечивает максимально диффузию и транспорт газов
- ✓ позволяет легко менять форму
- ✓ ЭР приходится деформироваться, чтобы протиснуться через тонкие капилляры.
- ✓ Средний диаметр ЭР 7-8 мкм (диаметр капилляра 2-3 мкм)

# Продолжительность жизни ЭР:

- ✓ у взрослых 90-120 дней
- ✓ у доношенных новорожденных детей 60-70 дней
- ✓ у недоношенных детей 35-50 дней
- Ретикулоцит живет – 48 час.

# Структура мембраны ЭР



# **ГЕМОГЛОБИН-** сложный белок, состоящий из двух компонентов — белка глобина и соединения железа — геммы

- ✓ дыхательный пигмент
- ✓ составляет более 90% твердой части ЭР
- ✓ Атомы железа придают крови красный оттенок
- ✓ Нв, не связанный с ЭР, очень токсичен и провоцирует развитие ОПН

## **СВОЙСТВА ГЕМОГЛОБИНА:**

1. Высокая связывающая способность: обеспечивает кислородтранспортную функцию крови
2. Хорошая растворимость
3. Способность поглощать и отдавать  $O_2$
4. Буферные свойства – гемоглобиновая буферная система

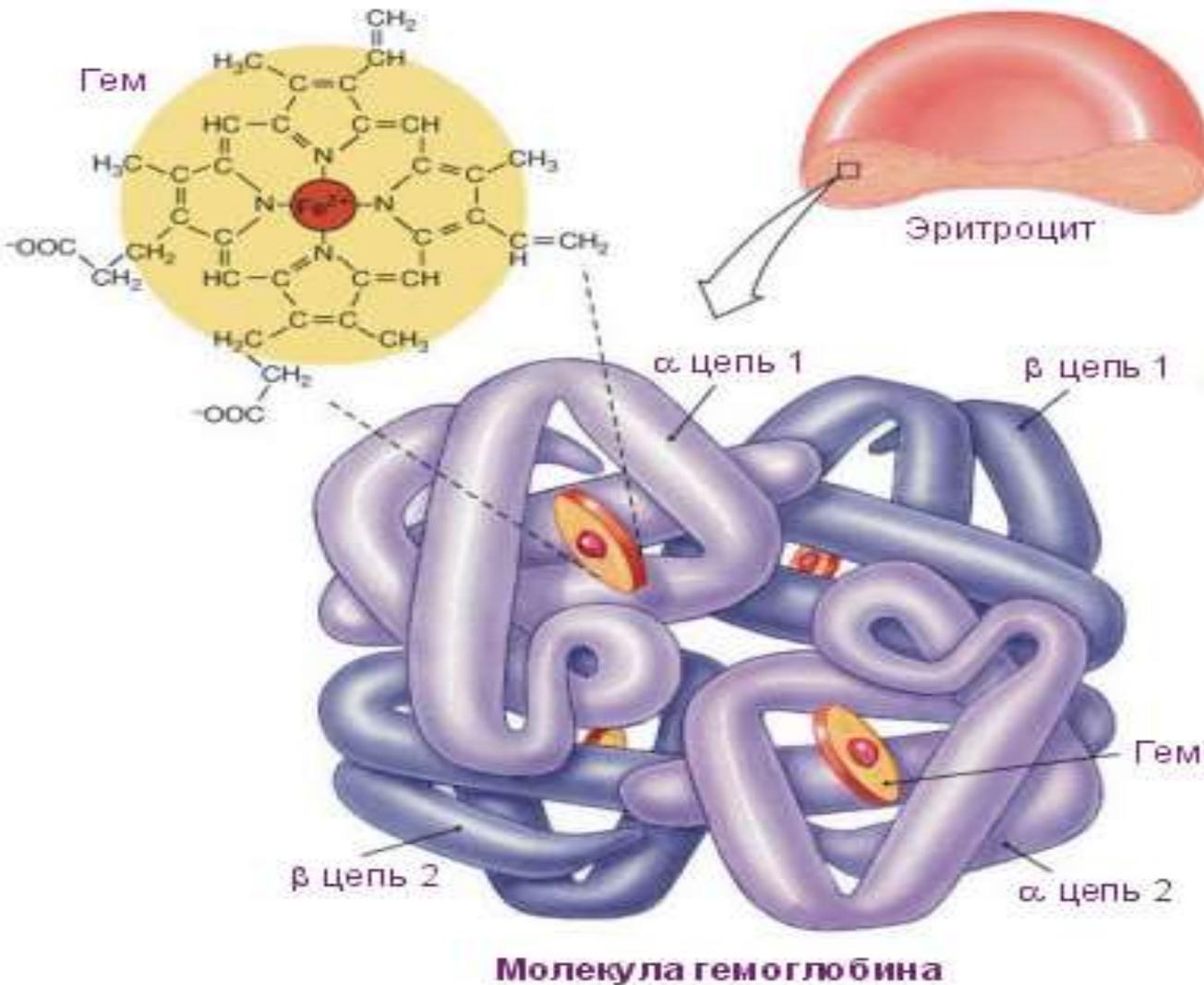
## Различают четыре вида глобиновых цепей: $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ :

- $\alpha$ -цепь содержит 141 аминокислоту
- $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -цепи содержат по 146 аминокислот

**Нв взрослого здорового человека состоит из трех фракций, которые** содержат один одинаковый тип цепей ( $\alpha$ ) и второй – различающийся ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ):

- ✓ НвА (96-97%):  $\alpha_2\beta_2$
- ✓ НвА<sub>2</sub> (2,5-3,5%):  $\alpha_2\delta_2$
- ✓ НвF (менее 1%):  $\alpha_2\gamma_2$  - обладает большим сродством к  $O_2$ , что играет важную роль во время внутриутробного развития

# Структура гемоглобина

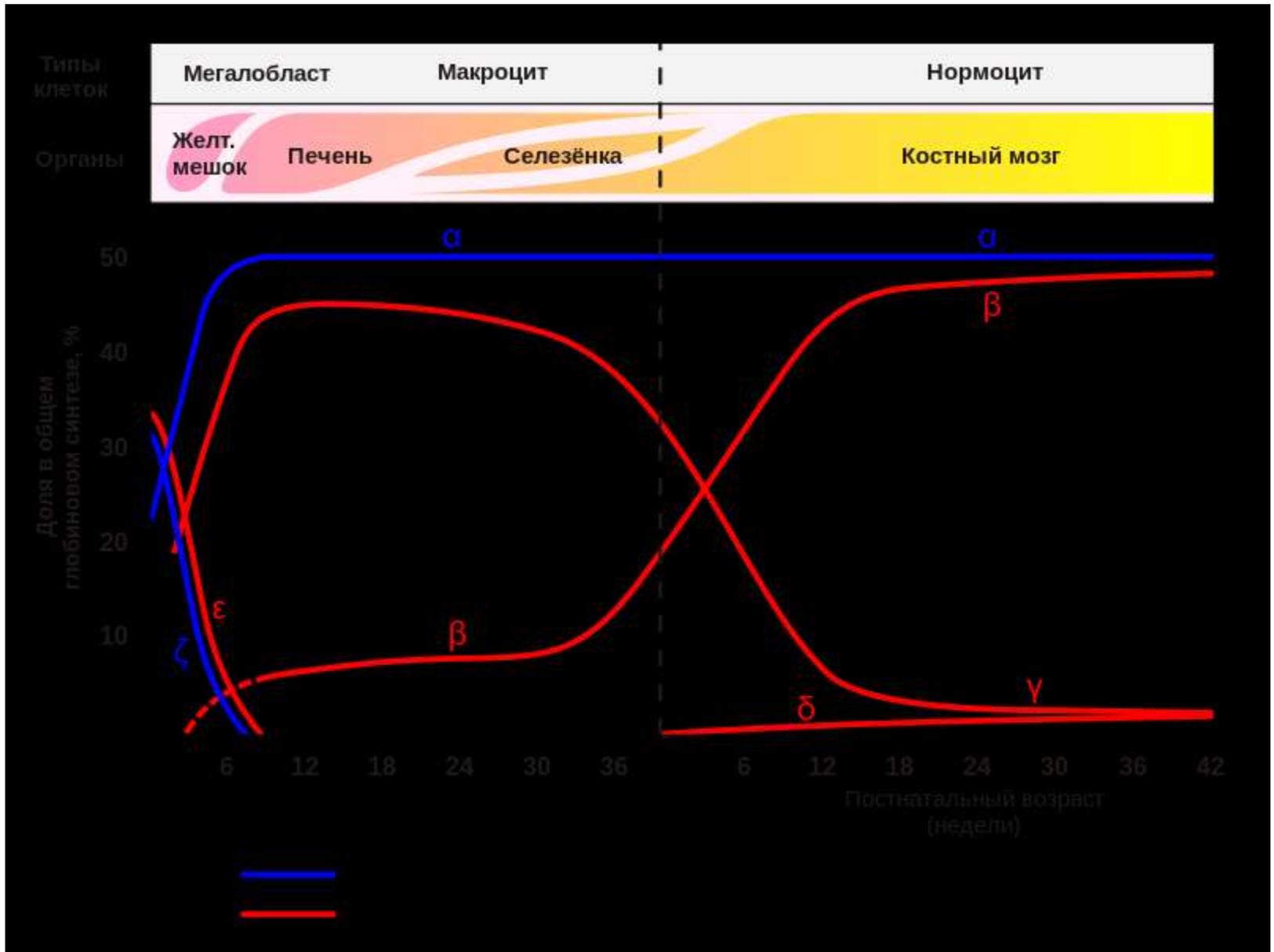


Для синтеза Нв  
необходимо  
наличие трех  
структурных  
компонентов:

- протопорфирина
- железа
- глобина

Комплекс  
двухвалентного Fe и  
протопорфирина IX  
образует гем  
(простетическая  
группа)

Белковая часть  
(глобин), соединяясь  
с простетической  
группой, образует  
молекулу гемоглобина



Экспрессия генов гемоглобина до и после рождения. Также указаны типы клеток и органы, в которых происходит экспрессия гена (данные по Wood W. G., (1976). Br. Med. Bull. 32, 282.)

1. **Ферритин** -это белковый комплекс, состоящий из 24 субъединиц и выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа

норма: – 20 (30) – 140

2 состояния Ферритина:

- ✓ Пустой и/или неполностью заполненный железом
- ✓ Заполнен железом (1 мкг ферритина - 8 мг железа)
- Откадывается в поджелудочной железе, сердце, коже
- Пример: гемотрансфузия Эр массы 250 мл – 125 мг железа высвобождается

2. **Сывороточное железо** - 11,64 — 30,43 мкмоль/л у мужчин и 8,95 — 30,43 мкмоль/л у женщин.

3. **Трансферрин** - белок-альбумин, специализируется на переносе атомов железа. Именно этот комплекс (железо-протеин) составляет показатель под названием «сывороточное железо».

# РЕГУЛЯЦИЯ ЭРИТРОПОЭЗА

- ✓ Фактор, способный стимулировать продукцию ЭР, был обнаружен в **1906** г. в плазме крови кроликов с анемией и обозначен как **гемопоэтин**
- ✓ С 1950 г. стали использовать термин **эритропоэтин**
- ✓ В чистом виде эритропоэтин был получен в **1977** г.

# Эритропоэтин

- ✓ главный регулятор эритропоэза
- ✓ гликопротеиновый гормон
- ✓ эритропоэтин вырабатывается в почках (90%), небольшая часть синтезируется в печени и селезенке

Синтез стимулируется гипоксией, которую испытывает почечная ткань при снижении объема эритроцитарной массы

Регуляция осуществляется по принципу обратной связи

- Внутриутробно плод находится в состоянии "физиологической" гипоксии (SatO<sub>2</sub> в аорте составляет 45%)
- Это приводит к интенсивной продукции эритропоэтина и стимуляции эритропоэза
- Поэтому ребенок рождается в состоянии физиологической полицитемии (уровень пуповинного венозного Hb 150-200 г/л)

# Особенности обмена железа у плода

- Транспорт железа к плоду является активным процессом,
- осуществляется всегда в одном направлении: к плоду без обратной передачи
- Уровень сывороточного железа и ферритина у плода в последние два месяца беременности превышает его содержание у матери
- Плод получает железо от матери на протяжении всей беременности, но основные **запасы (40%) – в последнем триместре**

# Особенности обмена железа у недоношенных детей

- относительные запасы железа на 1 кг массы тела такие же, как и у доношенных (70-75 мг/кг),
- Но у них снижены абсолютные запасы железа.

# Особенности эритропоэза периода

## новорожденности связано с адаптацией к внеутробным условиям существования:

- ✓ физиологическим макроцитозом (MCV 106-110 фл) и полицитемией
- ✓ сокращенной продолжительностью жизни ЭР до 60-70 дней у доношенных и 35-50 дней у недоношенных
- ✓ высоким содержанием HbF (50-70%)
- ✓ повышенной осмотической нестойкостью и сниженной деформированностью ЭР
- ✓ высокой интенсивностью: в первые сутки жизни отмечается ретикулоцитоз (до 70‰ у доношенных и до 100‰ у недоношенных детей), а также наличие нормоцитов в периферической крови
- ✓ достаточными запасами железа
- ✓ Hb в пуповинной крови 150-200 г/л

# Физиологическая анемия новорожденного

- ✓ К концу 3 месяца уровень Нв снижается до 100-110 г/л.  
Этот феномен носит название «физиологическая анемия» новорожденного
- ✓ Является результатом постнатальной перестройки эритропоэза
- Основной патогенетический механизм – затухание эритропоэза в печени
- Возникает у всех новорожденных независимо от условий питания
- Не носит функциональный характер (т.е. отсутствуют клинические признаки гипоксии)
- Не требует специального лечения

# Не требует специального лечения, потому что:

После максимального снижения уровня Hb (к 8-12 неделе жизни):

- ✓ включаются почки в процесс ЭПО-образования
- ✓ повышается продукция эритропоэтина в ответ на гипоксию
- ✓ возрастает интенсивность эритропоэза
- ✓ происходит спонтанная коррекция физиологической анемии (при отсутствии неблагоприятных факторов)

# **ОДНАКО!!!**

- На фоне интенсификации эритропоэза происходит утилизация запасов железа, которые истощаются (к 5-6 месяцу постнатальной жизни)
- Поэтому в возрасте 5-6 месяцев существует высокий риск развития железодефицитной анемии

## **Постоянный контроль Hb следует осуществлять до 18 месяцев:**

- У детей с низкой массой тела при рождении;
- у недоношенных детей;
- У детей не получающих молочных смесей, содержащих железо.

