

# Лабораторные методы в дифференциальной диагностике анемий

Кафедра онкологии и гематологии ПФ РНИМУ им Н.И.Пирогова

Электив «Значение исследований крови в клинической практике»

д.м.н., профессор С.А.Румянцев

**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*

# Нарушение эритропоэза

- ❖ **Недостаточность костного мозга**
  - *Апластические анемии*
  - *Врожденные дизэритропоэтические анемии*
  - *Замещение костного мозга*
- ❖ **Аномалии созревания цитоплазмы (нарушение образования гемоглобина)**
  - *Железодефицитные анемии*
  - *Сидеробластные анемии*
  - *Талассемические синдромы*
  - *Анемия хронических болезней*
- ❖ **Аномалии созревания ядра (нарушение синтеза ДНК и РНК)**
  - *Дефицит витамина  $B_{12}$*
  - *Дефицит фолатов*

# **Гемолитические анемии**

## **◆ Наследственные**

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

## **◆ Приобретенные**

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

- **микроцитарные**

**MCV – менее 80 фл**

- **нормоцитарные**

**MCV – 80-95 фл**

- **макроцитарные**

**MCV – более 95 фл**

- **гипорегенераторные**

Ретикулоциты менее  $15^0/_{00}$   
(1,5%)

- **регенераторные**

Ретикулоциты  $15-50^0/_{00}$  (1,5-5%)

- **гиперрегенераторные**

Ретикулоциты более  $50^0/_{00}$  (5%)

- **гипохромные**

**МСН < 27 пг, ЦП < 0,85**

- **нормохромные**

**МСН – 27-31 пг, ЦП – 0,85-1,0**

- **гиперхромные**

**МСН > 31 пг, ЦП > 1,0**

**ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ  
СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ,  
ПОДРОСТКОВ И  
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

# **ВИДЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ**

- ✓ Прелатентный дефицит железа
- ✓ Латентный дефицит железа
- ✓ Железодефицитная анемия

# ВИДЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

## Прелатентный дефицит железа:

- *потеря железа только из депо*
- *гемоглобиновый и транспортный фонды сохранены*
- *критериев диагностики нет*
- *не имеет практического значения*

# ВИДЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

## Латентный дефицит железа:

- *составляет 70% всех ЖДС*
- *потеря железа из депо, тканей и транспортного фонда*
- *гемоглобиновый фонд сохранен*
- *функциональное расстройство*
- *нет кода по МКБ-10*

# ВИДЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

## Латентный дефицит железа

- *Сидеропенический синдром*
- *Гемоглобин нормальный*

- ✓ **Дистрофические изменения кожи и ее придатков** (выпадение волос, ломкость ногтей, койлонихии; атрофия слизистых оболочек; гингивит, глоссит, ангулярный стоматит)
- ✓ **Извращение вкуса и обоняния**
- ✓ **Мышечные боли** (ввиду дефицита миоглобина)
- ✓ **Мышечная гипотония** (в том числе мочевого пузыря, сопровождающаяся ночным недержанием мочи, дневными императивными позывами на мочеиспускание, неспособностью удерживать мочу при смехе и кашле)
- ✓ **Изменения нервной системы** (замедление темпов выработки условных рефлексов, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, задержка интеллектуального развития, изменение эмоций)

# ВИДЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

## Железодефицитная анемия:

- *составляет 30% от всех ЖДС*
- *потеря железа из депо, тканей и транспортного фонда*
- *гемоглобиновый фонд снижен*
- *железодефицитный эритропоэз*
- *самостоятельная нозологическая форма, код по МКБ-10 D-50*

# ВИДЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

## Железодефицитная анемия

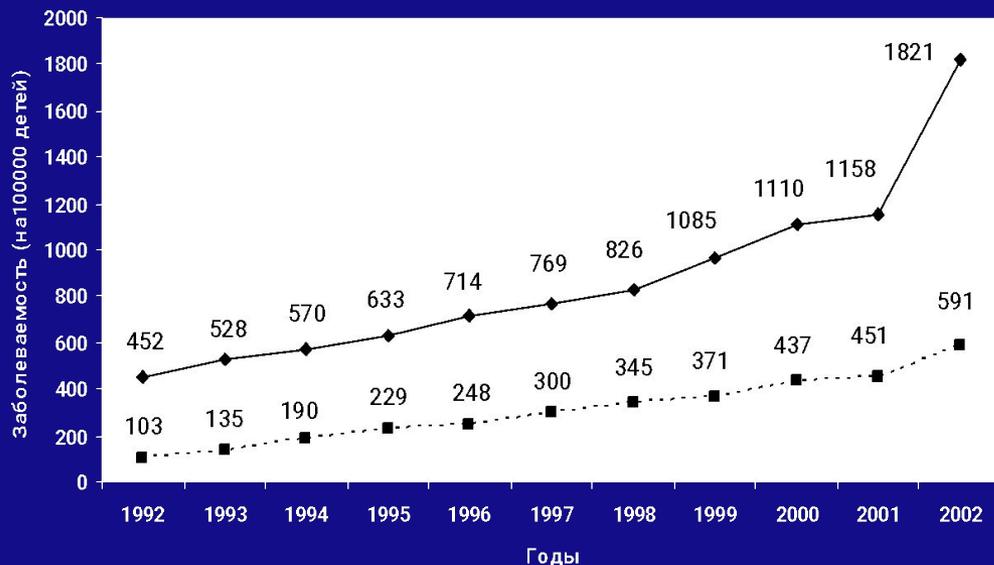
- *Сидеропенический синдром*
- *Анемический синдром*

● **1,8 млрд. человек в мире страдают ЖДА**

● **3,6 млрд. человек в мире страдают ЛДЖ**

Отчет ВОЗ 1998 год

## Рост заболеваемости анемией детей и подростков в Российской Федерации



**Железодефицитные анемии составляют 90% всех анемий детского возраста**

## Риск дефицита железа для плода и новорожденного ребенка

- *нарушение роста массы мозга*
- *нарушение процессов миелинизации*
- *рождение детей с низкой массой тела*
- *отставание в психомоторном развитии*

## Риск дефицита железа для детей и подростков

- ▣ *частая инфекционная заболеваемость*
- ▣ *нарушение когнитивных функций*
- ▣ *синдром хронической усталости*

## **Риск дефицита железа для взрослых**

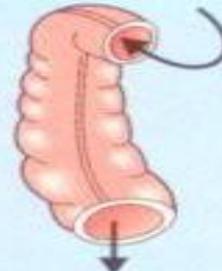
- синдром хронической усталости*
- более тяжелое течение хронических заболеваний*
- ранняя смерть при хронических заболеваниях*

# ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ЖДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

- *алиментарный дефицит железа вследствие несбалансированного питания*
- *дефицит железа при рождении*
- *повышенные потребности организма в железе вследствие бурного роста ребенка*
- *потери железа из организма, превышающие физиологические*

# Пищевое железо

12-перстная  
кишка  
(в среднем  
1–2 мг в день)



## Утилизация



## Утилизация



Плазменный  
трансферрин  
(3 мг)

Циркулирующие  
эритроциты  
(гемоглобин)  
(1800 мг)



## Хранение железа



Слизистые клетки слизистой  
· Десквамация  
· Менструация  
· Другие кровопотери  
(в среднем 1–2 мг в день)

## Кровопотери

# Хроническая постгеморрагическая анемия

- *длительная по времени и небольшая по объему потеря крови*
- *патогенетически - железодефицитная анемия*
- *основная задача: обнаружение и ликвидация источника кровопотери*
- *лечение препаратами железа*

## Причины:

- *язвенные кровотечения, полипы толстой кишки, неспецифический язвенный колит, ангиоматоз кишечника, меккелев дивертикул, опухоли желудка и кишечника, кровотечения из геморроидальных образований*
- *ЮМК, длительные и обильные менструации у 12-15% женщин.*

# Потребность в железе во время беременности

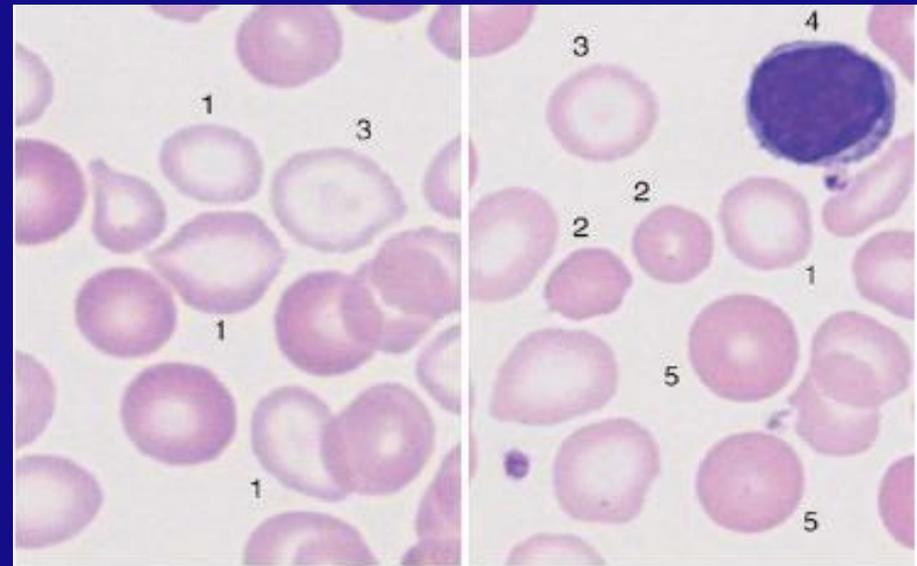
- *дополнительные эритроциты беременной женщины 450 мг*
- *на ткани плода, пуповины и плаценты 360 мг*
- *потеря крови в родах 200-250 мг*
- *обычные потери с потом и через ЖКТ 1 мг в день*
- *потери с лактацией 1 мг в день*

*ВСЕГО:* *более 1000 мг*

# Диагностика

- ✓ снижение гемоглобина, количества эритроцитов
- ✓ «ручной» метод: снижение цветового показателя, анизоцитоз, пойкилоцитоз, увеличение СОЭ
- ✓ автоматический анализатор: снижение MCV, MCH, MCHC, увеличение RDW

**микроцитарная  
гипохромная  
гипорегенераторная  
анемия**



## Критерии диагностики, рекомендуемые ВОЗ

- ▣ *снижение уровня железа сыворотки < **12** мкмоль/л*
- ▣ *повышение ОЖСС > **69** мкмоль/л*
- ▣ *насыщение трансферрина железом < **17%***
- ▣ *Ферритин сыворотки < **12** мкг/л*

# Проблемы применения солевых препаратов железа

- *возможность передозировки и отравлений вследствие негибкого дозирования и пассивного неконтролируемого всасывания*
- *взаимодействие с другими препаратами и пищей*
- *выраженные металлический привкус и окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое*
- *частый отказ пациентов от лечения (до **30-35%** от начавших лечение)*

# Структура гидроксид полимальтозного комплекса



n= пригл. 260

m= пригл. 7

a= пригл. 17

Комплекс содержит приблизительно **260** атомов железа

Содержание железа составляет **27%**

# Свойства и преимущества препаратов железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса

- высокая эффективность
- высокая безопасность, нет риска передозировки, интоксикации и отравлений
- не темнеют десны и зубы
- имеют приятный вкус
- обладают отличной переносимостью, которая определяет регулярность лечения
- отсутствие взаимодействия с медикаментами и продуктами питания
- обладают антиоксидантными свойствами
- разработаны лекарственные формы для всех возрастных групп (капли, сироп, таблетки)

# Принципы терапии ЖДА препаратами железа

## Принцип I

ПЕРОРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ  
ЖЕЛЕЗА

# Принципы терапии ЖДА препаратами железа

## Принцип II

### АДЕКВАТНОСТЬ ДОЗИРОВКИ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

препараты железа рассчитываются конкретному больному с учетом:

- *степени анемического состояния (I, II, III)*
- *массы тела больного*
- *терапевтического плана лечения*

# Терапевтический план НИИ детской гематологии для лечения ЖДА

Декретированные сроки контроля показателей	1 месяц от начала терапии	3 месяца от начала терапии	4 месяца от начала терапии	6 месяцев от начала терапии
Степень тяжести анемии (г/л)	Показатели			
	Железо сыворотки	Ферритин сыворотки	Ферритин сыворотки	Ферритин сыворотки
Легкая (Hb 110-90)	5 мг/кг/сутки	3 мг/кг/сутки		
Средняя (Hb 90-70)	5-7 мг/кг/сутки	3-5 мг/кг/сутки	3 мг/кг/сутки	
Тяжелая (Hb <70)	8 мг/кг/сутки	5 мг/кг/сутки	3 мг/кг/сутки	

# Принципы терапии ЖДА препаратами железа

## Принцип III

### ДОСТАТОЧНАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

*Излечением от ЖДА считается преодоление  
тканевой сидеропении*

*Длительность курса составляет от 3-х до 6-ти  
месяцев*

# Принципы терапии ЖДА препаратами железа

## Принцип IV

### КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

- ретикулоцитарная реакция на **7-10** день от начала лечения
- повышение уровня гемоглобина после **4** нед. лечения
- исчезновение клинических проявлений заболевания через **1-3** мес лечения
- преодоление тканевой сидеропении через **3-6** мес от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии)

# Принципы терапии ЖДА препаратами железа

## Принцип V

### ВЫЯВЛЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

- *алиментарный дефицит*
- *хроническая кровопотеря*
- *повышенные потребности*

# ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА (внутривенные, внутримышечные)

## Показания:

- при тяжелых формах ЖДА (3% больных)
- при непереносимости оральных препаратов железа
- при наличии язвенной болезни и операций на ЖКТ, даже в анамнезе
- при необходимости быстрого насыщения организма железом

## Расчет дозы (курсовая):

**Общий дефицит железа (мг) = масса тела пациента (кг) × (желаемый Нв – Нв больного (г/л)) × 0,24 + депо железа (мг)**

- *желаемый Нв для больных с весом до 35 кг – 130 г/л, депо железа – 15 мг/кг*
- *желаемый Нв для больных с весом более 35 кг – 150 г/л, депо железа – 500 мг*
- **Суточная доза** у детей до года составляет около 25 мг, у детей с 1 до 3 лет – от 25 до 40 мг, старше 3 лет – 40-50 мг.

# ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ И ПРИВИВКИ

*Проведение профилактических прививок у детей с железодефицитной анемией не противопоказано и не требует нормализации гемоглобина*

# КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

- ✓ *ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЖДС - правильное, полноценное питание*
- ✓ *ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЖДС - активное выявление ЛДЖ и ЖДА в процессе диспансеризации, медицинских осмотров, при посещении врача*

# **МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ**

● **Мегалобластные анемии** – это гетерогенная по этиологии группа анемий, характеризующихся наличием мегалобластов в костном мозге и макроцитов в периферической крови.

**Патологические изменения не ограничиваются только клетками эритроидного ряда – могут наблюдаться морфологические, функциональные и биохимические изменения других гемопоэтических элементов, клеток различных тканей, некоторых органов и систем**

Более чем в 95% случаев развитие мегалобластной анемии является результатом дефицита **фолатов** и **витамина В<sub>12</sub>** или врожденной аномалией их метаболизма

В зависимости от патогенетических механизмов, вызывающих развитие дефицита витамина В<sub>12</sub> или фолатов, все мегалобластные анемии разделяются на 4 группы:

- ✓ *вследствие сниженного поступления с пищей;*
- ✓ *вследствие нарушения абсорбции;*
- ✓ *вследствие нарушенного транспорта и метаболизма;*
- ✓ *вследствие повышенного потребления.*

Пищевые продукты

# Кобаламин, связанный с белками

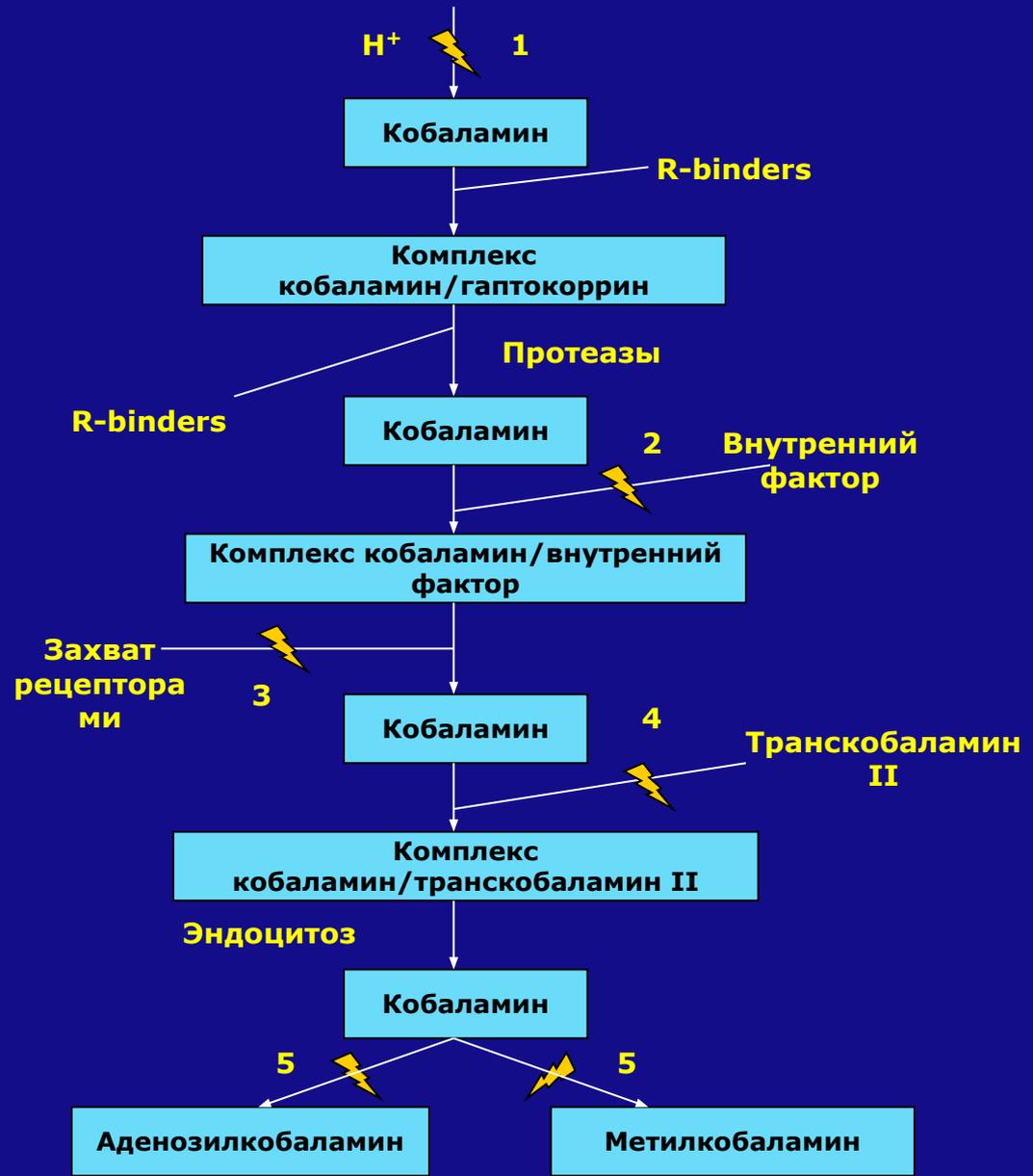
Желудок

Кишечник

Энтероцит

Кровь

Клетки различных тканей



- 1** – нарушение секреции соляной кислоты
- 2** – недостаточность внутреннего фактора (врожденная и приобретенная)
- 3** – синдром Имерслунд-Гресбека
- 4** – дефицит транскобаламина II
- 5** – патология внутриклеточного метаболизма

## Кобаламин

*Мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко, яйца*

## Фолаты

*Печень (говяжья и куриная), почки, апельсиновый сок и шпинат. У взрослых около  $\frac{1}{3}$  ежедневного поступления фолатов обеспечивается зерновыми кашами и хлебом,  $\frac{1}{3}$  – фруктами и овощами и  $\frac{1}{3}$  – мясом и рыбой.*

- *Фолаты, содержащиеся в пищевых продуктах, чувствительны к свету и окислению и частично разрушаются при приготовлении. Длительное кипячение приводит к потере 40% фолатов.*
- *Алиментарный дефицит фолатов занимает второе место по распространенности в мире (после алиментарного дефицита железа).*

# Клинические проявления

- *анемический синдром*
- *признаки поражения желудочно-кишечного тракта*
- *неврологическая симптоматика*

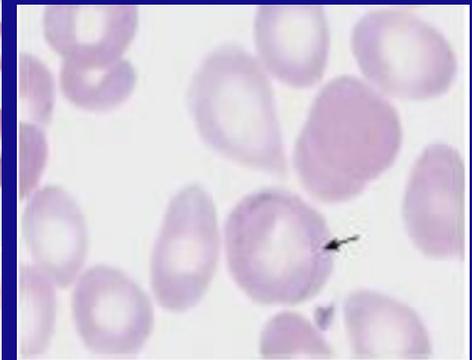
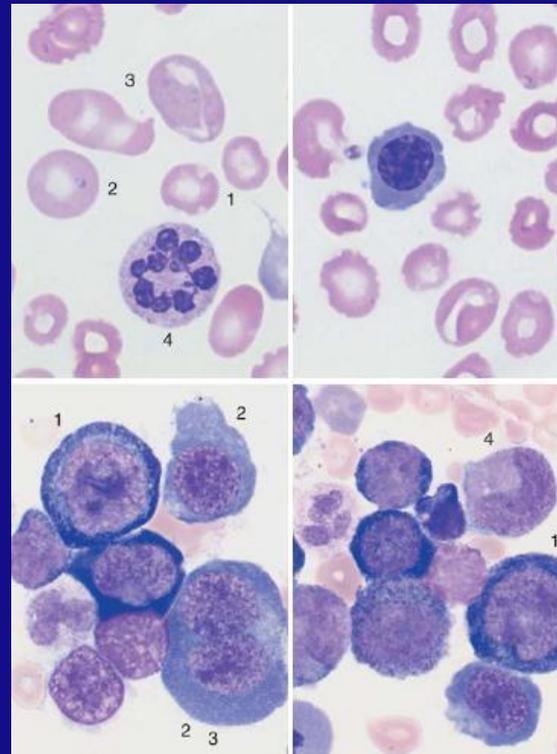
*У детей раннего возраста развивается гипотрофия, отставание в росте и развитии, раздражительность, хроническая диарея, склонность к инфекциям.*

*Возможно развитие лейкопении и тромбоцитопении*

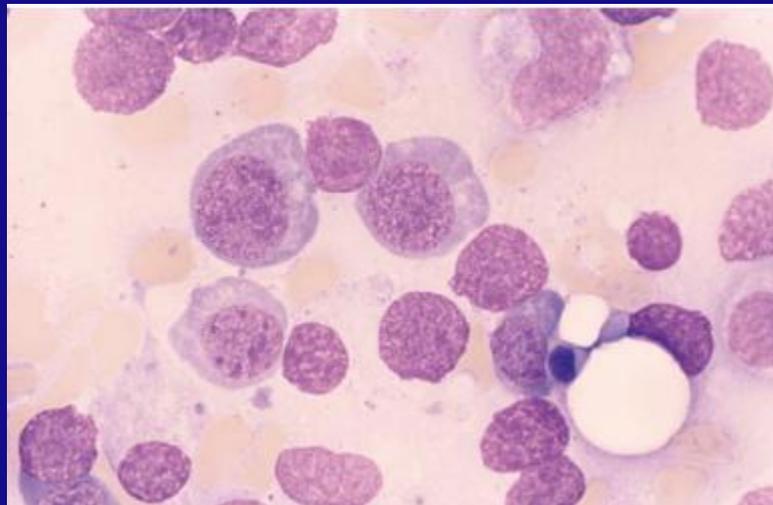
- I. **Анализы, подтверждающие наличие мегалобластной анемии**
  - ✓ Клинический анализ крови с обязательным определением эритроцитарных индексов, количества ретикулоцитов и морфологической характеристикой клеток крови (эритроциты, нейтрофилы)
  - ✓ Биохимический анализ крови, включающий определение билирубина и его фракций, ЛДГ, мочевой кислоты, показателей функции печени и обмена железа
  - ✓ Миелограмма
- II. **Анализы, уточняющие причину развития мегалобластной анемии**
  - ✓ Определение концентрации витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови
  - ✓ Определение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах
- III. **Анализы, уточняющие причину развития дефицита фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub>**

- *Общий анализ крови – снижение гемоглобина, выраженный анизопойкилоцитоз, наличие телец Жолли и колец Кебота, резкое увеличение MCV, лейкопения (до  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ), гиперсегментация ядер нейтрофилов, тромбоцитопения (до  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) с наличием гигантских форм.*

## Макроцитарная гипорегенераторная анемия



- *Миелограмма – число миелокариоцитов повышено; отмечаются признаки мегалобластного типа кроветворения – клетки крупные, ядра зернистые, исчерченные; ядро располагается эксцентрично; имеется диссоциация созревания ядра и цитоплазмы; множественные, иногда патологические, митозы; остатки ядер, дву- и трехядерные клетки. Нарушения имеются во всех клеточных линиях, отмечаются признаки неэффективного эритропоэза.*



## Концентрация витамина В<sub>12</sub> в сыворотке:

- ✓ Норма – **200-500** пг/мл
- ✓ Низкая – ниже **100** пг/мл
- ✓ Пограничная – **100-200** пг/мл

## Концентрация фолиевой кислоты:

### В сыворотке

- ✓ норма более **5-6** нг/мл
- ✓ низкая – менее **3** нг/мл
- ✓ пограничная – **3-5** нг/мл

### В эритроцитах

- ✓ норма **74-640** нг/мл
- ✓ низкая – менее **70** нг/мл

## Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия

□ Устранение причины дефицита (если возможно)

□ Патогенетическая терапия – введение витамина В<sub>12</sub>.