## **С 6-го до 18-го месяца уровень Hb следует контролировать, если ребенок:**

- Получает коровье молоко до 12 месяцев;
- На грудном вскармливании после 6 месяцев получает недостаточное количество железа с прикормом;
- Болен (хронические воспалительные заболевания, обильная кровопотеря, прием препаратов, нарушающих всасывание железа)

# Эритроцитарные индексы

Эритроцитарные индексы- MCV, MCH, MCHC (предложены в 1929 году М. Wintrobe):

- ✓ **MCV** - средний объем эритроцита. Норма 80 - 93.
- ✓ **MCH** - среднее содержание гемоглобина в эритроците. Норма 27 - 31 пг.
- ✓ **MCHC** - средняя концентрация гемоглобина в эритроците, в норме 33 - 37 г/дл.
- ✓ **RDW** - показатель анизоцитоза эритроцитов, в норме 11,5 - 14,5.
- ✓ **Индекс Ментцера** - это соотношение MCV к количеству эритроцитов. Необходим для дифференциальной диагностики двух основных причин развития микроцитоза - ЖДА и гетерозиготной талассемии. Для ЖДА индекс Ментцера более 13, для талассемии - менее 13.

# Классификация (1)

## 1. Морфологическая:

- ✓ Анемии в зависимости от среднего диаметра эритроцитов (СДЭ) или объема эритроцитов (МСV) :
  - Микроцитарные (СДЭ – менее 6,9),
  - Нормоцитарные (СДЭ – 7 - 7,8),
  - Макроцитарные (СДЭ – более 7,8)
- ✓ Анемии в зависимости от МСН или цветного показателя:
  - ✓ гипохромные (ЦП < 0,85);
  - ✓ нормохромные (ЦП- 0,85-1,05);
  - ✓ гиперхромные (ЦП > 1,05)

## По регенераторной функции костного мозга (по количеству ретикулоцитов):

- Норморегенераторные - 5-10‰ (макс=20‰)  
ретикулоцитарный индекс 1-2.
- Гиперрегенераторные: более 50‰,  
ретикулоцитарный индекс – более 2.
- Гипорегенераторные - менее 1‰

Ретикулоцитарный индекс = умножением  
величины показателя  $Ht$  на число  
ретикулоцитов (‰) и делится на нормальный  
показатель  $Ht$

# Классификация (2)

## 2. Этиологическая

## 3. Патогенетическая:

- Анемии, вследствие кровопотери
- Анемии, вследствие повышенного кроверазрушения
- Анемии, вследствие недостаточного кровеобразования

В настоящее время чаще используется патогенетическая классификация (Алексеев Г. А., 1970; Allan J. Erslev, 1995; Natan, Oski, 1998).

# **Анемии, вследствие повышенного кровоэразрушения**

**Гемолитические анемии - патология эритроцитарного окружения  
(чаще приобретенные):**

- а) АТ-опосредованные;
- б) микроангиопатические;
- в) индуцированные токсинами и индуцированные инфекциями.

**Патология мембран эритроцитов (цитоскелет ЭР, липиды ЭР,  
дефекты антигенов ЭР) - наследственные:**

- а) наследственный сфероцитоз;
- б) наследственный эллиптоцитоз;
- в) ПНГ

**Гемоглобинопатии – наследственные:**

- а) серповидноклеточная анемия,
- б) носительство нестабильных гемоглобинов,
- в) талассемии ( $\alpha$ - и  $\beta$ -талассемии)
- г) прочие гемоглобинопатии.

**Энзимопатии - наследственные :**

- а) недостаточность Г-6-ФД,
- б) недостаточность ПК.

# **Анемии вследствие недостаточного кровообразования**

**За счет нарушения дифференцировки (в основном  
нормоцитарные):**

- апластические анемии (врожденные и приобретенные);
- врожденные дизэритропоэтические анемии.

**За счет нарушения пролиферации (в основном  
макроцитарные):**

- В-12 дефицитные анемии;
- Фолиеводефицитные анемии.

# Диагностика анемии

1. Анамнез;
2. Клинический осмотр пациента **стигмальные отклонения**: «башенный» череп, «готическое» небо, широкая переносица, изменения расположения зубов, костные аномалии (искривление голеней, «щеточная» кайма в черепе);
3. Наследственность;
4. Возраст больного;
5. Жалобы

# Перечень лабораторных исследований

## ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ:

концентрация гемоглобина  
количество эритроцитов (ЭР индексы)  
Эр индексы  
цветовой показатель (0,86-1,05)  
ретикулоциты  
тромбоциты (180-450x10<sup>9</sup>/л)

## МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ:

нормоциты:68%, микроциты 15%,  
макроциты 16%. Описание ЭР

## МОРФОМЕТРИЯ ЭРИТРОЦИТОВ:

средний диаметр эритроцита 7,55 мкм  
(кривая Прайс-Джонса)

## БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ:

свободный гемоглобин (до 0,1 г/л)  
ЛДГ (до 460 МЕ)  
гаптоглобин (0,9-1,4 г/л)  
билирубин непрямой (16,5 мкмоль/л)  
Обмен железа

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

осмотическая резистентность  
эритроцитов  
(max 0,32, min 0,48 % р-ра NaCl)  
ферменты эритроцитов (Г-6-ФД;  
ПК)  
определение гемоглобинов (Hb  
A2,F)  
определение цепей гемоглобина  
(альфа, бета)  
миелограмма (эритроидный  
росток 18-20%)  
Пробы Кумбса

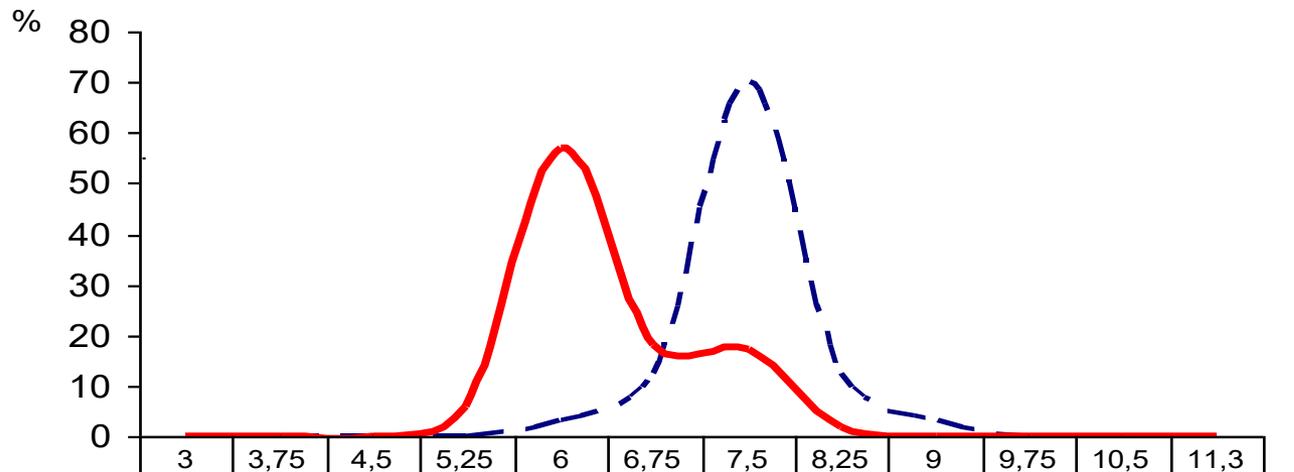
## МОЧА:

цвет мочи  
свободный гемоглобин  
(отсутствует)  
эритроциты (количество,  
морфология, «сладж-синдром»)

# Диагностика анемии

- исследование костного мозга (гистохимия, иммунофенотипирование, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование) – **ОБЯЗАТЕЛЬНО при подозрении на Нарушение продукции эритроцитов в костном мозге**
- Осмотическая резистентность ЭР (тест по Dacia)
- Определение ферментов ЭР
- Количественное и качественное определение НвF
- Определение нестабильности эритроцитов (тест на ломкость хромосом)
- Пробы Кумбса (прямая и непрямая)
- Иммунология - CD59 на ЭР, моноцитах, лимфоцитах

# Кривая Прайс-Джонса (при ГА, анемия Минковского-Шоффара)



— норма (А.В.Папаян, Л.Ю.Жукова "Анемии у детей", Санкт-Петербург, 2001.)	0	0	0	0	3	12	70	12	3	0	0	0
— ребенок	0	0	0	6	57	18	17	2	0	0	0	0

# Диагностика анемии

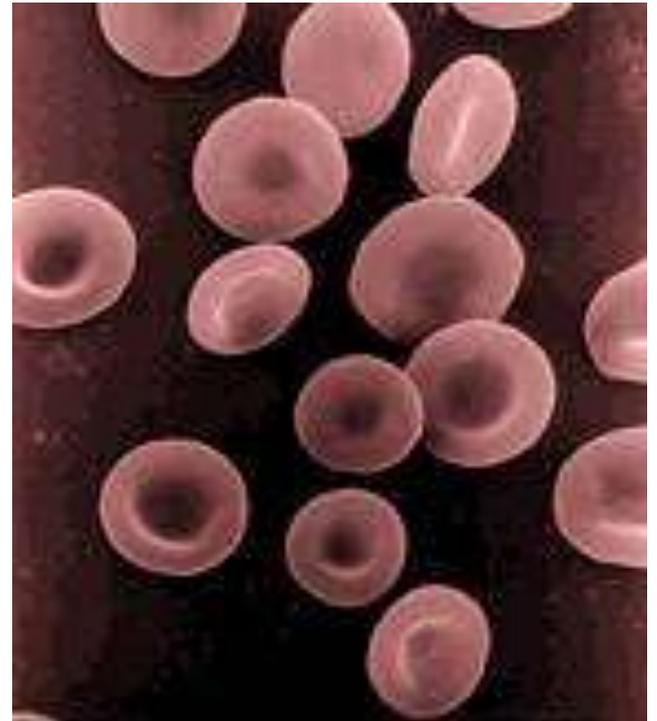
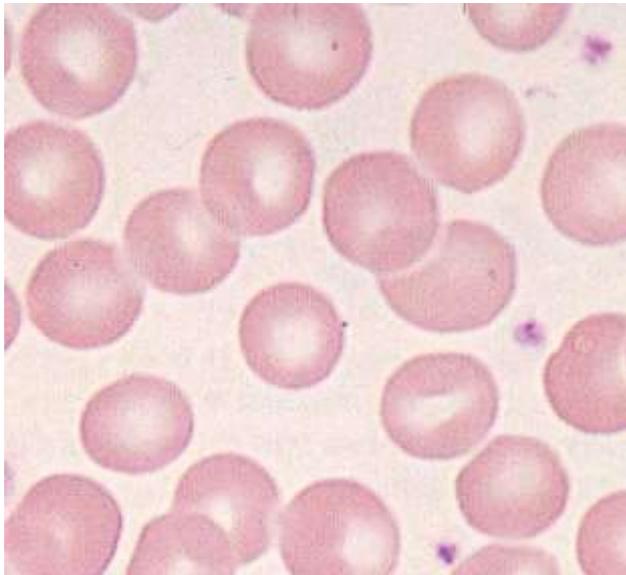
## 3. Дополнительные:

- Уровень В12, фолиевой кислоты.
- Серология+ ПЦР(парвовирус В19, ВЭБ, ЦМВ и др.).
- микробиологическое и культуральное исследование,
- инструментальные исследования (УЗИ, КТ, ЯМР, рентгенография).

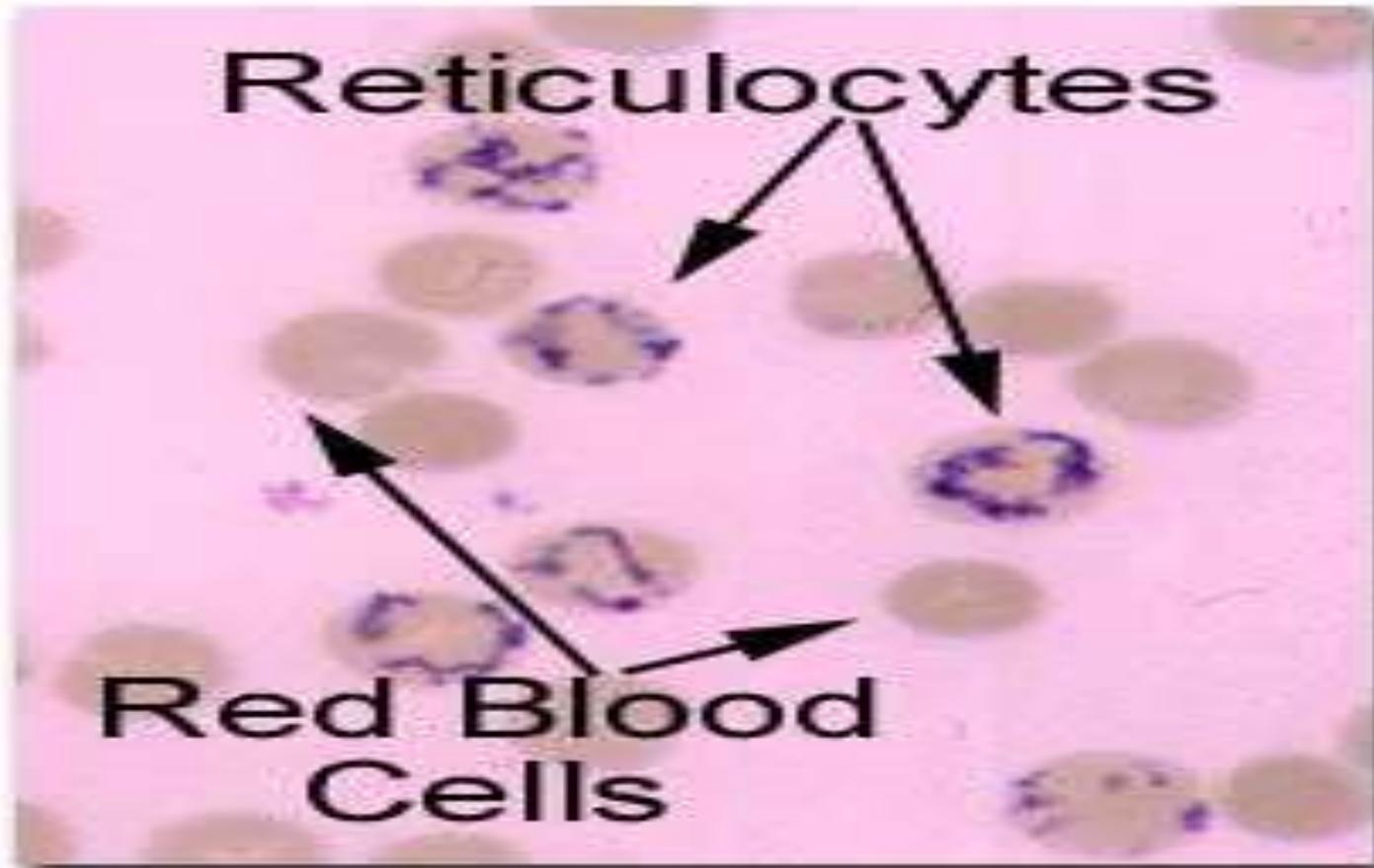
# **Скрининговые лабораторные критерии:**

- **уровень эритроцитов и гемоглобина;**
- **уровень ретикулоцитов;**
- **цветовой показатель;**
- **эритроцитарные индексы (МСV,МСН,RDW);**
- **морфологические особенности эритроцитов (по мазку периферической крови).**

# Нормальные эритроциты



# Ретикулоцитоз



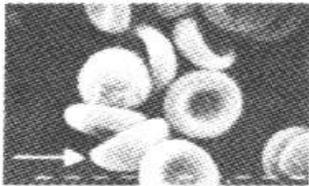
# Морфология эритроцитов



**DISCOCYTE**



**DACROCYTE**



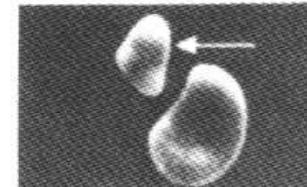
**BOWL**



**KERATOCYTE**



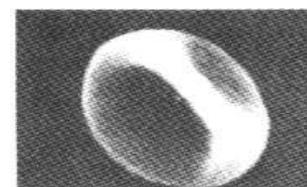
**DISCOCYTE  
- bowl**



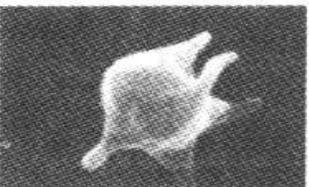
**SCHIZOCYTE**



**ECHINOCYTE**



**KNIZOCYTE**

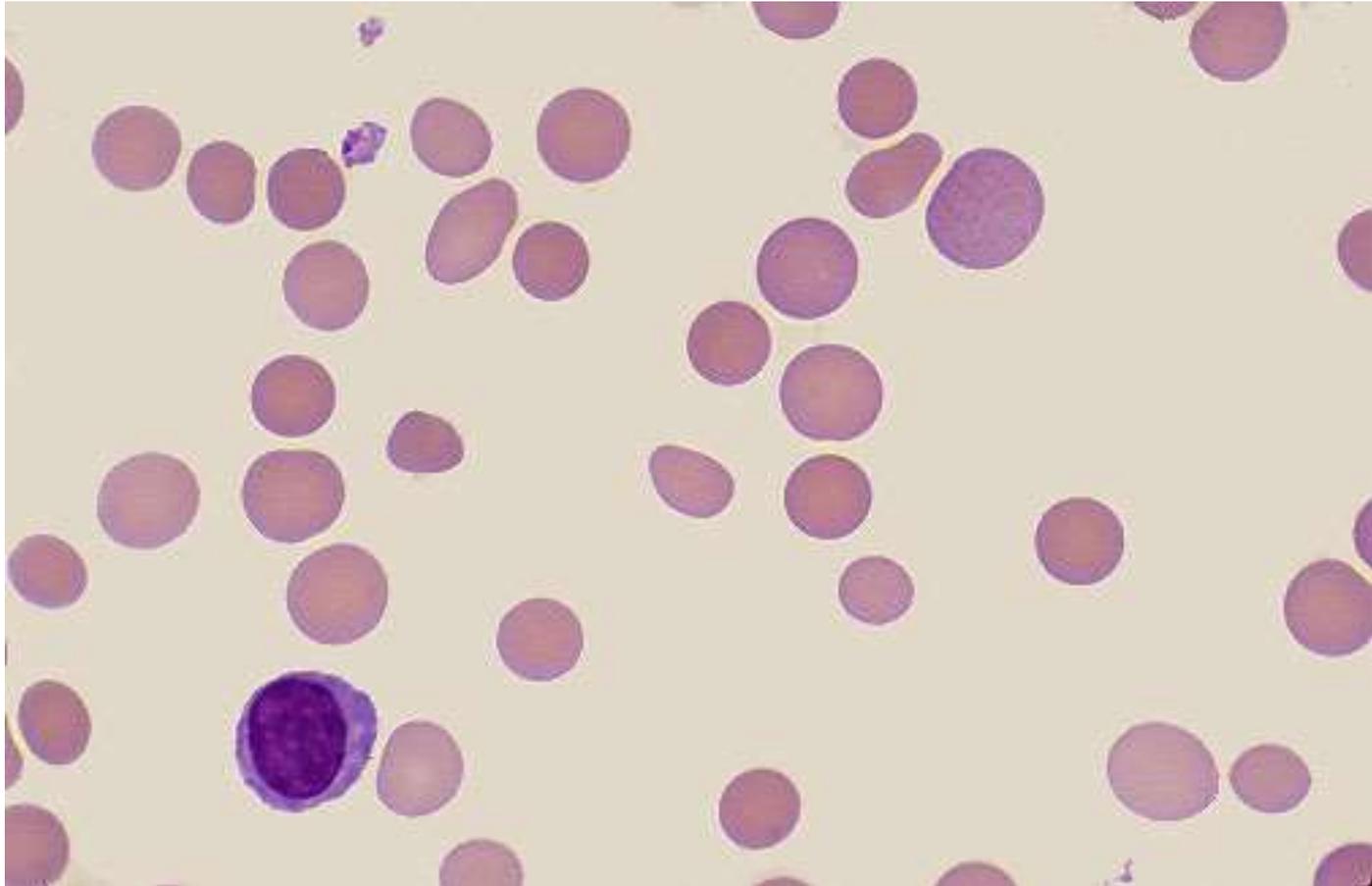


**ACANTHOCYTE**



**IMMATURE  
ERYTHROCYTE**

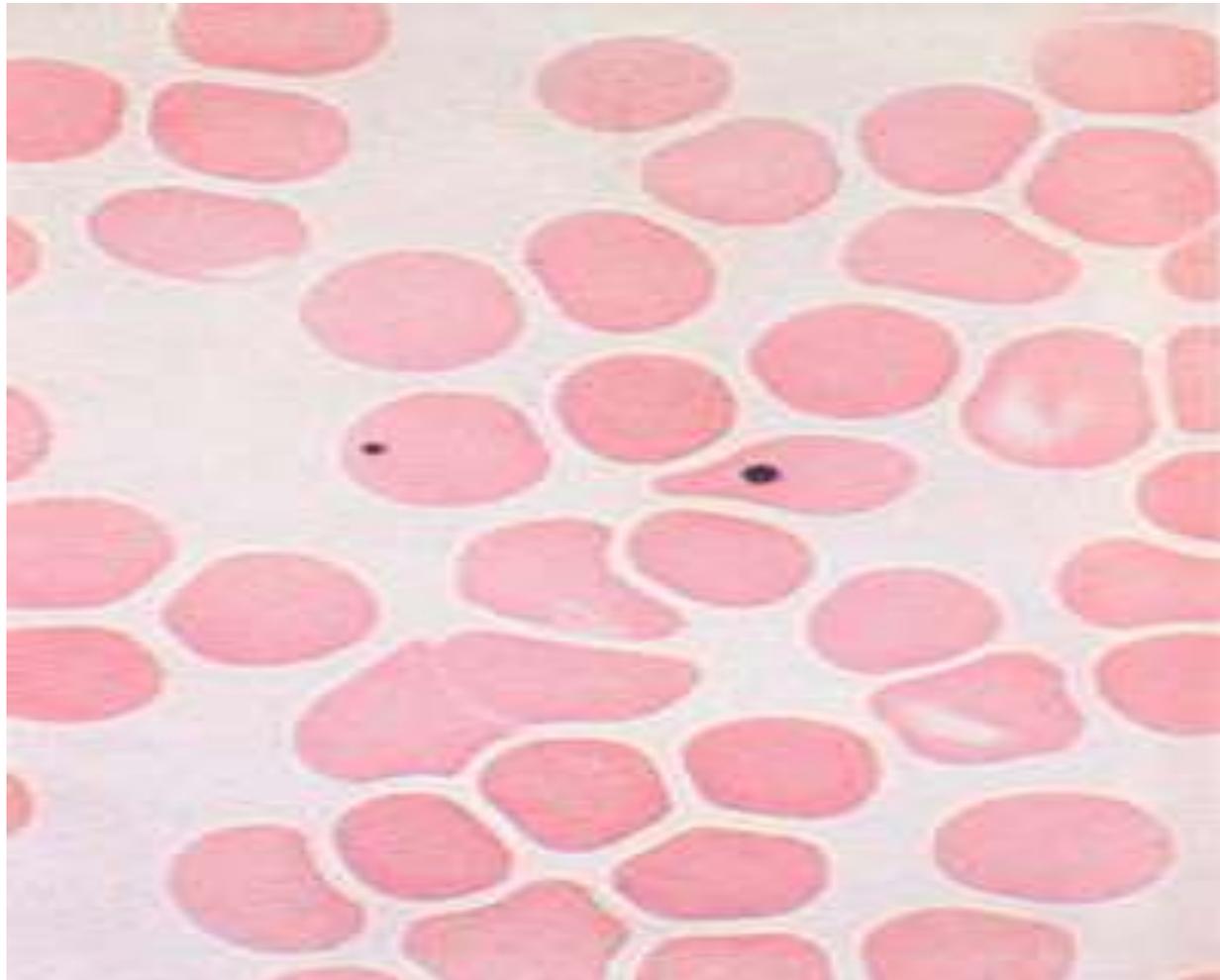
# Микросфероциты



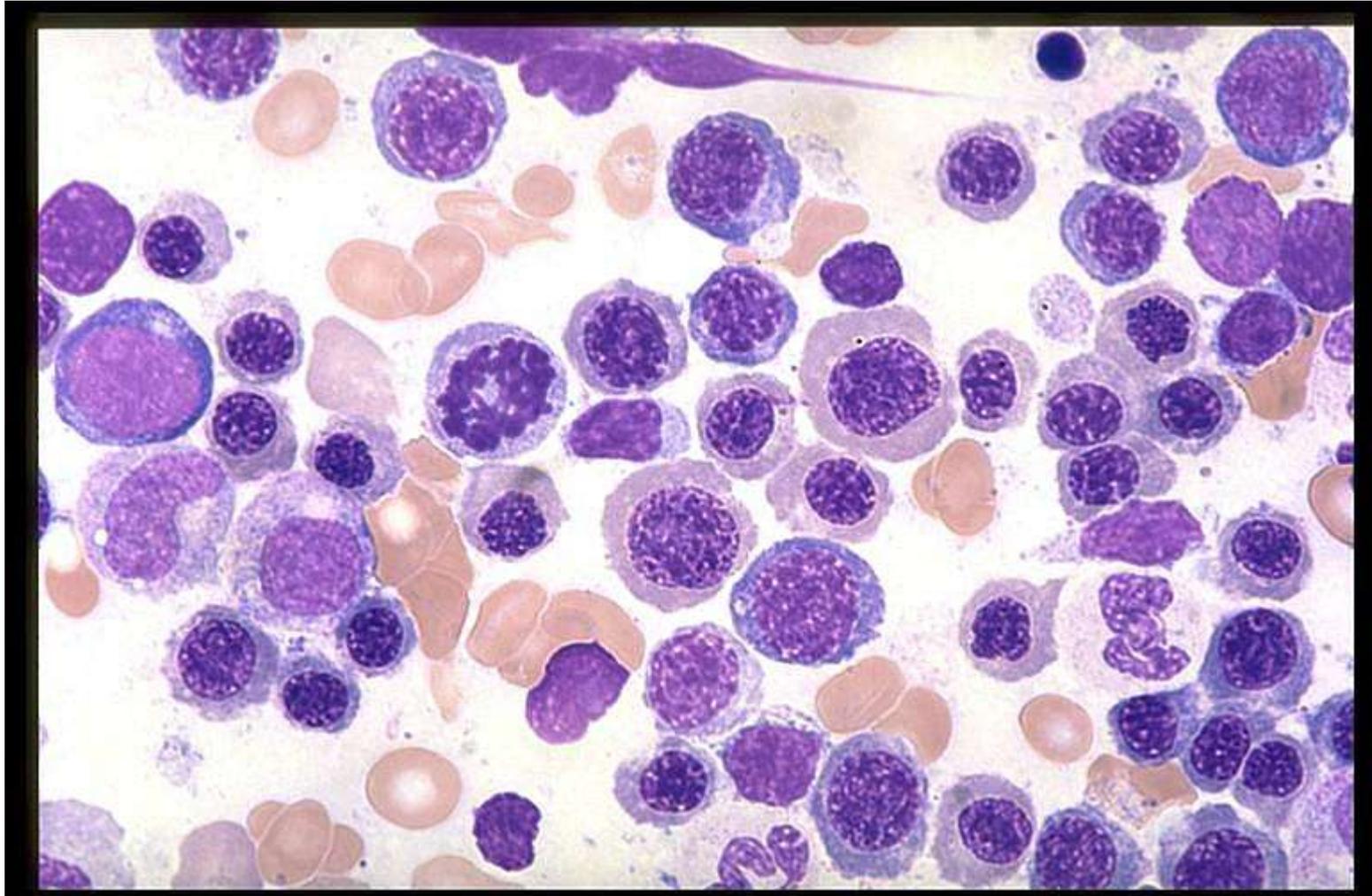
# Тельца Кебота



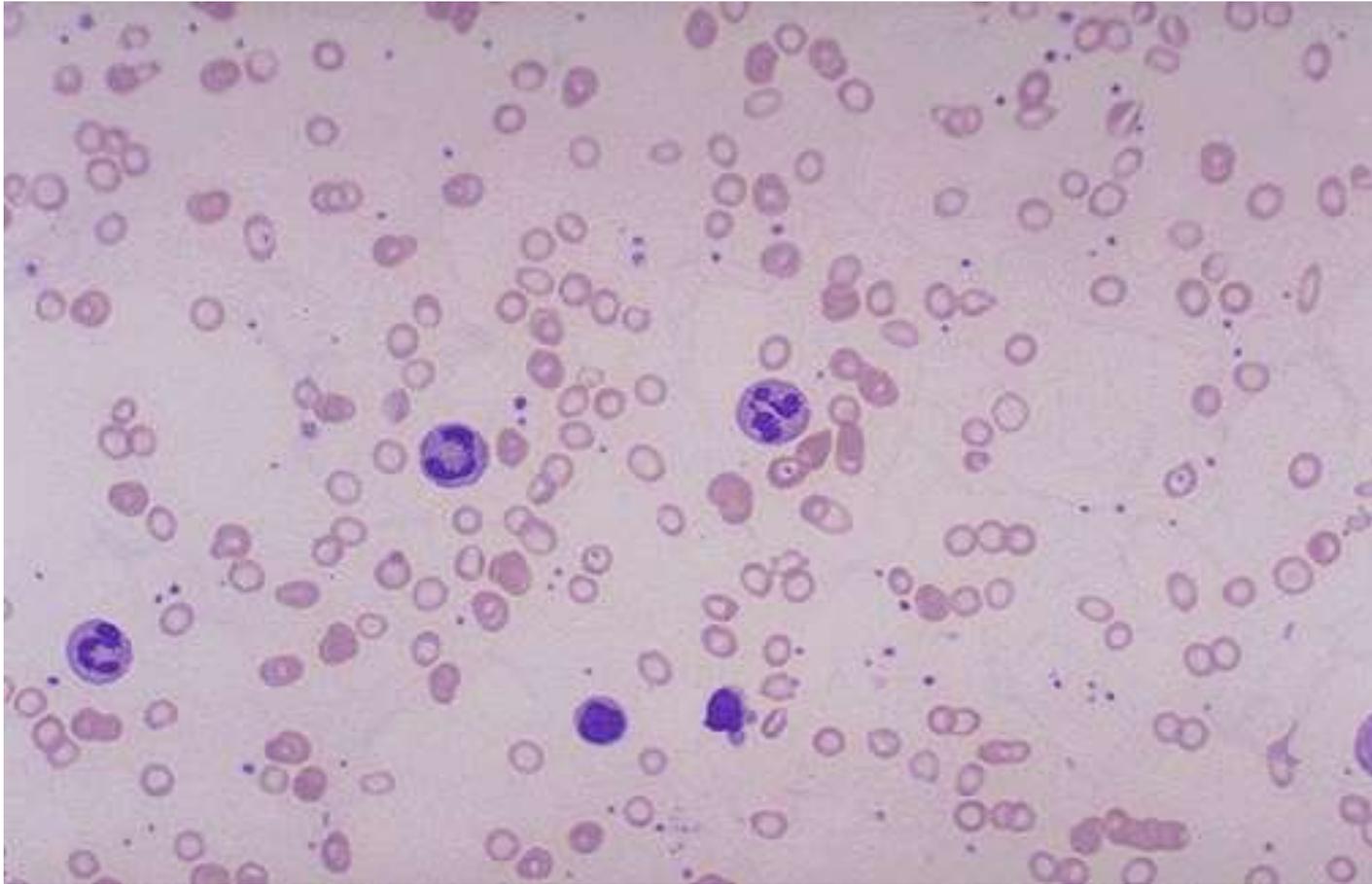
# Тельца Жолли



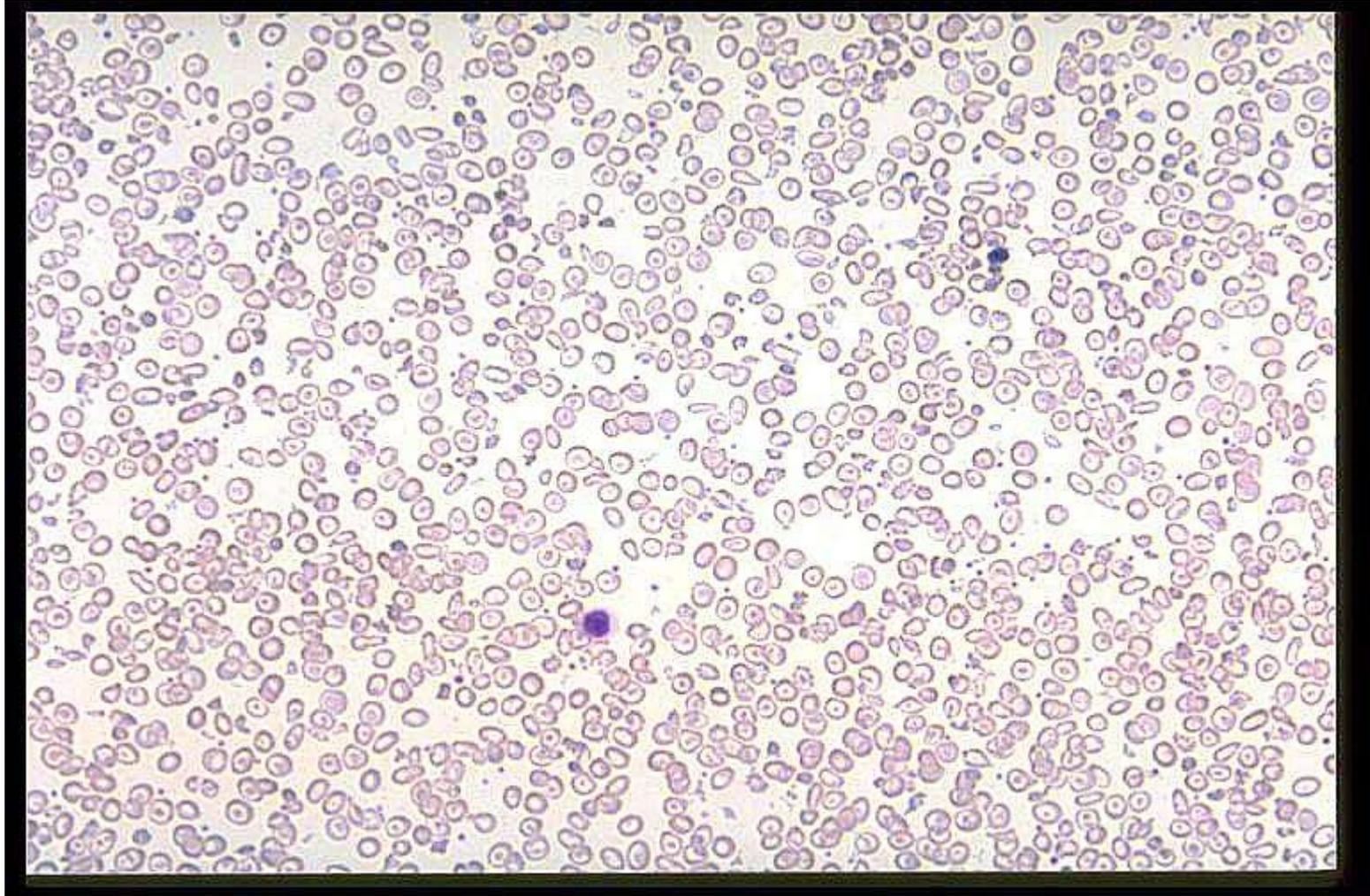
# Мегалобласты



# ЖДА



# Талассемия



# **Классификация ГА (по Идельсону)**

- ➡ Наследственные ГА – гемолиз вызван внутренними аномалиями ЭР**
- ➡ Приобретенные ГА – гемолиз вызван внешними (экстрацеллюлярными) воздействиями**

# СИНДРОМ ГЕМОЛИЗА

Гемолиз может протекать перманентно или эпизодически (в виде кризов).

Гемолитический криз характеризуется:

- ➡ резким снижением Нв и ЭР с одновременным нарастанием ретикулоцитоза
- ➡ повышением уровня свободного билирубина (особенно при внутриклеточном гемолизе)
- ➡ Гиперреактивный КМ (Эр росток),
- ➡ болями в животе
- ➡ потемнением мочи (вплоть до черного цвета при внутрисосудистом гемолизе)
- ➡ повышением температуры тела (до фебрильных цифр)

# Клинические проявления гемолиза:

- ✓ желтушное окрашивание слизистых и склер
- ✓ изменение цвета мочи (в/сосудистый гемолиз)
- ✓ спленомегалия (наследственные ГА: микросфероцитоз, талассемия)