### Дозировка:

У детей до 1 года – 5 мкг/кг/сут в/м

После 1 года – 100-200 мкг/сут

Подростки – 200-400 мкг/сут

Введение 1 раз в сутки в течение 5-10 дней, далее через день до нормализации гематологических показателей. Обычно курс составляет 2-4 недели.

Поддерживающая терапия: еженедельное введение препарата в течение 2 месяцев, затем 2 раза в месяц в течение 6 месяцев, затем при необходимости – 1 раз в полгода в течение нескольких лет

Если причина развития дефицита устранена не полностью – ежегодные профилактические курсы витамина В<sub>12</sub> в суточной дозе через день в течение 3 недель

При врожденных нарушениях абсорбции, транспорта и метаболизма кобаламина заместительная терапия проводится пожизненно – 1000 мкг витамина В<sub>12</sub> 2-3 раза в неделю внутримышечно

□ Трансфузионная терапия – как правило, не требуется. Показана при снижении гемоглобина менее 50 г/л, тяжелых инфекциях, сердечнососудистых нарушениях .

## Фолиеводефицитная анемия

- Устранение причины дефицита (если возможно)
- Патогенетическая терапия – введение фолиевой кислоты.

### Дозировка:

У детей до 1 года – 0,25-0,5 мг/сут

После 1 года – 1-5 мг/сут

Ежедневно в течение 3-4 недель

Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, дозу рекомендуется увеличить до 5-15 мг/сут

Если причина развития дефицита устранена не полностью – пожизненная терапия 1-2 мг/сут

При терапии наследственной недостаточности дегидрофолат редуктазы терапию проводят не фолиевой кислотой, а N-5-формилтетрагидрофолиевой кислотой.

При неэффективности пероральной, используют системную терапию.

- Трансфузионная терапия – как правило, не требуется.

# Критерии эффективности терапии

- **Ретикулоцитарный криз** – повышение количества ретикулоцитов с 3-4 дня; максимальный подъем на 6-10 день; нормализация – к 20 дню. Степень ретикулоцитоза пропорциональна степени анемии
- **Нормализация костномозгового кроветворения** – к 4 дню терапии
- **Нормализация картины периферической крови** – начиная с 7-10 дня, полное восстановление через 4-6 недель
- **Уменьшение неврологической симптоматики** – начиная с 3 дня; полное восстановление через несколько месяцев.

- **Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия** – на стадии поддерживающей терапии – 1 раз в месяц на протяжении первых 6 месяцев наблюдения; затем – 1 р/3 мес; после окончания терапии – 1 раз в 6 мес. Общий срок наблюдения при приобретенных формах не менее 2 лет.

При невозможности полностью устранить причину дефицита витамина В<sub>12</sub>, показано постоянное диспансерное наблюдение – 1 раз в 3 мес.

- **Фолиеводефицитная анемия** – после завершения курса терапии (при устранении причин развития дефицита фолиевой кислоты) – 1 раз в 3 мес в течение 1 года.

При невозможности полностью устранить причину дефицита, показано постоянное диспансерное наблюдение – 1 раз в 3 мес.

## Лабораторные исследования

- ✓ *Общий клинический анализ крови (с обязательным определением эритроцитарных индексов, количества ретикулоцитов и морфологической характеристикой клеток крови) проводится перед каждым осмотром гематолога.*

# Гемолитические анемии у детей

**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*

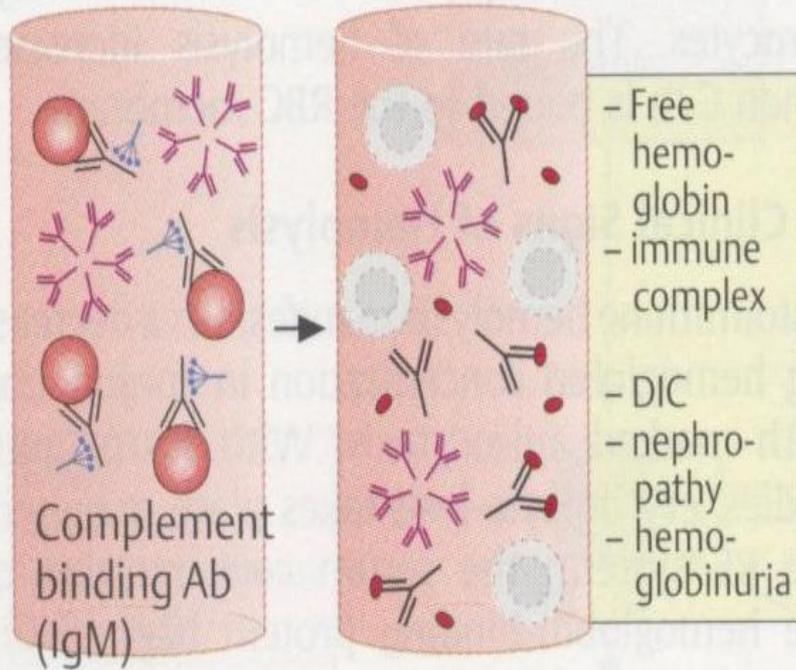
## Течение гемолиза

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

## Тяжесть гемолиза

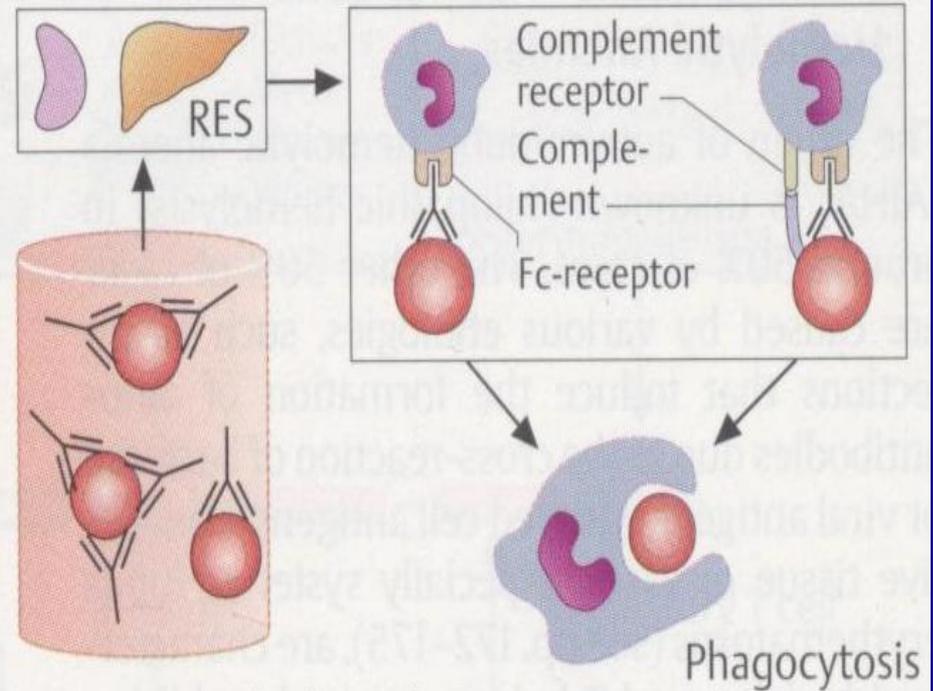
- *компенсированный*
- *легкий*
- *умеренный*
- *тяжелый*

# Внутрисосудистый гемолиз



1. Intravascular hemolysis

# Внутриклеточный гемолиз



2. Extravascular hemolysis

# **Гемолитические анемии**

## **◆ Наследственные**

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

## **◆ Приобретенные**

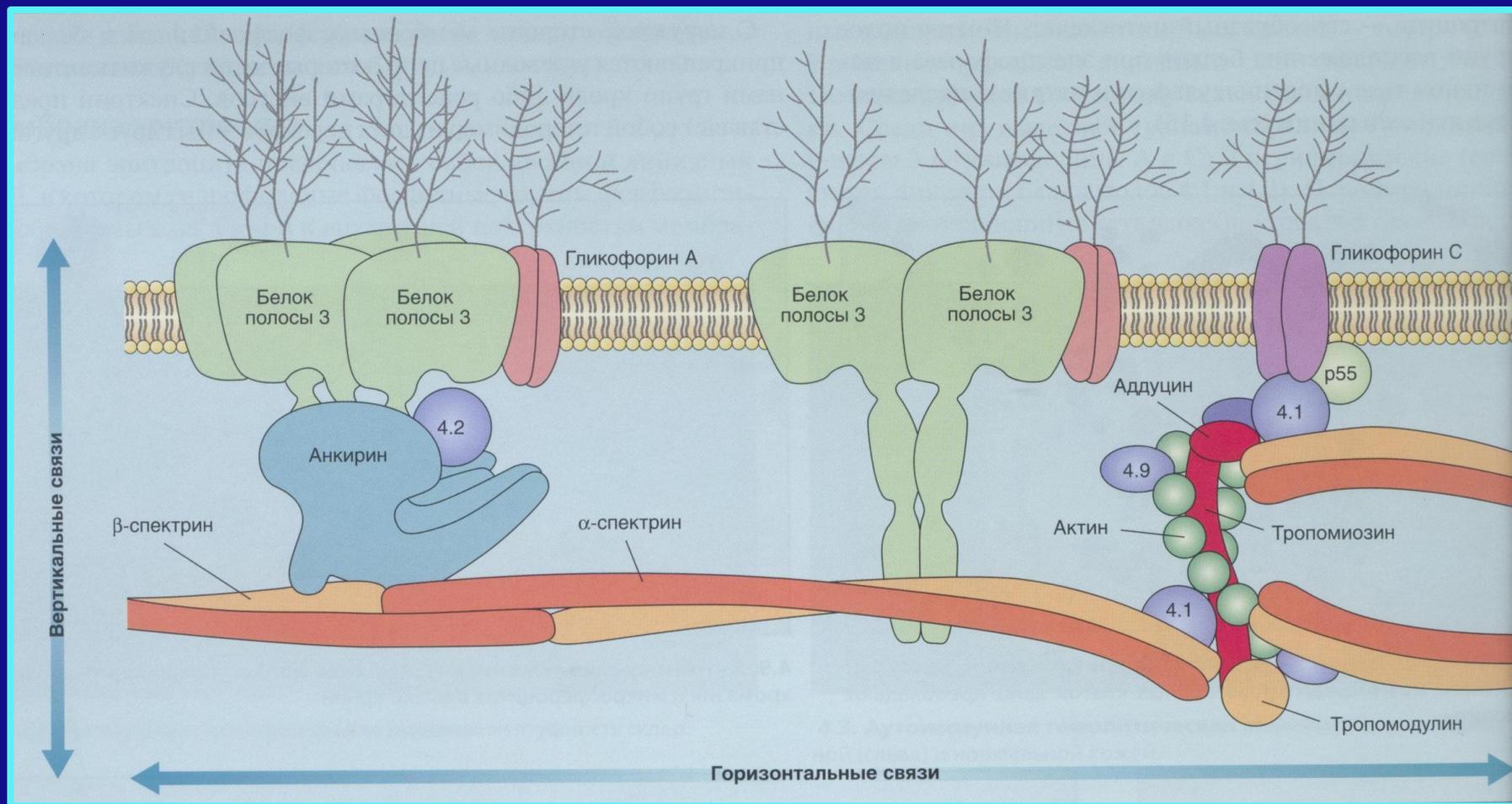
- *Иммунные*
- *Механические*
- *Токсические, лекарственные*
- *Пароксизмальная ночная гемоглобинурия*
- *Дефицит витамина E*
- *Разрушение эритроцитов паразитами (малярия)*

# 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



Уменьшение соотношения  
поверхности клетки к ее  
объему (потеря  
поверхности)

Ускорение входа и выхода  
натрия из клетки с ее  
дегидратацией



Изменение  
формы  
эритроцитов  
(сфероциты)

Снижение  
деформируемости  
клетки

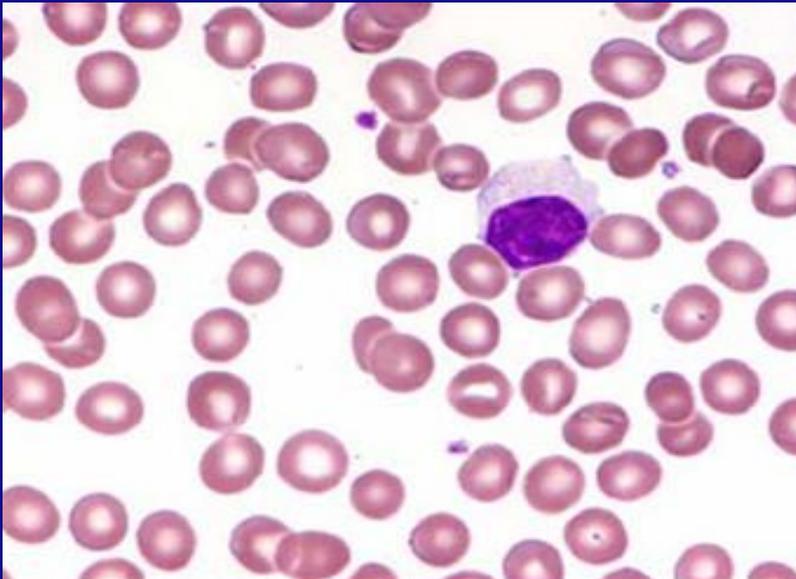
Быстрая утилизация  
АТФ с усилением  
процесса гликолиза



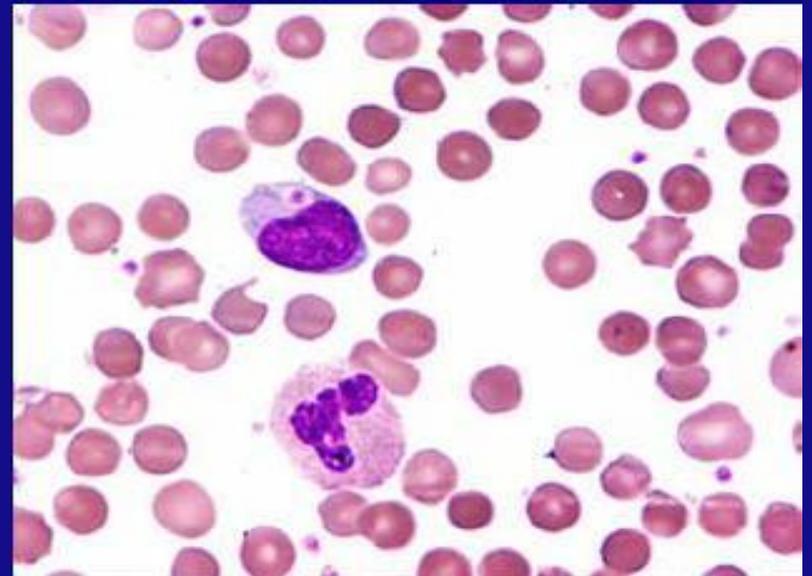
**секвестрация эритроцитов в системе  
макрофагов селезенки**

# Наследственный сфероцитоз

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



Нормальные эритроциты

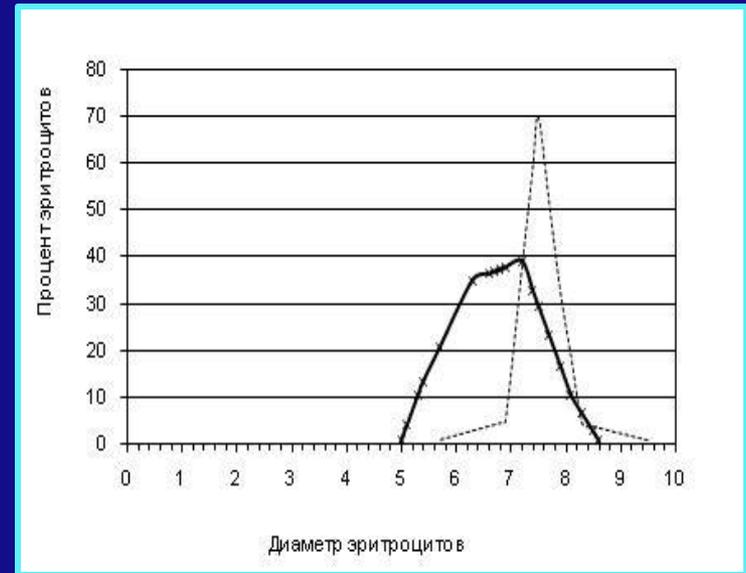


Сфероцитоз

# Наследственный сфероцитоз

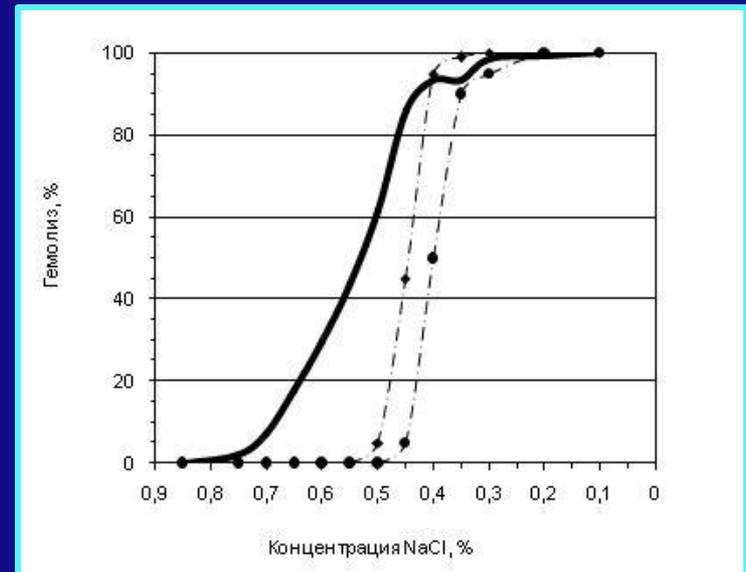
Уменьшение  
среднего диаметра  
эритроцитов –

*сдвиг кривой Прайс-  
Джонса влево*



Снижение  
осмотической  
резистентности  
эритроцитов (ОРЭ) –

*сдвиг кривой влево*



## 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

## Диагностика:

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

## Лечение:

### • Бессимптомные формы

- ✓ Лечение 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

## 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

Как альтернатива спленэктомии у детей до 5 лет используется **рентгенэндоваскулярная окклюзия сосудов селезенки**

# 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 переменное

- ~ 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, ПАСК  
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, тельца Гейнца
- ✓ 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



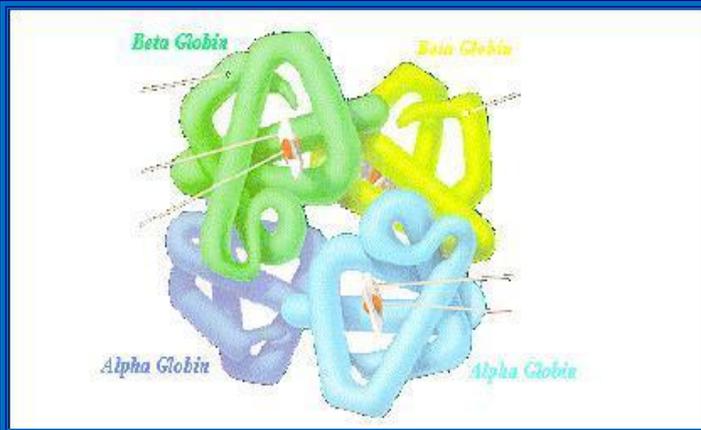
талассемии



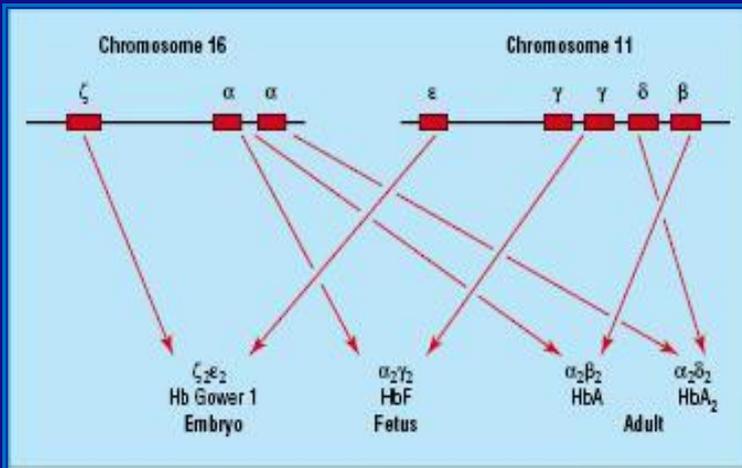
по современной  
классификации  
относятся к анемиям с  
нарушением созревания

Талассемия -  
не гемолитическая анемия, а болезнь костного мозга!

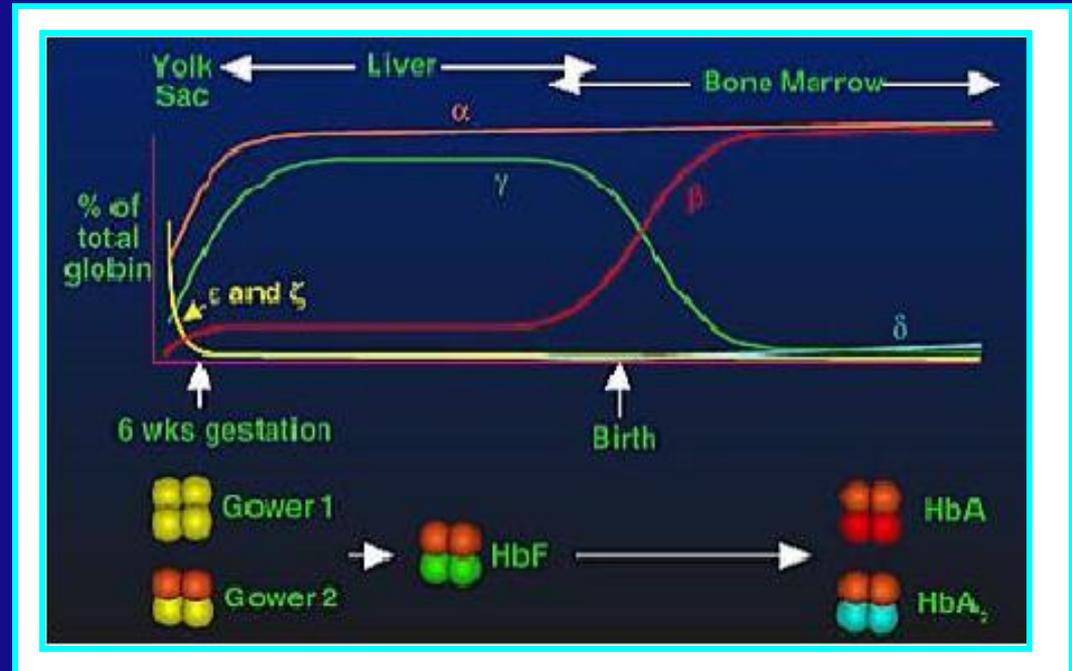
# Молекула гемоглобина



# Гены, контролирующие синтез глобинов



# Синтез глобиновых цепей в процессе развития

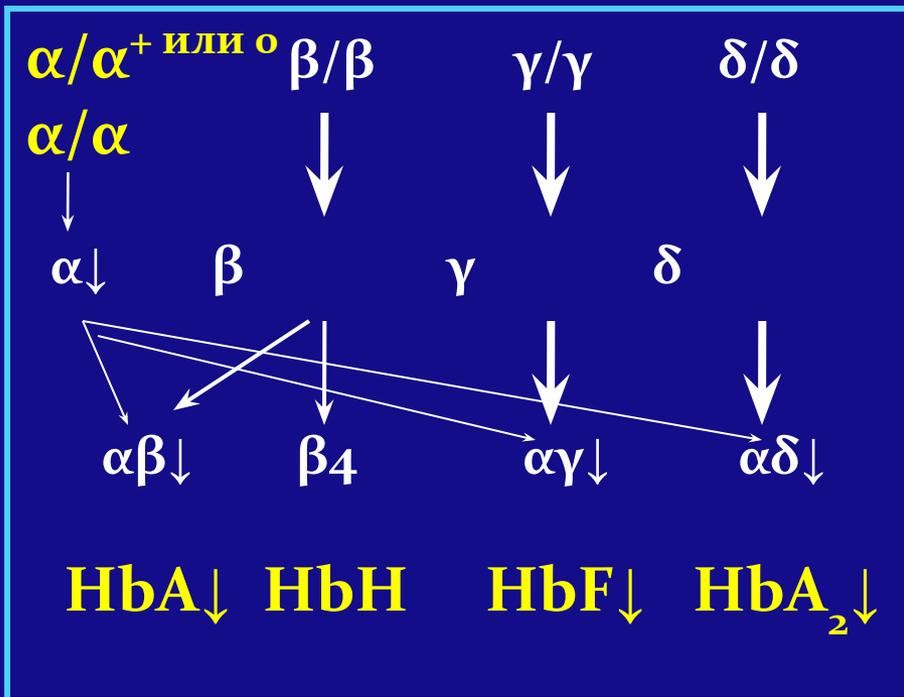


В норме у ребенка старше 1 года:

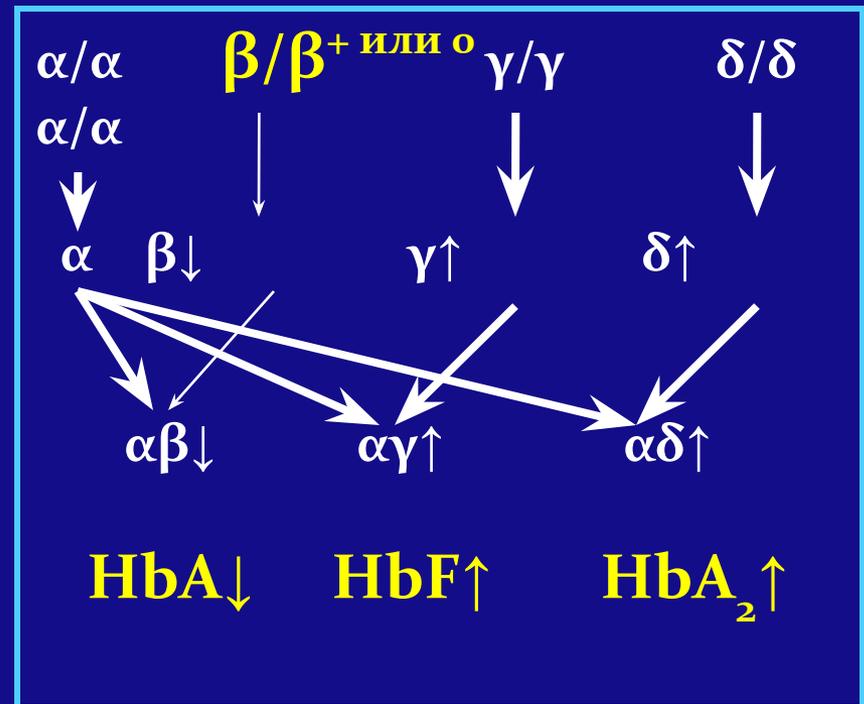
- HbA** ( $\alpha_2\beta_2$ ) – 96,5 - 98%
- HbA2** ( $\alpha_2\delta_2$ ) – 2 - 3,5%
- HbF** ( $\alpha_2\gamma_2$ ) – <1%

**Талассемии** - группа генетически обусловленных заболеваний, связанных с уменьшением или отсутствием синтеза одной или нескольких глобиновых цепей

### α-талассемия



### β-талассемия



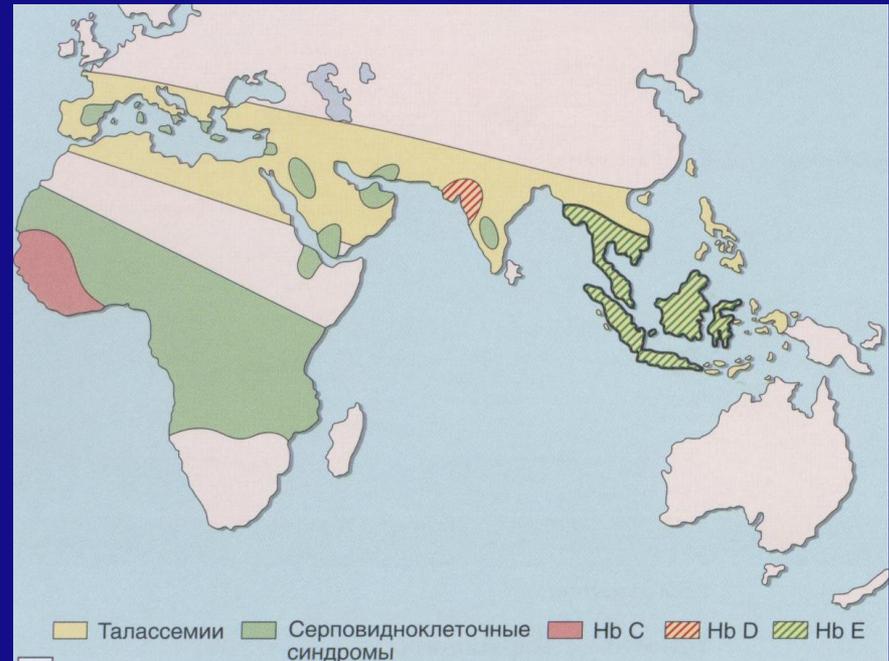
# β-талассемия

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



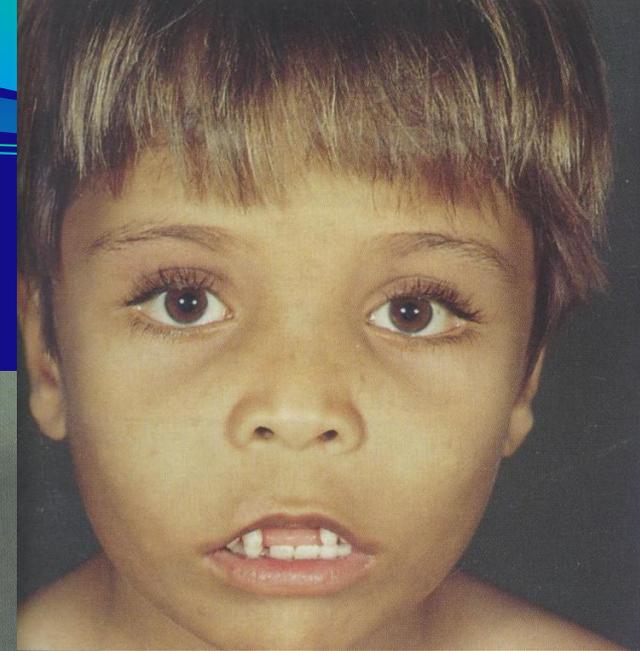
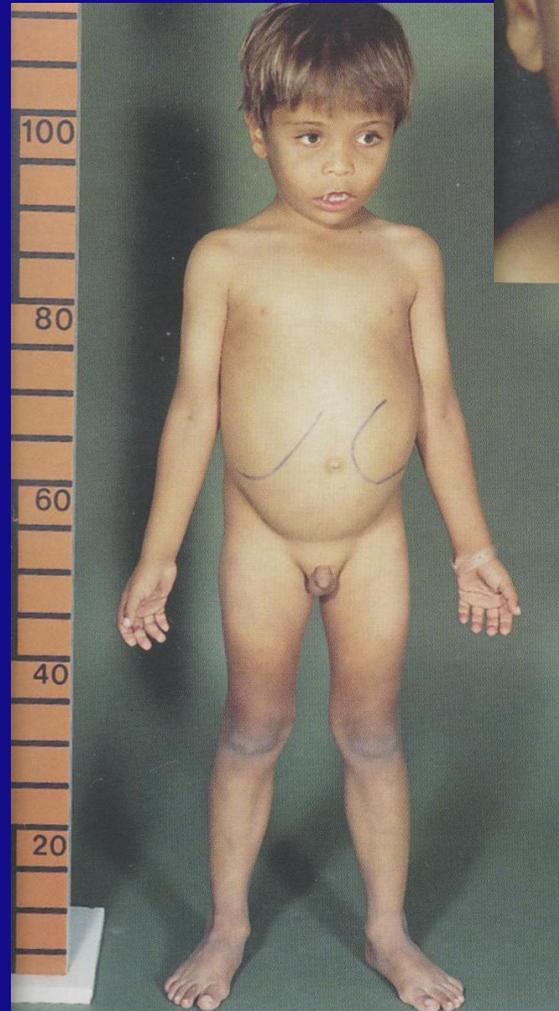
# β-талассемия



# 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

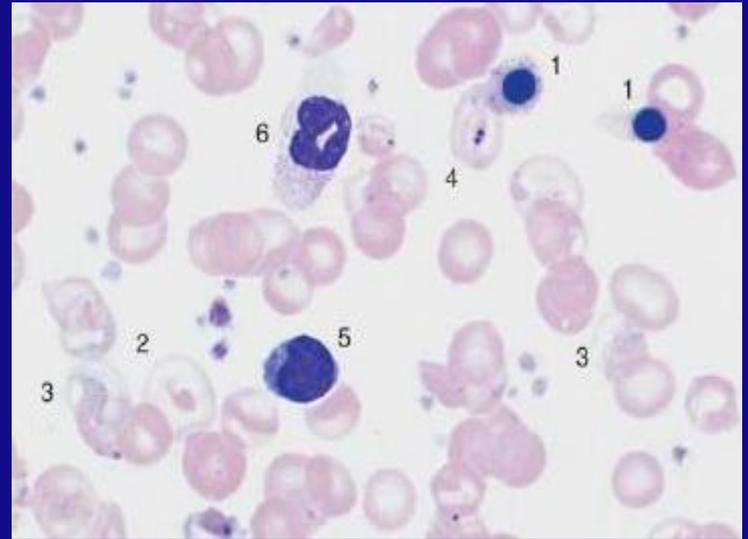


- ✓ Задержка роста и полового развития
- ✓ Монголоидное лицо, формирование бугров черепа

# β-талассемия

## Лабораторно:

- ✓ Микроцитарная гипохромная анемия
- ✓ Эритроцитоз, незначительный ретикулоцитоз, нормобласты в периферической крови
- ✓ Мишеневидные клетки
- ✓ **Повышение HbA<sub>2</sub> и HbF**
- ✓ Увеличение осмотической резистентности эритроцитов
- ✓ Обмен Fe – увеличение сывороточного Fe, снижение ОЖСС, повышение НТЖ, увеличение ферритина



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

# $\beta$ -талассемия

- **Малая форма**

*Может быть бессимптомной, уровень Hb в норме, небольшая иктеричность склер, гипохромия и макроцитоз 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
- 

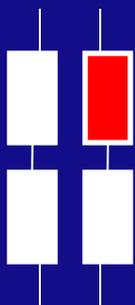
### Малая форма

- Динамическое наблюдение
- Фолиевая кислота

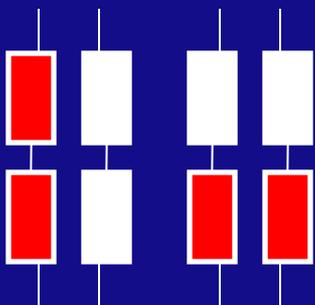
# α-талассемия



норма

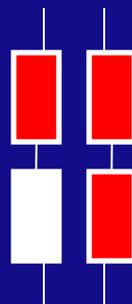
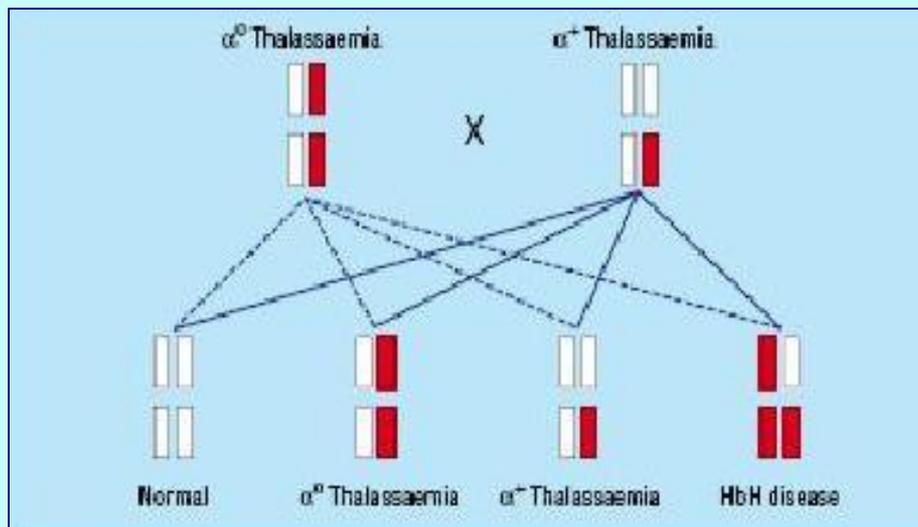


α<sup>+</sup>-талассемия  
(немое  
носительство)

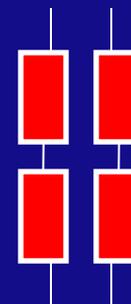


α<sup>0</sup>-талассемия  
(минимальные  
проявления)

## Наследование:



Гемоглинопатия  
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.