# Спленомегалия и желтуха

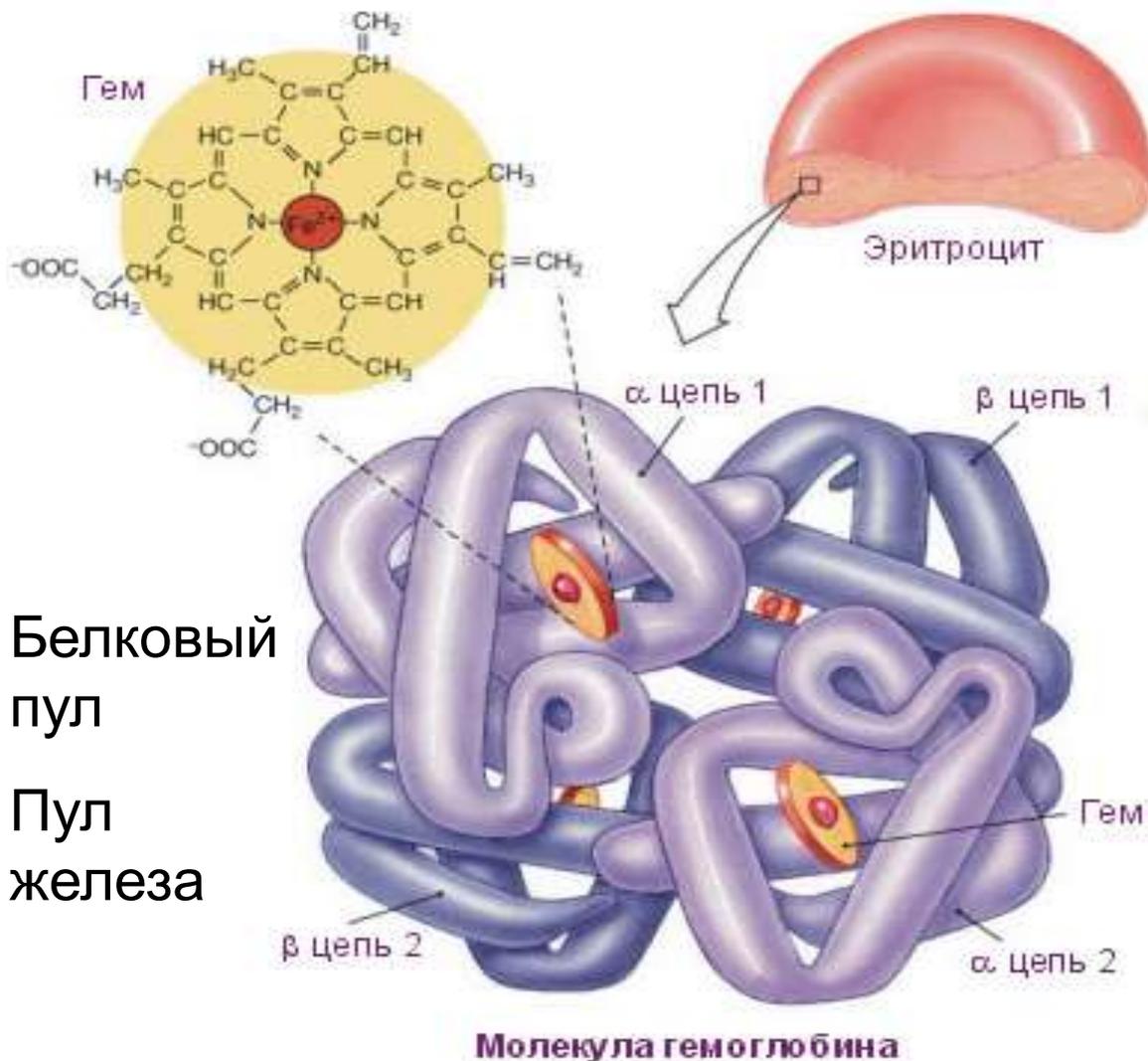


# Механизмы гемолиза:

## 1. Внутриклеточный (=макрофагальный, тканевой):

- Чаще встречается
- Фагоцитоз ЭР макрофагами печени, селезенки, КМ
- Основным продуктом гемолиза является непрямой билирубин
- Клинически проявляется желтухой и спленоомегалией

## Структура гемоглобина



Белковый  
пул

Пул  
железа

- 1.ЭР поглощает макрофаг
- 2.ЭР теряет мембрану (разрушается)
- 3.Освобождается Нв:  
**Глобиновые цепи** – перерабатываются в организме далее  
**Гем:**  
железо – далее перерабатывается;  
гемовое кольцо - оно не нужно в организме, оно распрямляется, что и является **непрямым билирубином**

# СХЕМА:

- Далее в печени в прямой (связанный) билирубин (фермент глюкоранилтрансферазы) и присоединением **альбумина**

В крови – общий билирубин за счет прямого

Синдром Жильбера – мутация гена (фермент глюкоранилтрансферазы)

# Анемия Минковского-Шоффара

- дефицит спектрина и/или анкерина
- В итоге липидная структура дестабилизируется, проницаемость для ионов  $\text{Na}$  увеличивается, продолжительность жизни ЭР уменьшается до 12-20 дней

# Лабораторная диагностика:

- Анемия
- Тр-пения при длительном и массивном гемолизе.  
Чаще Тр-цитоз
- Единичные нормобласты
- СОЭ- 20-30 мм/ч
- MCV может быть в норме, т.к. Потребляется в большем количестве фолиевая к-та и м.б. даже макроцитоз
- Осмотическая резистентность
- Непрямая гипербилирубинемия
- Реакция Кумбса - отриц

# Внутрисосудистый гемолиз:

- В кровотоке свободный Нв, который связывается с белком-гаптоглобином
- Комплекс: св. Нв+гаптоглобин – через почечные канальцы не проходит
- После насыщения связывающей способности (истощение) гаптоглобина в плазме появляется св. Нв, который появляется в моче (Нв-урия).
- При этом уровень гаптоглобина в плазме крови резко снижается.

# ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ:

- Проявляется лихорадкой, ознобом, тахикардией и болью в спине
- Характерные лабораторные признаки:
  - снижение уровня гаптоглобина
  - повышение уровня свободного Hb плазмы,
  - появление Hb-урии (изменение цвета мочи)

# Ферментопатии:

## 1. Дефицит Гл-6-Ф-ДГ

- Чаще мужчины
- Национальность – татары, азербайджанцы, вьетнамцы, китайцы
- Фермент участвует в начальном этапе пентозофосфатного пути гликолиза: необходим для сохранения и регенерации восстановленного глутатиона, который предохраняет Нв от окислительного повреждения.
- В ЭР образуется избыток перекиси водорода и свободных радикалов

- Гемолиз провоцируют: парацетамол, нитрофураны, НПВП, сульфаниламиды
- Эпизод гемолiza после контакта с провоцирующим агентом через 2-4 дня:
- «черная» моча, боли в животе, пояснице
- Симптомы ОПН

## **Лабораторная диагностика:**

- Анемия
- Дефицит фермента ГЛ-6-Ф-ДГ
- Маркеры в/сосудистого гемолiza

# Приобретенные ГА:

1. ГА связанные с воздействием АТ:

А- изоиммунная ГА (ГБН, посттрансфузионные осложнения)

Б – АИГА связанные с АТ против АГ ЭР периферической крови:

- ГА с АТ-гемолизинами;
- ГА с полными АТ-холодовыми агглютинаинами
- ГА с двухфазными АТ (болезнь Донатана-Ландштейнера)

# Приобретенные ГА:

2. ГА связанные с изменением структуры мембраны ЭР (болезнь Маркиафавы-Миккели)
3. ГА связанные с повреждением мембраны ЭР:
  - Разрушение ЭР протезами клапанов
  - Маршевая гемоглобинурия= микроангиопатическая=ТТП; васкулит, ДВС
4. ГА, обусловленные повреждением ЭР химическими агентами: гемолитические яды, тяжелые металлы
5. ГА, обусловленные разрушением ЭР паразитами

# Диагностика:

- Проба Кумбса прямая – положительная, непрямая- отриц
- -гипербилирубинемия (за счет непрямого)
- Повышение уровня ЛДГ более чем в 2 раза (за счет разрушение ЭР)

# АИГА с полными холодовыми агглютинаинами

- -IgM
- Место разрушения ЭР капилляры кожи
- Плохая переносимость холода
- Боли в пальцах рук, ног, посинение открытых участков тела (по типу с. Рейно)
- ОАК: анемия умеренная, СОЭ более 50 мм/ч
- Аутоагглютинация
- Ошибки при определении группы крови
- Резус-фактор определяется хорошо
- Прямая пр. Кумбса – положительна за счет С3-комплемента
- Лечение: плазмоферез

# Микроангиопатическая анемия:

Разрушение Эр происходит за счет фрагментации при прохождении ЭР:

- через частично окклюзированный сосуд (артериолы, капилляры),
- при соприкосновении с патологически измененным эндотелием,
- при прохождении через гемангиомы

Характерна для: - ТТП, ГУС, ДВС,

- феномен Казабаха-Меррита,

- гемангиоматоз,

- HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets)-синдром = тяжелая эклампсия беременных с в/сосудистым гемолизом с микротромбами в почках, легких

# Лабораторная диагностика:

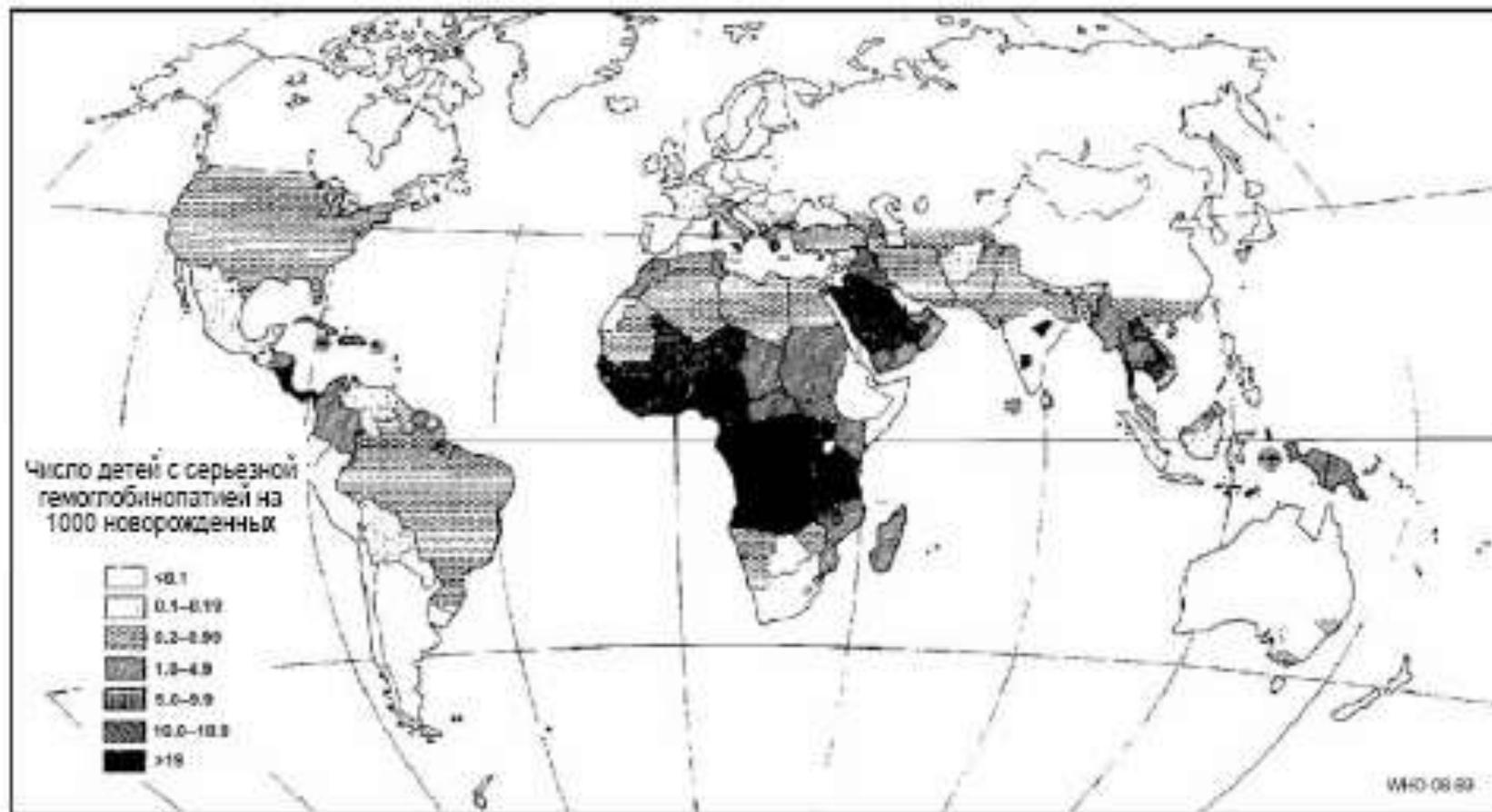
- Шизоциты (разрушенные ЭР)
- -повышение ЛДГ
- Снижение гаптоглобина
- Анемия
- Нв-урия (гемосидерин в моче)
- Коагулопатия потребления

# Гемоглобинопатии -

- наследственные гемолитические анемии
- с аутосомно-доминантным типом наследования
- характеризуются качественными или количественными нарушениями структуры цепей глобина. Замена одной или нескольких аминокислот в цепи глобина, что приводит к синтезу аномального типа гемоглобина
- при талассемиях редуцируется синтез нормальной цепи глобина
- клинические проявления очень variabelьны: от бессимптомного носительства до тяжелых форм с постоянным гемолизом

- Талассемия относится к наиболее распространенным генетическим заболеваниям
- Встречается практически во всех этнических группах и регионах Земли
- «Пояс талассемии»: страны Средиземноморья, Аравийский полуостров, Турция, Иран, Индия, Таиланд, Кампучия, Южный Китай (распространенность составляет от 2,5 до 15% населения)
- Талассемии распространены в регионах, эндемичных по малярии

# Распространенность гемоглинопатий в мире (талассемия, серповидноклеточная анемия): число на 1000 новорожденных (ВОЗ)



# Талассемии

- Прогрессирующий вторичный гемохроматоз
- Сахарный диабет

Диагностика:

- Микроцитоз
- Повышение осмотрической резистентности
- Повышение уровня ферритина
- Повышение непрямого билирубина



# Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

- Приобретенная ГА неиммунного генеза
- Клональное заболевание (мутации)- клональный дефект
- C5-комplement – complement-зависимый комплекс приводит к повреждению мембран (наиболее чувствительные клетки ЭР) клетки ЭР теряют трансмембранные белки (PIG=якорные молекулы)
- Ген расположен на коротком плече X-хромосомы
- Дефект приводит к в/сосудистому гемолизу
- Снижение гемопоэза

# ПНГ:

- Гемоглобинурия приводит к дефициту железа
- Увеличивается риск венозных тромбозов (особенно печеночных вен = синдром Бадда-Киари, тромбоз сагитального синуса)

Лабораторная диагностика:

- Отсутствие CD55, CD59-PIG
- Гемосидерин в моче
- КМ- гипоплазия/аплазия КМ, но активный Эритропоэз

Лечение: -ТГСК

- экулизумаб (=солирис) – АТ к C5-комplementу (блокирует его активацию и формирование мембран-атакующих комплексов)
- Компстатин «Compstatin» (C3-targeted complement inhibitor)
- гемотрансфузии, ГК,

# Апластическая анемия

- АА – группа наследственных и приобретенных заболеваний, обусловленных дефектом стволовой клетки или ее микроокружения, приводящим к уменьшению или отсутствию продукции гемопоэтических клеток, жировым замещением костного мозга и, как следствие – к панцитопении в периферической крови

# Апластическая анемия

- Первый случай АА был описан Эрлихом в **1888 году** у беременной женщины. Заболевание характеризовалось тяжелой анемией, кровоизлиянием на коже и в склере и высокой температурой. Исследование костного мозга при аутопсии выявило замещение кроветворных клеток жиром.
- Термин апластическая анемия был предложен в **1904 году Chauffard**.
- Сниженная клеточность костного мозга может наблюдаться при АА, МДС, лейкозах и лимфомах.

# Апластическая анемия

## 1. Приобретенная:

- ✓ Идиопатическая – 87%
- ✓ Вторичная

### Причины:

Препараты - цитостатики, хлорамфеникол, противовоспалительные, противосудоржные, препараты золота, дезагреганты, бензин, промышленные яды и др.;

вирусы: вирусные гепатиты (флавовирус) – 6%, парвовирусы, ВЭБ, ветряная оспа и др.

## 2. Врожденная (наследственная)

Распространенность:

Все АА - 1-2 случая на 1 млн населения в год

Приобретенные АА – 0,2-0,6 на 100 000

детского населения в год

Распределение по полу м:д = 1 : 1.

В 2 - 3 раза чаще на Дальнем Востоке.

# **Классификация АА (в зависимости от количества поражения ростков кروветворения):**

1. Одноростковые (чаще врожденные)
2. Двухростковые (реже встречаются)
3. Трехростковые (врожденные и приобретенные)

# **Классификация АА в зависимости от клеточной линии**

## **1. Угнетение красного ростка**

- Приобретенная: транзиторная эритробластиопения младенцев;
- Наследственная: анемия Даймонда - Блекфана.

## **2. Нейтропения**

- Наследственная: синдром Костмана; синдром Швахмана-Даймонда-Оски; ретикулярный дизгенез.

## **3. Тромбоцитопения**

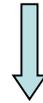
- Наследственная: амегакариоцитарная, тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости.

# Приобретенная АА

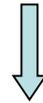
- Клиника: связана и зависит от тяжести панцитопении в ОАК.
- Геморрагический синдром обычно возникает первым и зависит от количества тромбоцитов. Проявляется петехиальной сыпью, экхимозами, носовыми кровотечениями, кровоточивостью слизистых.
- Нейтропения - причина язвенного стоматита, бактериальных инфекций, лихорадки.
- Анемия - причина бледности,

# Патогенез приобретенной АА

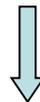
Антигенный стимул (вирус гепатита, медикамент)



Экспрессия aberrантного протеина  
гемопоэтической клеткой

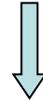


Захват aberrантных протеинов антиген-  
презентирующими клетками (макрофаги)  
с формированием пептидов