# **α-талассемия**

## **Терапия:**

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

# Качественные гемоглинопатии

Аномалии первичной структуры молекулы гемоглобина

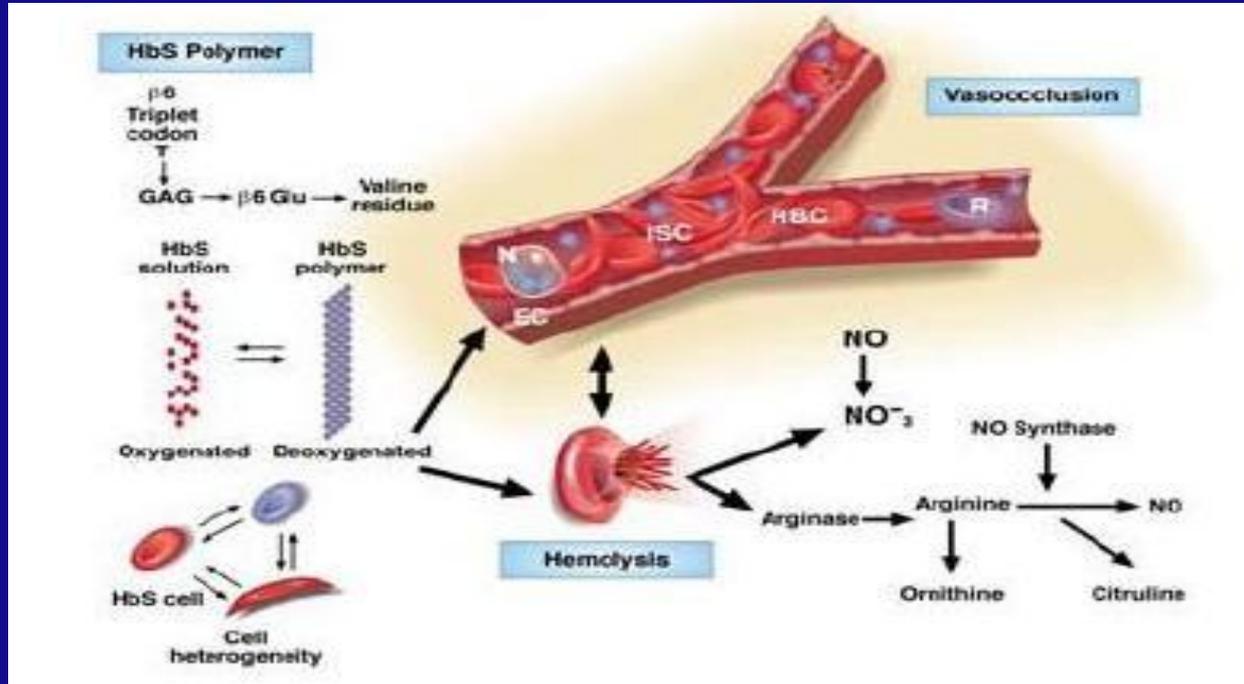
Замена аминокислот в  $\alpha$  или  $\beta$ -цепи глобина



Образование гемоглобина с новыми свойствами

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

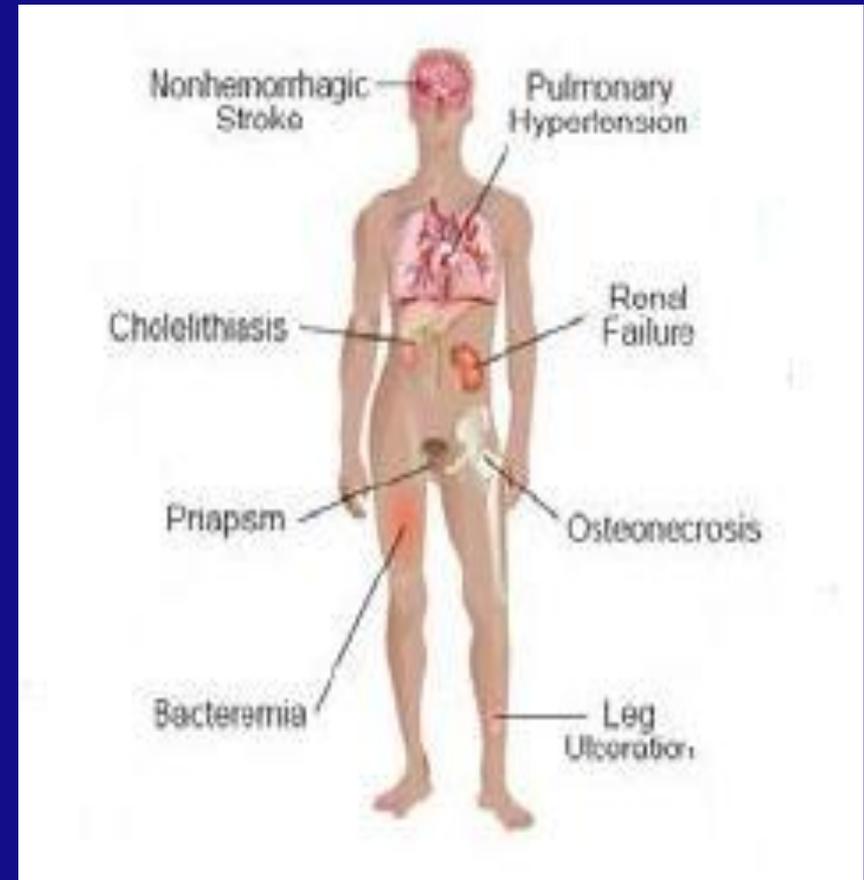
## ТОЧЕЧНАЯ МУТАЦИЯ В 6 КОДОНЕ $\beta$ -ГЛОБИНОВОГО ГЕНА (ЗАМЕНА ВАЛИНА НА ГЛЮТАМИНОВУЮ КИСЛОТУ)



- ✓ 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 слипаются, 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 (болевогой) криз** - самое частое проявление

- *Дактилит (синдром рук-ног)*
- *Костные*
- *Абдоминальные (опоясывающий синдром)*
- *Легочный (острый грудной синдром)*
- *Приапизм*
- *Почечные (гематурия)*
- *ЦНС кризисы*



✓ **Секвестрационные кризисы**

✓ **Гемолитические кризисы**

✓ **Апластические кризисы**

✓ **Мегалобластоидные кризисы**

✓ **Холестаза, некроз печени**

## Диагностика

### ✓ ОАК

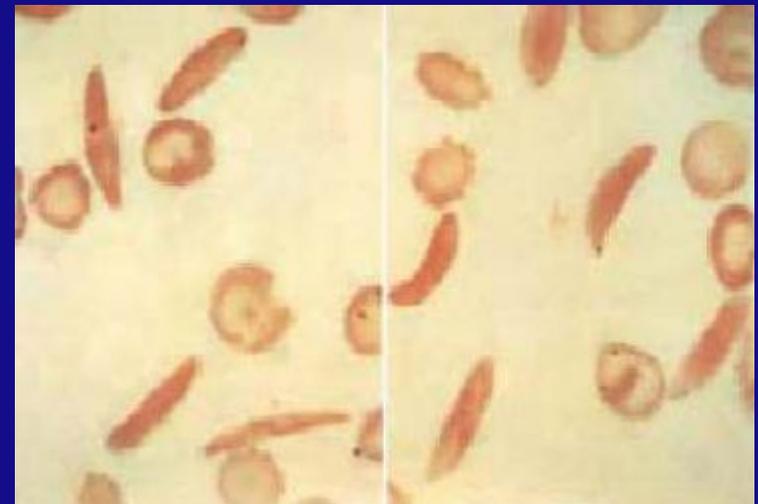
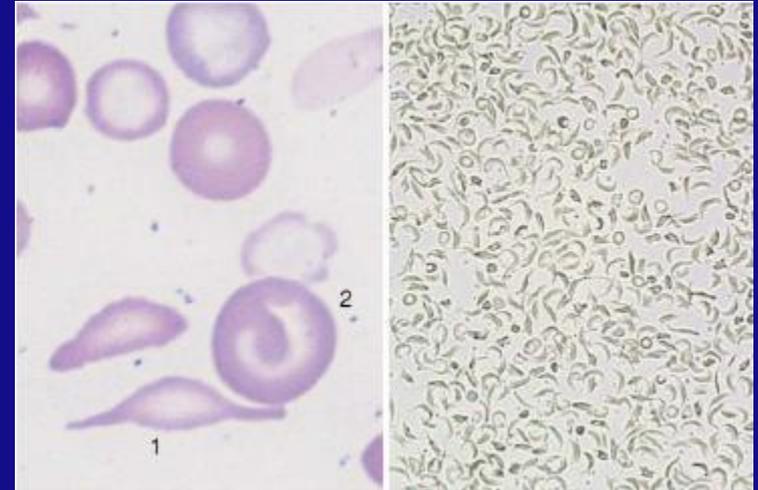
- Нормоцитарная анемия
- Ретикулоцитоз
- Серповидные клетки (при уровне  $HbS > 60\%$ )
- В период криза – увеличение лейкоцитов, СОЭ

✓ **Проба на серповидность** – положительная

✓ **Проба на растворимость** – 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
- ✓ **Вакцинация** – функциональная аспления
- ✓ **Холецистэктомия** – по показаниям
- ✓ **Трансплантация костного мозга**

# Аномальные нестабильные гемоглобины

**группа наследственных несфероцитарных ГА, обусловленных наличием структурно аномального варианта гемоглобина**

~ 200 вариантов Нв, связанных с нестабильностью

Наследование аутосомно доминантное,  $\sim \frac{1}{3}$  – спонтанные мутации

Чаще  $\beta$ -цепь; описаны для  $\alpha$ - и  $\gamma$ -цепи

**Эритроциты содержат преципитаты Нв, не способны изменять форму, легко разрушаются в костном мозге и селезенке и частично в сосудах**

## Клиническая картина

вариабельность по тяжести и характеру течения

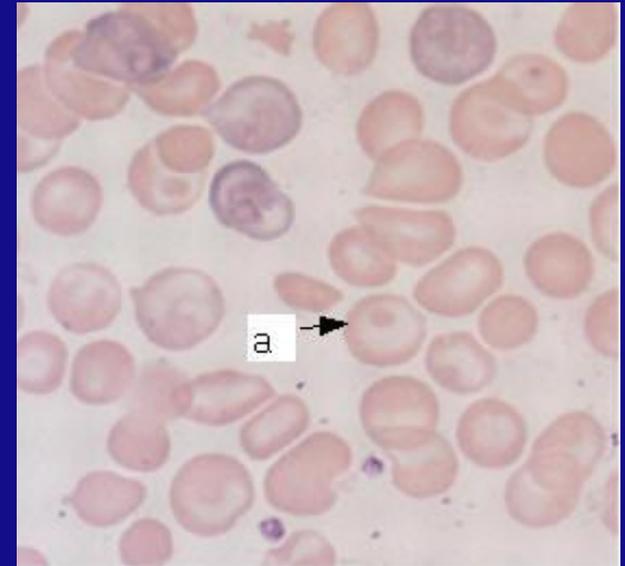
- Обычно презентация после 6 мес, с гемолитического криза
- Признаки гемолитической анемии; часто провоцируется инфекцией и приемом лекарств, хроническое течение редко

### ОСОБЕННОСТИ:

- Может быть гипохромия эритроцитов (выпадение Hb в осадок);
- Ретикулоцитоз не всегда соответствует тяжести гемолиза (если + нарушенное сродство к O<sub>2</sub>)
- Наличие темной мочи (экскреция дипирролов, образующихся из свободного гема или телец Гейнца)
- Может быть цианотичный оттенок кожи (если + нарушенное сродство к O<sub>2</sub> или наличие метгемоглобина)
- как правило, нет эффекта от спленэктомии

## Диагностика

- ✓ **ОАК** – Нь и RBC нормальные или снижены, MCV как правило норма; MCH обычно снижено. Тельца Гейнца появляются после спленэктомии
- ✓ **Электрофорез гемоглобина** – может определяться как дополнительная фракция
- ✓ **Проба на нестабильность** – положительная
- ✓ **Молекулярно-генетические исследования** – определение мутации, аминокислотной замены



## Терапия

- ✓ Преимущественно консервативное: симптоматическая и заместительная терапия по показаниям
- ✓ Фолиевая кислота

**Спленэктомия как правило неэффективна, сопряжена с риском развития эритроцитоза и тромбозов**

# **Приобретенные гемолитические анемии**

# Иммунные гемолитические анемии

## Изоиммунные

- ✓ гемолитическая болезнь новорожденных
- ✓ трансфузия несовместимых по группе и/или Rh-фактору компонентов крови

## Трансиммунные

- ✓ проникновение в кровь плода антител из организма матери, страдающей АИГА

## Гетероиммунные

- ✓ антитела к чужеродному антигену на поверхности эритроцитов (лекарства, вирусы и т.д.)