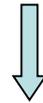


# Патогенез приобретенной АА

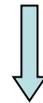
Пептиды образуют комплекс с МНLA



Комплекс взаимодействует с  
Т-лимфоцитами

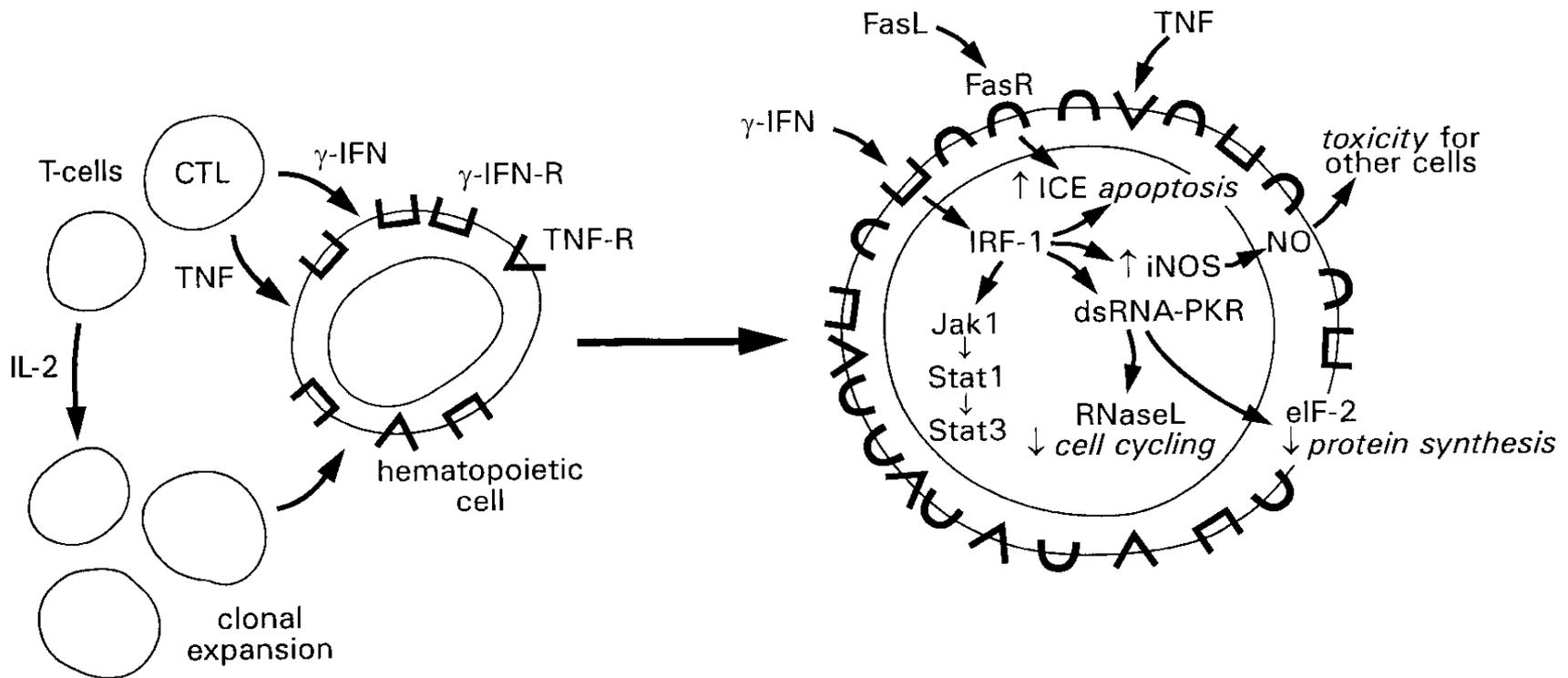


Иммунный ответ



Гибель aberrантной антиген-  
презентирующей гемопоэтической клетки

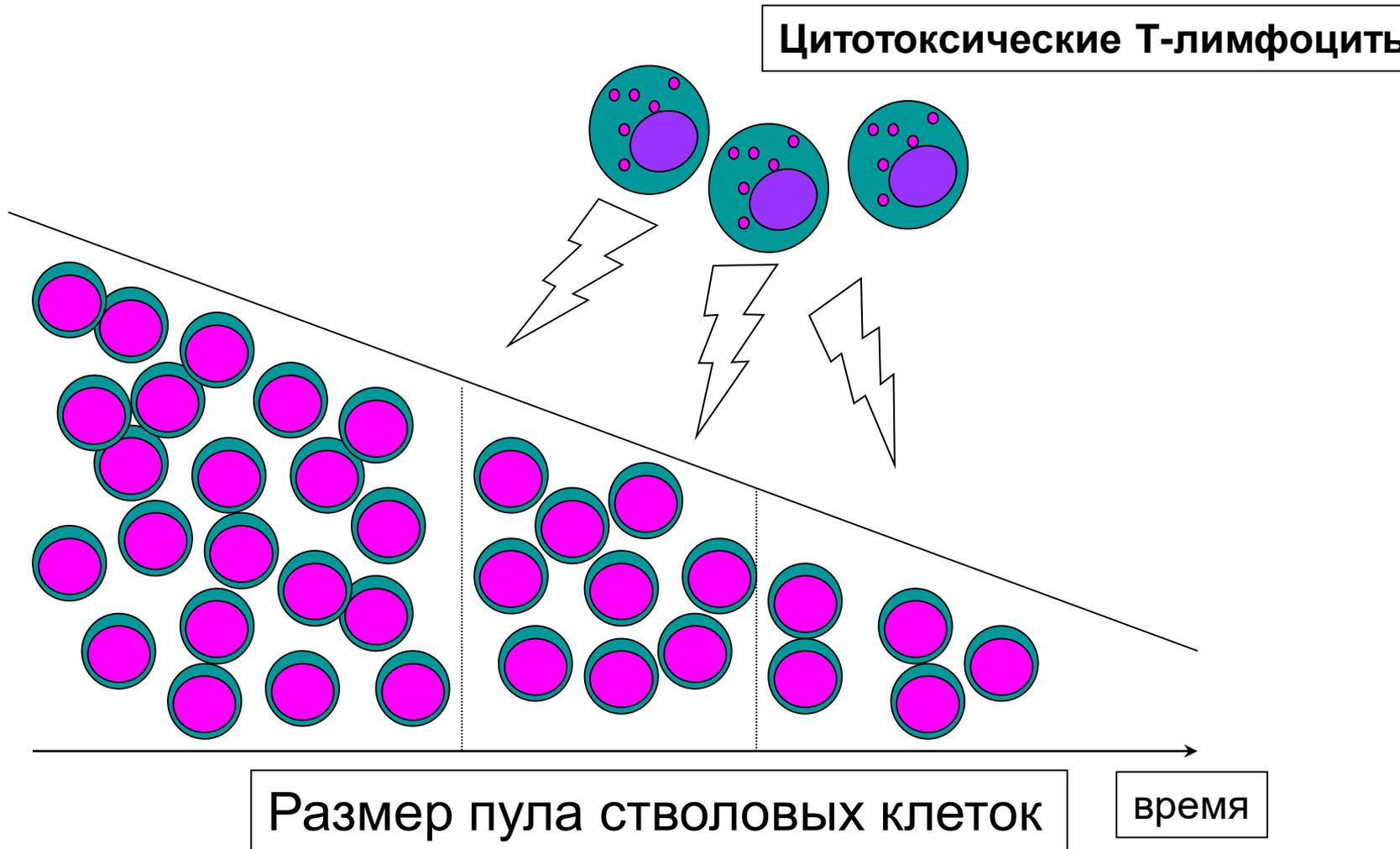
# Патогенез приобретенной АА



**Figure 3.** Proximal events in immune-mediated marrow failure.

# АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

## патофизиология



# Апластическая анемия

## Лабораторная диагностика

1. Общий анализ крови - снижение количества эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов.
  - нормоцитарная при приобретенной АА,  
макроцитарная – при врожденных АА.

### Делать в динамике!!!

2. Миелограмма - из трех анатомических точек, т.к. можно попасть в «горячий» карман (место, где сохранено кроветворение в полном объеме, особенно это касается грудины.

# Апластическая анемия

## Лабораторная диагностика

- Трепанобиопсия – определяет клеточность костного мозга (для достоверной оценки необходимо наличие 6-9 костномозговых пространств) и степень замещения жировой и фиброзной тканью (> 75%).
- Цитогенетическое исследование костного мозга и периферической крови (проба с диэпокибутаном, выявляющую повышенную ломкость хромосом – подтверждает диагноз анемии Фанкони).
- Иммунологическое исследование клеток костного мозга (иммунофенотипирование) с определением CD34+ клеток.

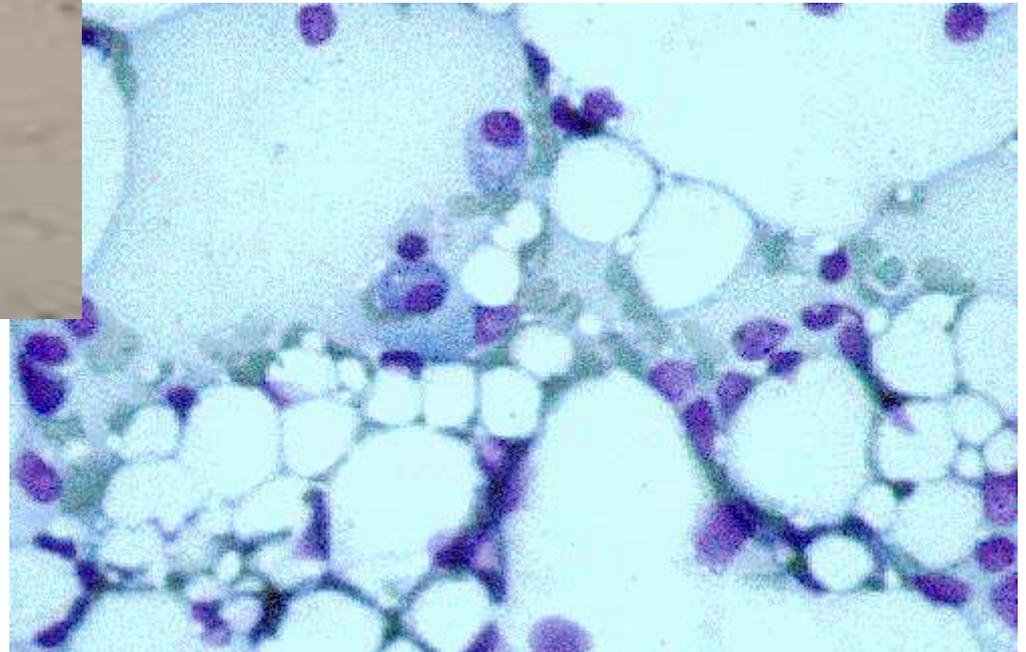
# Апластическая анемия

## Лабораторная диагностика

- Титр РНК, ДНК, проба Кумбса, ревматоидный фактор, пробы печени, туберкулиновый тест.
- Детальный анамнез заболевания: токсины, облучение, лекарства, наследственные АА.
- Серологические исследования на вирусы в частности на вирус ГА, ГВ, ГС, ВИЧ, ВЭБ, парвовирус В19 и др.
- Содержание В 12 в сыворотке и эритроцитах, фолиевой кислоты;

Скелетограмма и рентгенограмма.

# Апластическая анемия



# **Анемия Фанкони**

## **клинические проявления**

**1. Костно-мозговая недостаточность -панцитопения**

**2.Соматические аномалии и пороки развития**

- аномальная пигментация кожи
- задержка роста
- пороки костей конечностей, лицевого скелета
- аномалии глаз, ушей
- аномалии внутренних органов: мочеполовых, сердечно-легочные, желудочно-кишечные
- без аномалий 10 - 15% больных АФ

**3. Высокий риск развития опухолей, ОМЛ/МДС,**

**к 20 годам у 20% больных АФ, к 45 годам у 75%**

**солидные опухоли в возрасте  $\geq 15$  лет.**

**Риск опухолей у членов семьи б-х АФ составляет 25% (*B.Alter et al., M.Ferrara et al, Blood 2001, v.98, №11*).**

# Анемия Фанкони



# Патогенез Анемии Фанкони

- Длительность G2 фазы клеточного цикла
- чувствительность к кислороду
- чувствительность к радиации
- Гиперпродукция TNF $\alpha$
- Дефект способности восстановления ДНК
- Нестабильность генома
  - повышенная ломкость хромосом
- Повышенный апоптоз
- Дефектная индукция P53
- Сниженное колониобразование

# Анемия Фанкони.

## Диагностика

1. На основании гиперчувствительности лимфоцитов к кластогенным агентам (клоногенный тест)
2. Тест на ломкость хромосом с диэпоксидбутаном, митомицином С
3. Определение субтипа (молекулярно-генетический метод)

# Субтипы Анемии Фанкони

Субтип	%АФ	Хромосома	Белок
A	66	16q24.3	
	163kDa		
B	4.3	?	-
C	12.7	9q22.3	63kDa
D	4.3	3p22-26	-
E	12.7	?	-

# АНЕМИЯ ФАНКОНИ

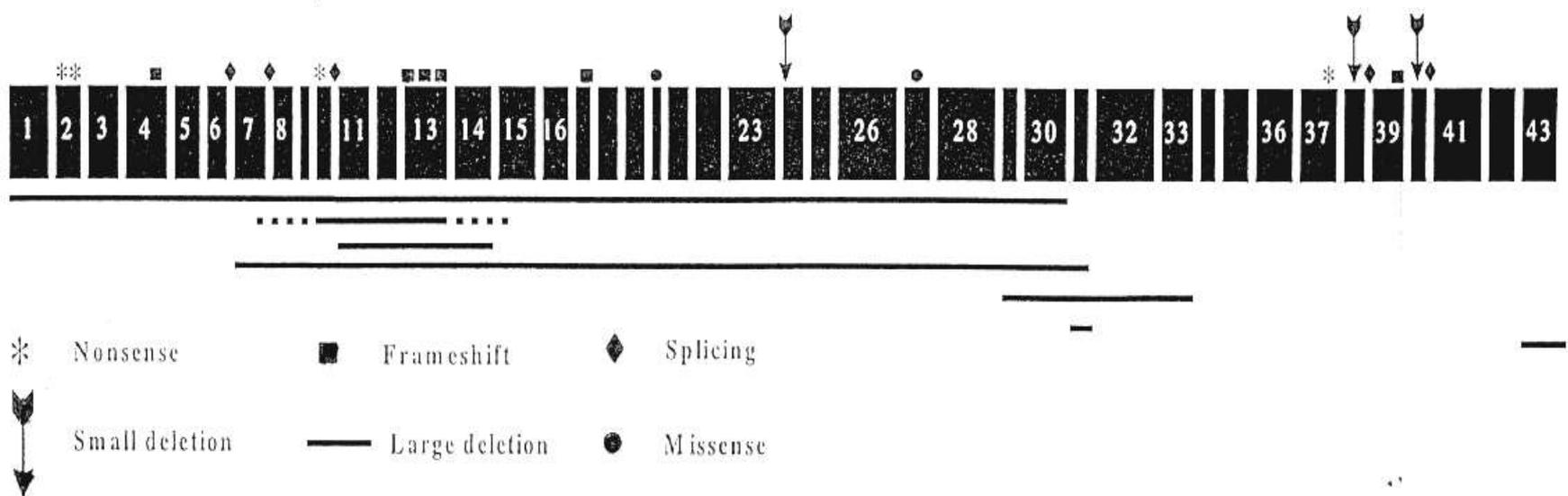
## Цитогенетические тесты

Характерные хромосомные aberrации у больных АФ:  
разрывы хромосом, перестройки, эндоредупликации,  
обмены, сшивки, кольцевые хромосомы.



# Анемия Фанкони

## Мутации гена FANCA



# **Анемия Фанкони лечение:**

1. ТГСК
2. Иммуносупрессивная терапия

# Общие принципы и показания к трансфузиям

- **Гемотрансфузия** – операция трансплантации ткани организма, проводимую по строгим показаниям для достижения заместительного эффекта при дефиците у больного того или иного компонента крови
- **от трансфузий следует отказаться и обсуждать вопрос о применении альтернативных методов терапии.**

# Общие принципы и показания к трансфузиям

Решение о показаниях к гемотрансфузиям у детей основывается не на показателях Hb и Ht, а на следующих факторах:

- 1) наличию или отсутствию клинических признаков и симптомов анемии;
- 2) этиологии анемии и ее динамики;
- 3) возможность использования вместо гемотрансфузий альтернативной терапии (эритропоэтин, препараты железа);
- 4) наличие или отсутствие сердечно-легочной недостаточности или заболеваний и нарушений со стороны ЦНС.

# **Общие принципы и показания к трансфузиям**

## **Анемии вторичной или при хронических заболеваниях внутренних органов:**

- неэффективность альтернативных методов лечения в случаях глубокой анемии ( $Hb < 70$  гр/л)
- и/или критических клинических проявлениях анемической гипоксии или сопутствующих кровотечениях.

# Гемотрансфузии при ЖДА

Дополнительно назначать препараты железа детям с малым весом при рождении:

детям с весом от 1,5 кг до 2.0 кг - 2 мг/кг/день дополнительного железа; 1.0 кг до 1,5 кг - 3 мг/кг/день, от 1.0 кг до 0.5 кг - 4 мг/кг/день

- Профилактика:
- назначение препаратов железа в каплях:
- **доношенным - 1 мг/кг/сутки с 4 месяцев,**
- **недоношенным - 2 - 4 мг/кг/сутки с 2 - х месяцев**

# Особенности длительной трансфузионной терапии у детей:

- Не использовать для трансфузий цельную кровь;
- Для предупреждения аллоиммунизации и посттрансфузионных реакций осуществлять:
- трансфузии эритроцитов со сроком хранения до 7 дней (лучше 3 дня)
- совместимых по антигенам АВО и резус-фактора,
- с учетом наличия антител в крови донора и реципиента
- с предварительным проведением непрямой пробы Кумбса
- использовать для трансфузий эритроцитарную массу, обедненную лейкоцитами методом лейкофльтрации.

# Альтернативные методы лечения анемии

- Стартовая доза рекомбинантного эритропэтина: 50 МЕ/кг 3 раза в неделю, вводимая в виде в/в инъекции в течение 1-2 мин.
- Дальнейшее повышение дозы зависит от начальной реакции и крайней необходимости в коррекции анемии.
- Доза обычно повышается ступенчато на 25 МЕ/кг с интервалом в 4 недели.

# Альтернативные методы лечения анемии

- Максимальная доза не превышает 200-300 МЕ/кг 3 раза в неделю.
- Когда достигается уровень гемоглобина 100 – 200 гр/л или величина гематокрита 30-35%, общая поддреживающая доза ЭПО (в среднем 100 – 300 МЕ/кг) может быть разделена на 2 – 3 инъекции.
- Перед и во время лечения ЭПО у всех пациентов определяется уровень ферритина.

# Альтернативные методы лечения анемии

- У пациентов со злокачественными новообразованиями используют более высокие дозы ЭПО от 300 до 900 МЕ/кг/неделю.
- Более подходящим является подкожное введение, 3 раза в неделю.



**ГЕМОПОЭЗ ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ** - процесс формирования системы крови как ткани

**ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ** –

процесс физиологической регенерации крови

Единственным органом постнатального кроветворения является **КОСТНЫЙ МОЗГ**

Постнатальный гемопоэз (кроме периода новорожденности) осуществляется в

**плоских костях и в эпифизах  
длинных трубчатых костей**

# Классификация.

## Микроцитарная анемия:

- ЖДА (нарушения питания, кровопотеря).
- отравления свинцом.
- талассемия.
- сидеробластная анемия.
- хронические воспалительные заболевания.
- некоторые гемолитические анемии.

# Классификация.

## Макроцитарные анемии:

### **1. С мегалобластическим гемопоэзом:**

- В12-дефицитная анемия;
- фолиеводефицитная анемия;
- наследственная оротатацидурия.

### **2. Без мегалобластического гемопоэза:**

- патология печени.
- гипотиреоз
- дефекты гемопоэза
- приобретенная апластическая анемия
- анемия Фанкони
- анемия Дайемонда-Блекфана
- миелодисплазия

# Классификация. Нормоцитарные анемии:

## Гемолитические анемии - патология эритроцитарного окружения:

- а) АТ-опосредованные;
- б) микроангиопатические;
- в) индуцированные токсинами и индуцированные инфекциями.

## Патология мембран эритроцитов:

- а) наследственный сфероцитоз;
- б) наследственный эллиптоцитоз;
- в) ПНГ

## Гемоглобинопатии:

- а) HbS;
- б) HbC;
- в) нестабильный Hb;
- г) прочие гемоглобинопатии.

## Энзимопатии:

- а) недостаточность Г-6-ФД;
- б) недостаточность ПК.

# Классификация Нормоцитарные анемии

## Дефекты образования эритроцитарного пула:

- а) эритроцитарная аплазия;
- б) транзиторная детская;
- в) лекарственная;
- г) хроническая почечная патология.

## Кровотечения

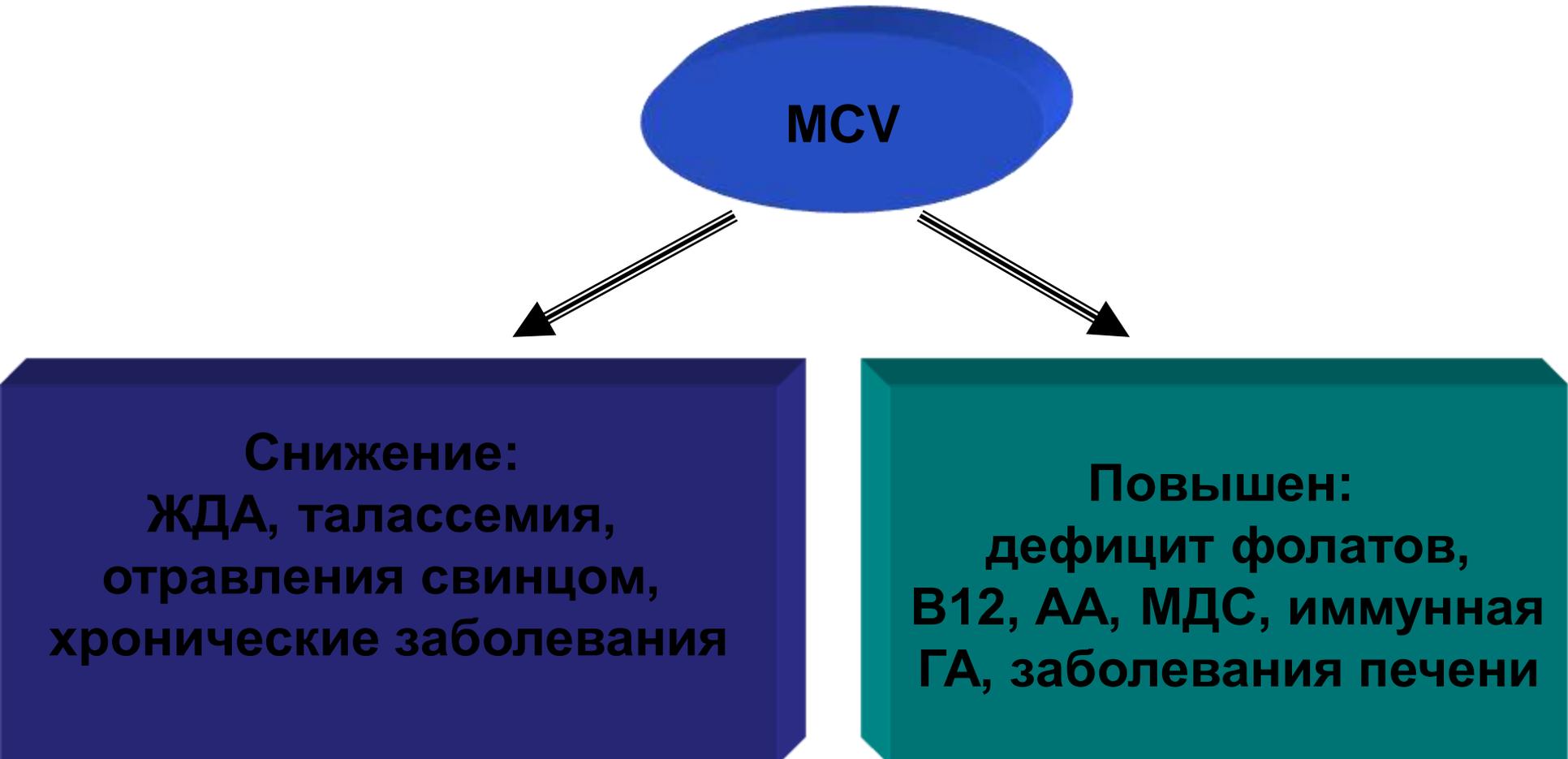
## Гиперспленизм

### •Панцитопения:

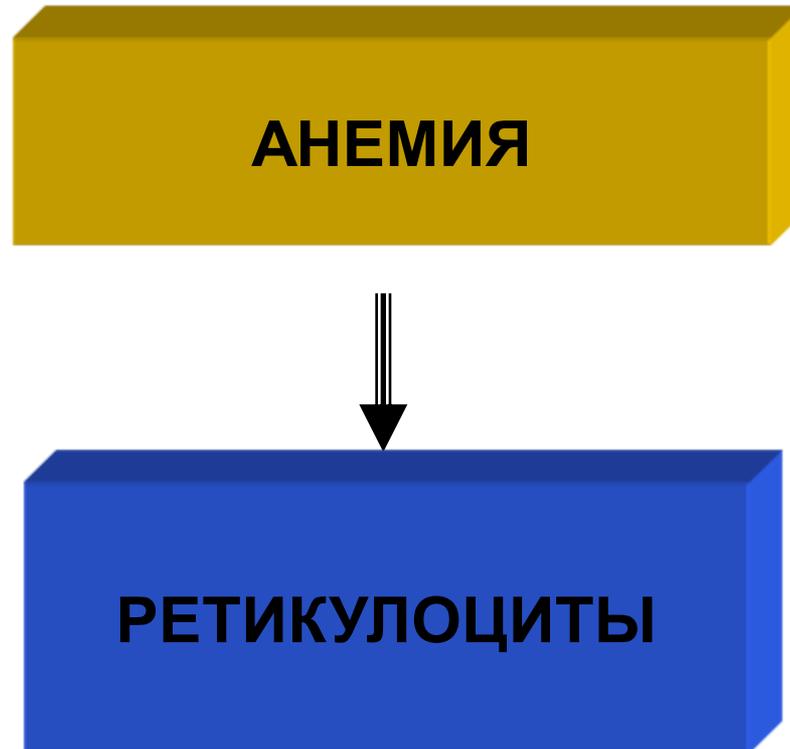
- а) приобретенная апластическая анемия;
- б) анемия Фанкони.

## Перерождение костного мозга (например, при лейкозах).

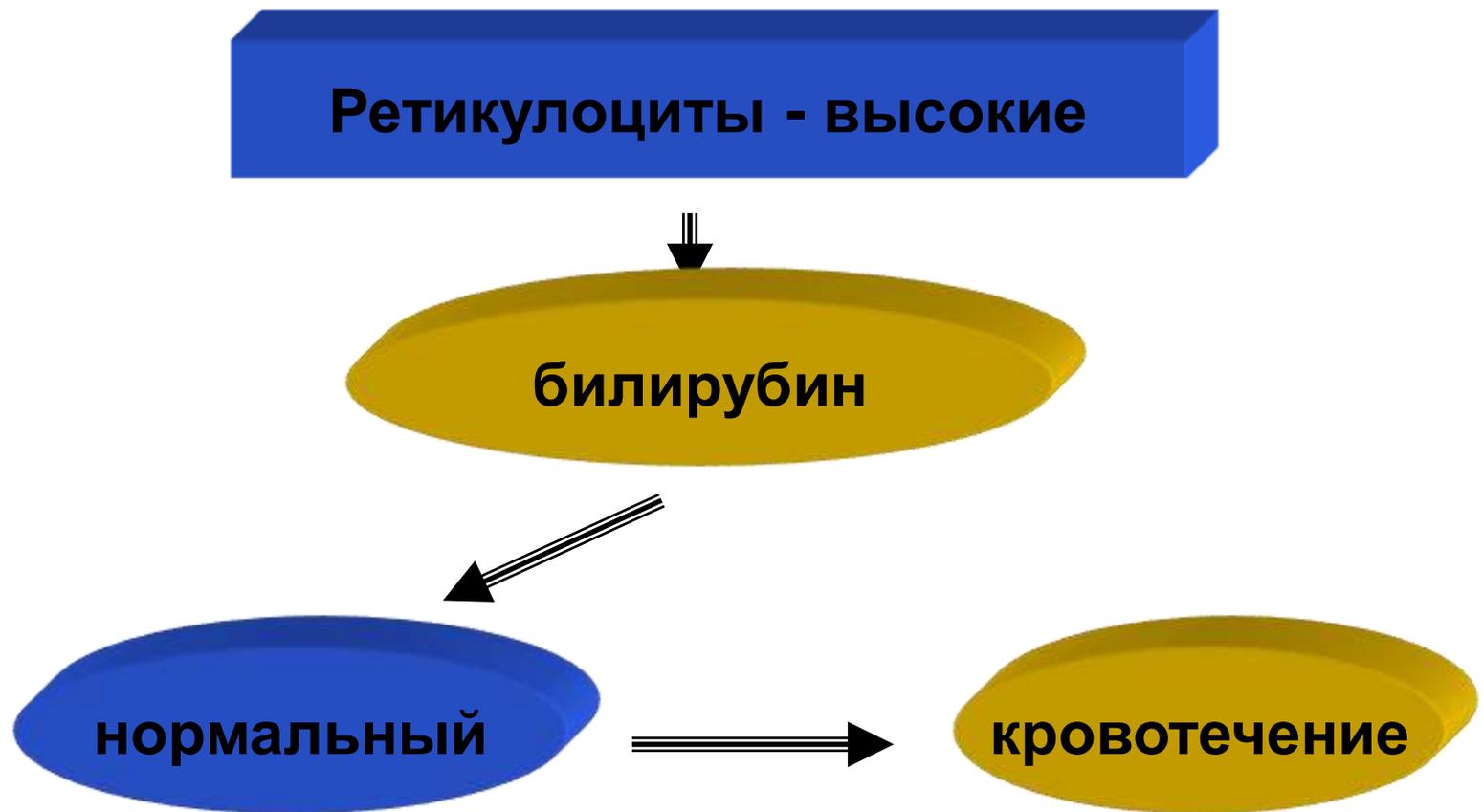
# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии



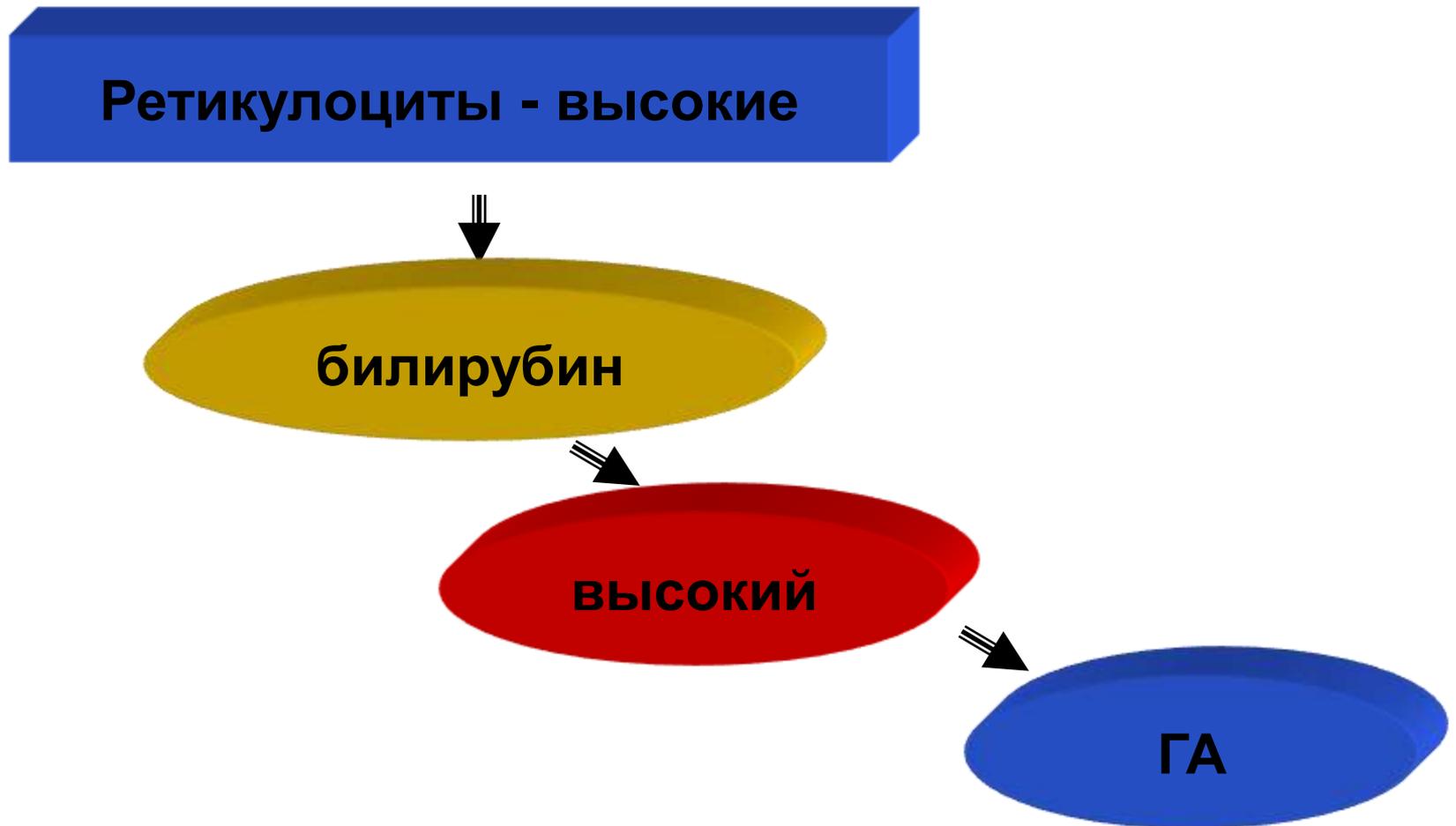
# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии



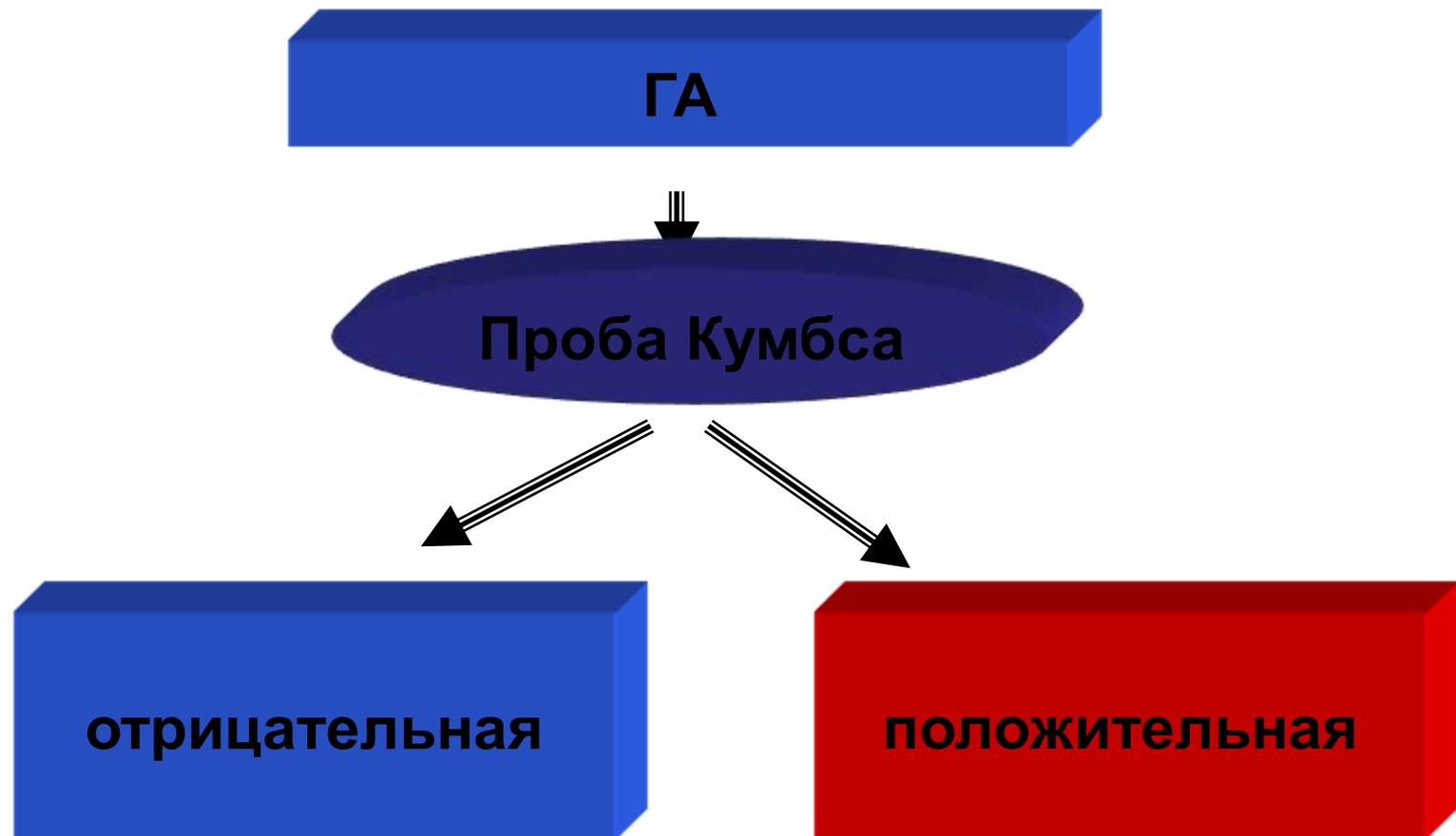
# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии



# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии



# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии



# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии

**отрицательная**



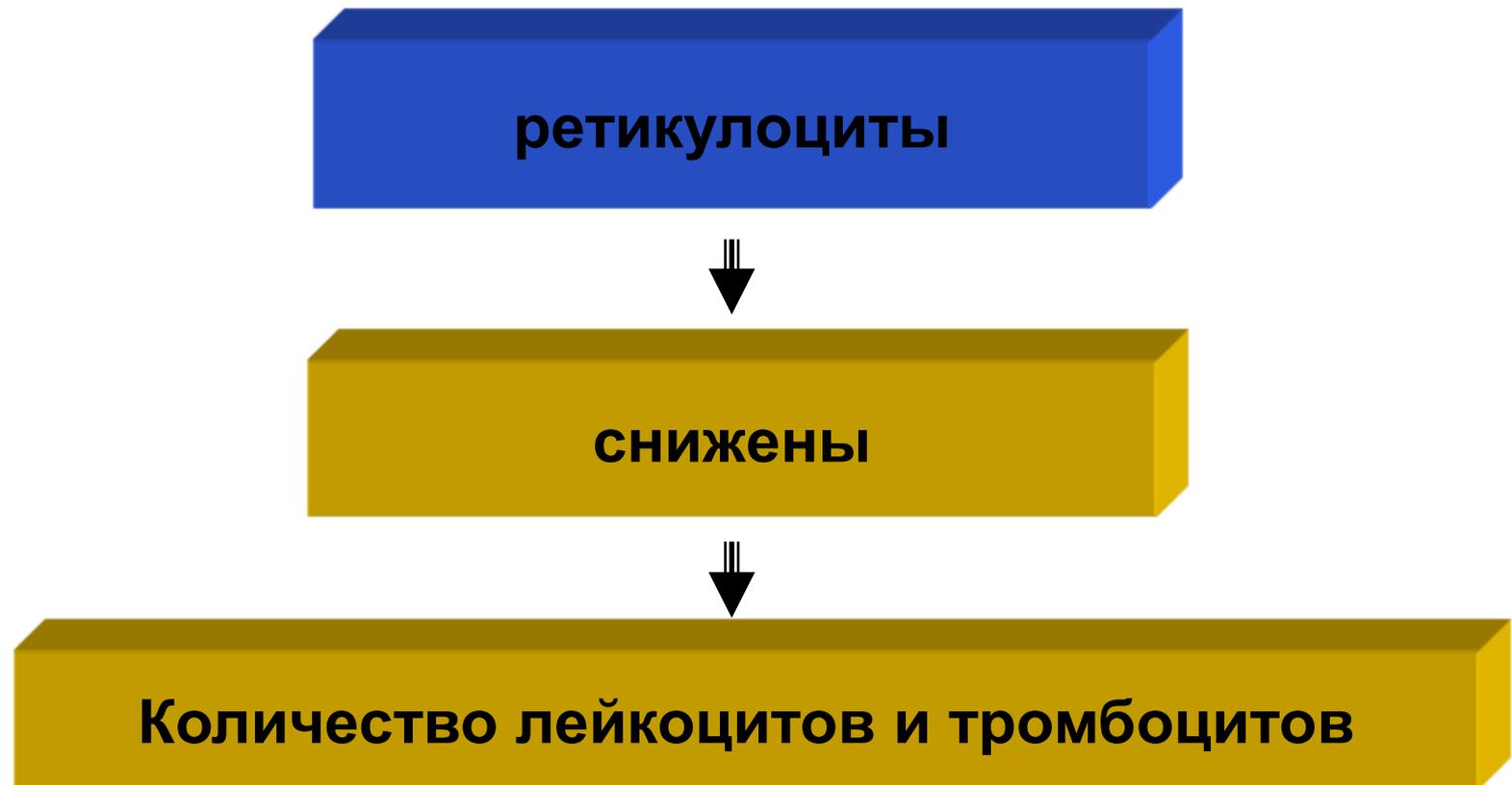
**Мембранопатии,  
ферментопатии,  
гемоглобинопатии,  
микроангиопатические ГА,  
вторичные ГА  
(инфекции,  
лекарства).**

**положительная**



**Аутоиммунная ГА:  
первичная, вторичная  
(лекарственная),  
изоиммунная ГА,  
переливание  
несовместимой крови**

# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии



# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии

**Лейкоциты и тромбоциты**



**снижены**



**Депрессия костного мозга; опухоли; АА  
(анемия Фанкони, приобретенные)**

# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии

**Лейкоциты и тромбоциты**



**нормальное**



**Анемия Блекфана-Даймонда, транзиторная эритробластпения.**

# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии

**Лейкоциты и тромбоциты**

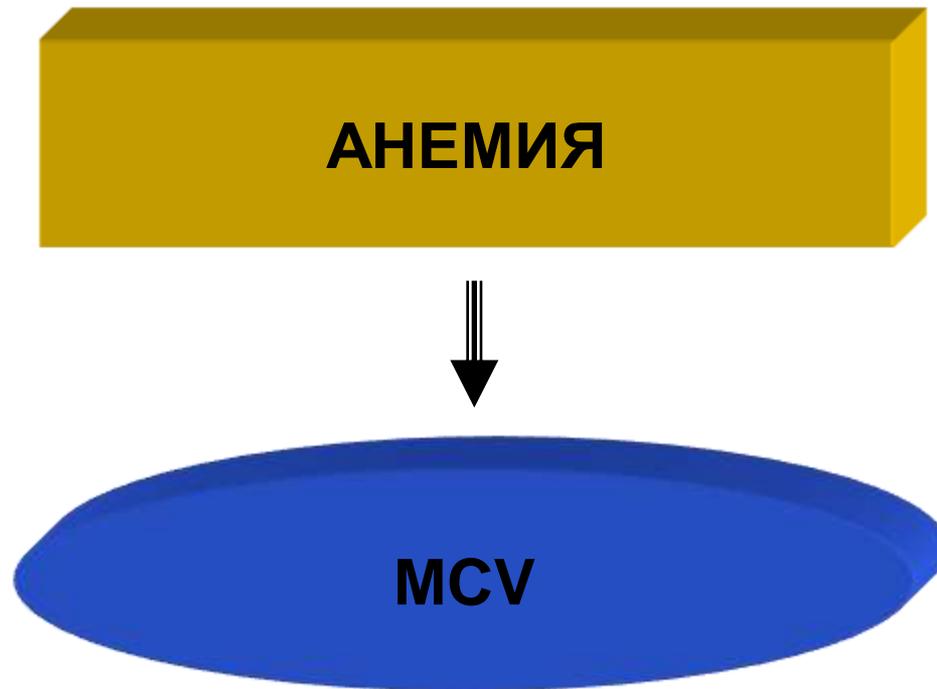


**повышенное**



**Острые инфекции**

# Использование MCV и ретикулоцитов для дифф. диагностики анемии



**Клиническое течение различных видов анемий характеризуется развитием следующих синдромов:**

- ✓ **синдром гемолиза**
- ✓ **синдром перегрузки железом (талассемия)**
- ✓ **синдром гиперспленизма (талассемия, мембранопатии)**
- ✓ **синдром сидеропении**
- ✓ **синдром неэффективного эритропоэза**