## Аутоиммунные

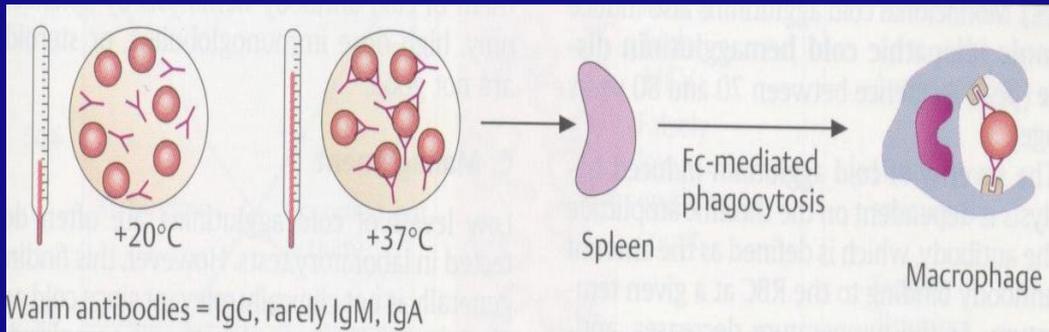
- ✓ с неполными тепловыми агглютинами
- ✓ с полными холодowymi агглютинами
- ✓ пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (АИГА с двухфазными гемолизинами)
- ✓ с тепловыми гемолизинами

# Иммунные гемолитические анемии

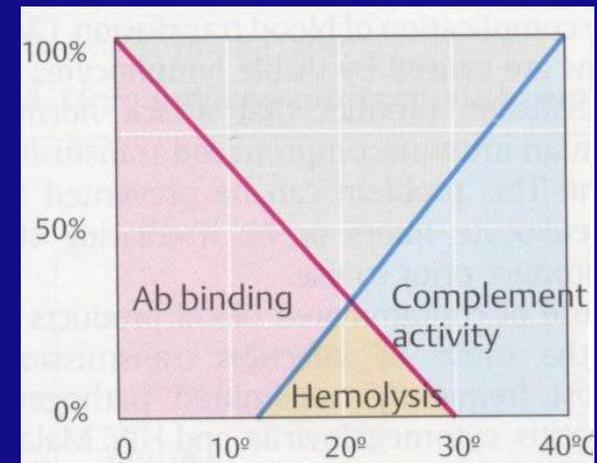
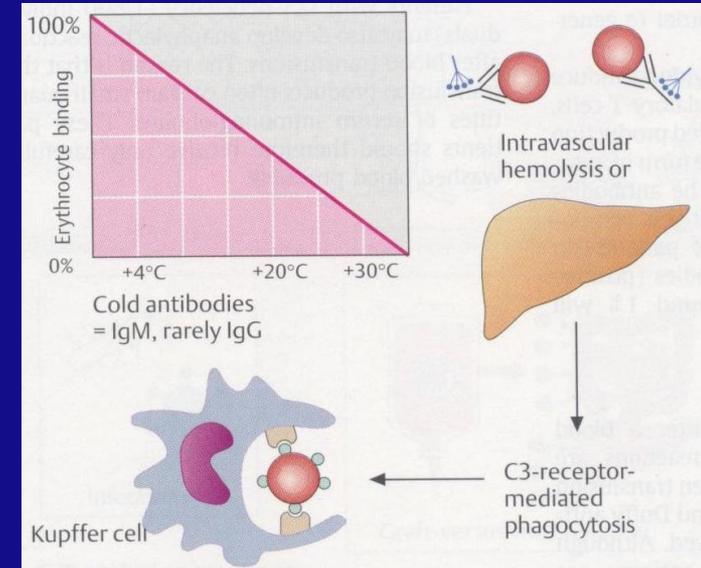
## Антитела

**Тепловые**  
Связывают эритроциты при  $T \geq 36^\circ\text{C}$

**Холодовые**  
Связывают эритроциты при  $T \leq 26^\circ\text{C}$



**Двухфазные**  
Связывают эритроциты в холоде, а вызывают гемолиз – в тепле



# Иммунные гемолитические анемии

## Антитела

### Агглютинины

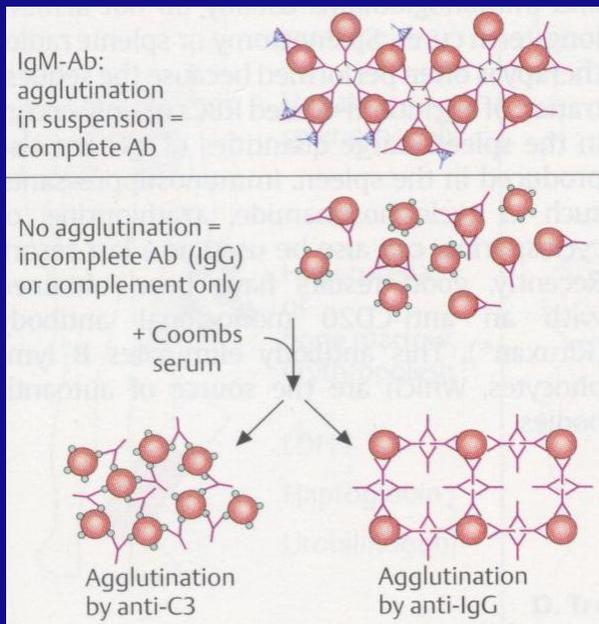
Только  
агглютинация  
эритроцитов

### Гемолизины

Активация  
комплемента и лизис  
эритроцитов

**полные**

**неполные**



# Иммунные гемолитические анемии

**эритроциты + антитела**



*Клиренс системой  
фагоцитирующих  
макрофагов  
селезенки*

*Активация  
комплемента и лизис  
эритроцитов*



**Внутриклеточный  
гемолиз**

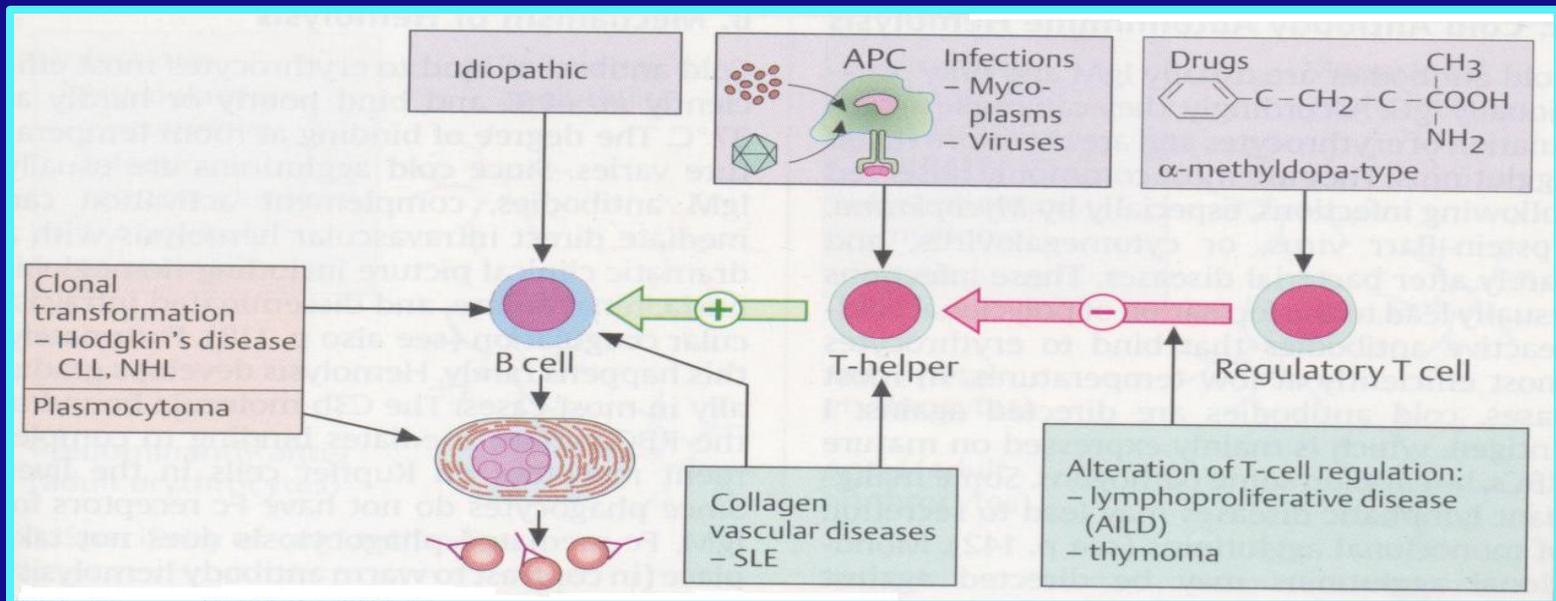
**Внутрисосудистый  
гемолиз**

# Иммунные гемолитические анемии

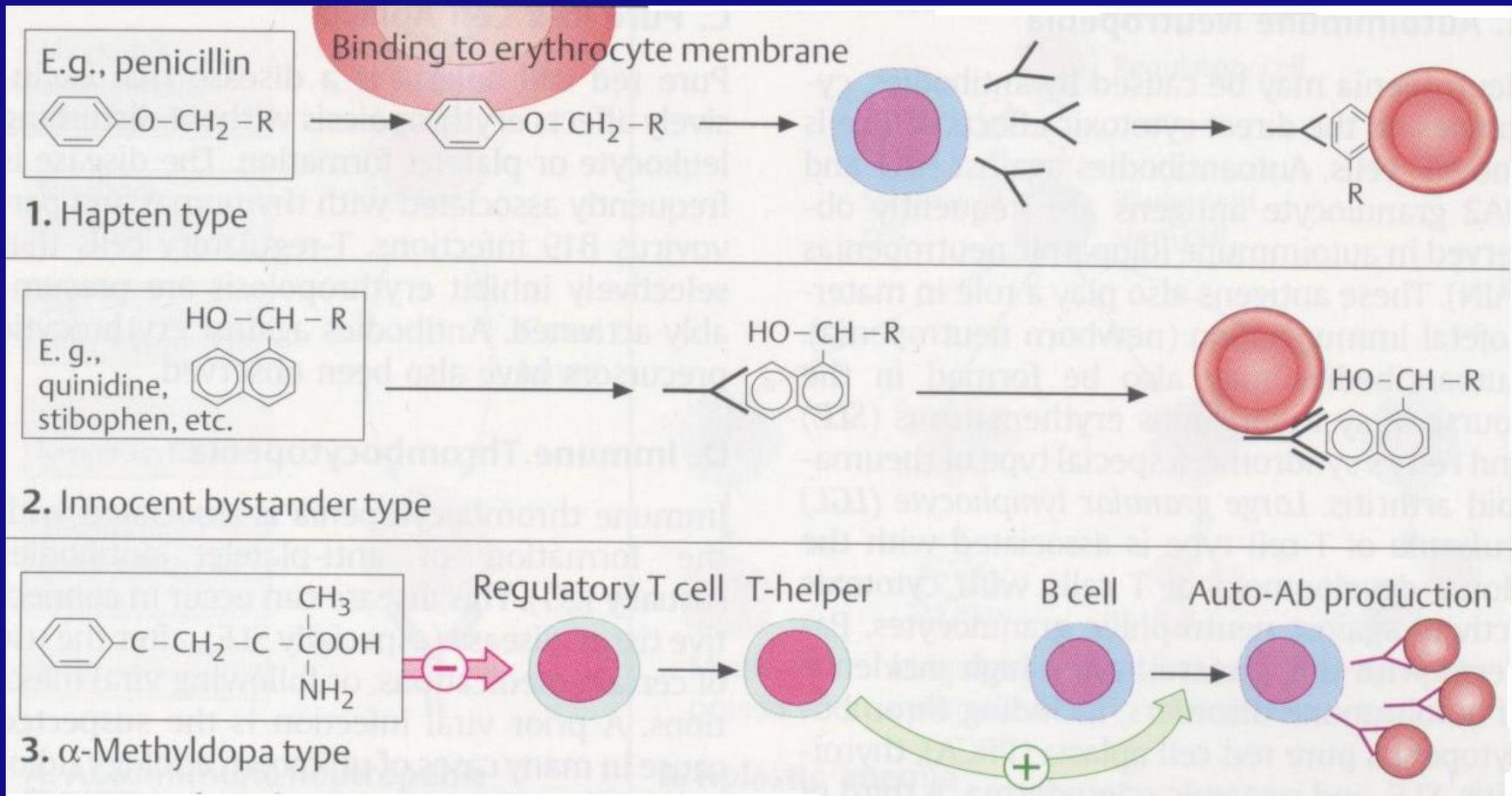
## □ Идиопатические

## □ Вторичные

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



## Возможные механизмы лекарственно-индуцированного гемолиза



## Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА)

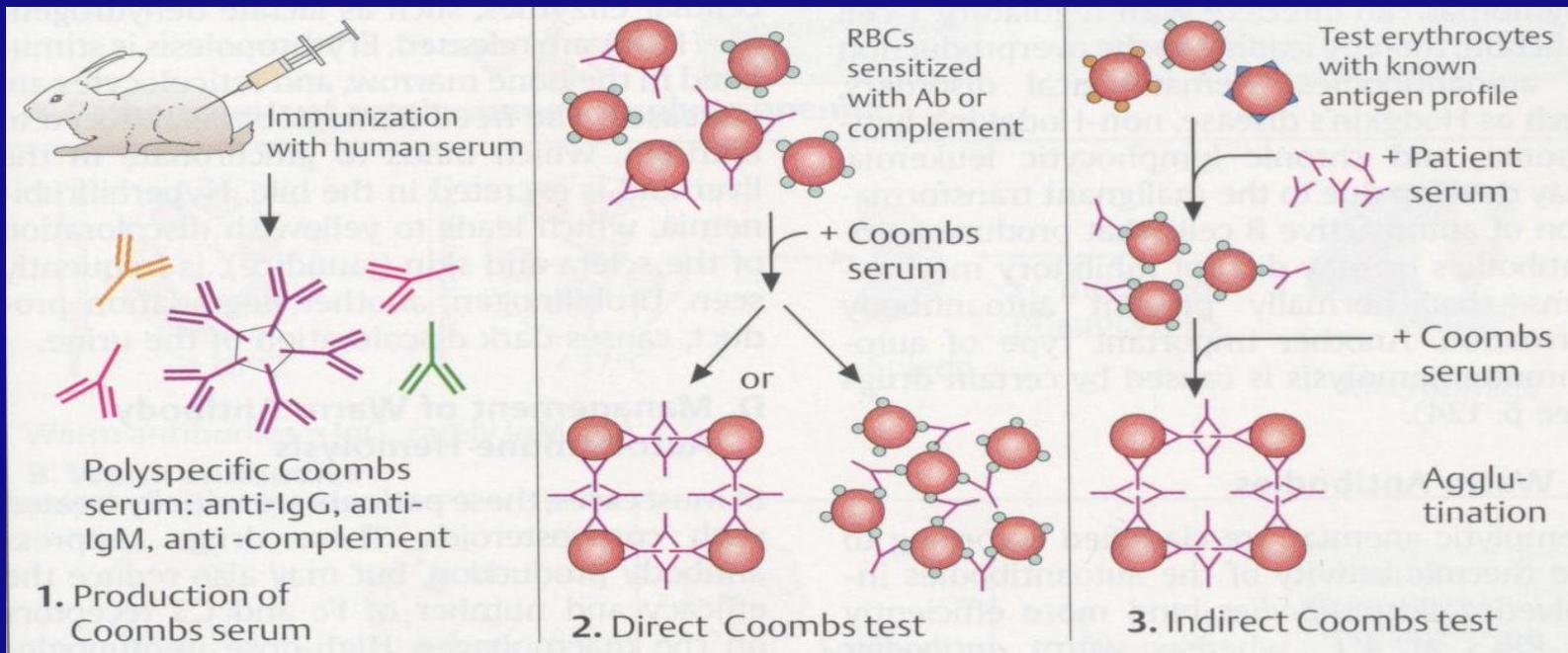
иммуноопосредованная деструкция эритроцитов в результате продукции аутоантител против антигенов мембраны .

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

# Иммунные гемолитические анемии

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

- ✓ *Использование в реакции Кумбса антител против IgG, IgM и C3d позволяет определить изотип антител и фиксацию компонента*



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

## АИГА с неполными тепловыми агглютинами

- *самая частая форма у взрослых и детей*
- *чаще всего идиопатическая; вторичная при иммунодефицитах и СКВ*
- *IgG антитела; не способны связывать комплемент; часто против комплекса Rh-антигенов*
- *гемолиз обычно внутриклеточный, иногда при тяжелых кризах + внутрисосудистый*

## АИГА с неполными тепловыми агглютинами

- **Анемия, ретикулоцитоз** (в первые дни – снижение ретикулоцитов из-за быстрого клиренса ретикулоцитов антителами и запаздывания гиперплазии)
- **Гипербилирубинемия** (в основном, непрямого. Повышение прямого билирубина характерно для массивного гемолиза и синдрома сгущения желчи. У маленьких из-за относительного преобладания массы функциональной печеночной паренхимы над массой циркулирующих эритроцитов повышения билирубина может не быть даже при выраженном гемолизе)
- **Спленомегалия**
- **Боли в животе и пояснице** (при внутрисосудистом гемолизе)

# Иммунные гемолитические анемии

## АИГА с неполными тепловыми агглютинами

- **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)

## АИГА с полными холодовыми агглютинаинами (холодовая агглютининовая болезнь)

- у детей редко; часто связана с вирусной инфекцией (гепатит, инфекционный мононуклеоз, паротит и др.)
- в большинстве случаев антитела направлены против углеводных детерминант комплекса I/i поверхности эритроцитов
- яркий внутрисосудистый гемолиз является редкостью, а клиренс «сенсibilизированных» эритроцитов опосредуется через C3d рецепторы макрофагов печени и, в меньшей степени, селезенки
- провокацией гемолитического криза часто служит переохлаждение . Непереносимость холода – белеют кончики пальцев, дистальный цианоз, холодовая крапивница, боли в конечностях, синдром Рейно и др.
- часто подострый характер гемолиза
- проба Кумбса при этой форме негативна в реакции с анти-IgG, но положительна в реакции с анти-C3d. Типична яркая спонтанная агглютинация эритроцитов на стекле.

# Иммунные гемолитические анемии

## АИГА с полными холодовыми агглютинаинами (холодовая агглютининовая болезнь)

- **Глюкокортикоиды, циклофосфан, интерферон-α** используются, но недостаточно эффективны
- **Дезагреганты и средства, улучшающие микроциркуляцию**
- **Мабтера** (моноклональные антитела к антигену CD20; экспериментальная терапия); **азатиоприн и др.**
- **Заместительная терапия** (в тяжелых случаях, по жизненным показаниям, лейкофилтрация эр.массы)
- **Спленэктомия** – неэффективна

## Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

- антитела класса IgG, связывающиеся с эритроцитами при низкой температуре и активирующими комплемент при температуре тела
- У детей ПХГ чаще всего опосредована антителами анти-R-специфичности
- острейший внутрисосудистый гемолиз с острой гемоглобинурией и поражением почек вплоть до ОПН
- боли в животе, лихорадка, бледность с отхождением мочи цвета «вишневого сиропа». При стоянии мочи на воздухе образуются черные хлопья.
- Нередко развивается тромбоцитопения потребления
- проба Кумбса при этой форме негативна в реакции с анти-IgG, но положительна в реакции с анти-C3d. Типична яркая спонтанная агглютинация эритроцитов на стекле.

## Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

- **Глюкокортикоиды** - не эффективны
- **Инфузионная терапия** во время криза
- **Не допускать переохлаждения**
- **Заместительная терапия** (эр. масса должна быть обязательно подогрета до 37°C)
- **Самоограничивающийся синдром**  
(самостоятельно разрешается в течение нескольких недель/нескольких месяцев)

# Механические гемолитические анемии

Приобретенные внутрисосудистые  
гемолитические анемии вследствие  
травматической фрагментации эритроцитов

- ✓ *Тромботические микроангиопатические гемолитические анемии (ТМАГА)*
  - *ДВС*
  - *Гемолитико-уремический синдром (ГУС) – синдром Гассера*
  - *Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – синдром Мошковица*
- ✓ *Повреждение клапанов сердца и крупных сосудов*
- ✓ *Маршевая гемоглобинурия и анемия спортсменов*

# Тромботические микроангиопатические гемолитические анемии (ТМАГА)

## Причины фрагментации эритроцитов:

- Альтерационные изменения сосудов
- Наличие тромбов
- Образование фибриновых нитей, «разрезающих» эритроциты

## Клиника:

- Часто гемолиз на фоне основного заболевания или развития ДВС
- Анемия, желтуха, геморрагический синдром
- Морфология эритроцитов: анизоцитоз, пойкилоцитоз, шизоциты, микросфероциты, шиповидные, шлемовидные клетки
- Прямая проба Кумбса отрицательная
- Нарушения гемостаза, характерные для ДВС

# Гемолитико-уремический синдром

Описан в 1949 году Гассером в виде сочетания:

- ▣ Гемолитическая анемия
  - ▣ Тромбоцитопения
  - ▣ Острая почечная недостаточность
- 
- Заболеваемость 0,2-3,4 на 100000 детей в год
  - Заболевание зафиксировано во всех странах мира
  - Описаны вспышки ГУС
  - Описаны семейные случаи

# Гемолитико-уремический синдром

- В 1983 г. выделен веротоксин *Escherichii Coli O157:H7* (Vero cytotoxin E coli — VTEC), как причина развития ГУС.
- Распространенность VTEC-инфекции 12,1 на 100000 людей в год.
- На 14 - 19 случаев VTEC-инфекции развивается 1 случай ГУС.
- Преобладают дети моложе 5 лет.
- Заболеваемость наиболее высока в летний период (до 80% случаев).
- Удаётся выявить общие продукты питания (говядина, соки, гамбургеры).

## Полиэтиологическое заболевание

### Микробы:

*Shigella dysenteria*

*Salmonella typhi*

*Campylobacter jejuni*

*Streptococcus pneumoniae*

Пневмококк

Клостридии

### Вирусы:

*Coxsackiae*

*Influenzae*

*Epstein-Barr*

Аденовирусы

Энтеровирусы

# Гемолитико-уремический синдром



## Патоморфология

Уровень поражения: от острого гломерулонефрита до некроза коркового вещества.

Гистологическое исследование выявляет:

- Тромбоз приносящих сосудов.
- Очаги некроза.
- Кровоизлияния.
- Некрозы стенки капилляров.
- Дистрофические изменения эндотелия.



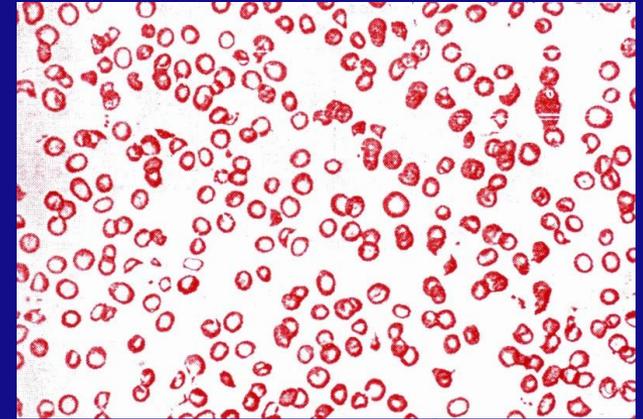
## Клиника

- ✓ Лихорадка.
- ✓ Неиммунная гемолитическая анемия (механическая).
- ✓ Неиммунная тромбоцитопеническая пурпура (потребления).
- ✓ Острая почечная недостаточность.
- ✓ Поражение центральной нервной системы.

# Гемолитико-уремический синдром

## Критерии лабораторной диагностики

- ✓ *Анемия, ретикулоцитоз, наличие эритроцитов измененной формы («шлемовидные»), тромбоцитопения.*
- ✓ *Повышение свободного гемоглобина в сыворотке, непрямого билирубина, ЛДГ.*
- ✓ *Появление свободного гемоглобина в моче, эритроцитов, фибриновых сгустков, лейкоцитов, цилиндров, белка.*
- ✓ *Повышение мочевины и креатинина.*
- ✓ *Изменения КЩС – ацидоз с развитием гипертензии, отеков, задержки жидкости*
- ✓ *Отрицательная проба Кумбса*
- ✓ *Изменения на энцефалограмме – угнетение потенциалов быстрой активности, нарастание медленных волн*



## Терапия

**Зависит от периода заболевания и тяжести поражения почек.**

В продромальном периоде проводят:

- ✓ регидрационную терапию,
- ✓ коррекцию водно-электролитного обмена.

В периоде разгара болезни проводят:

- ✓ инфузионную терапию, форсированный диурез.
- ✓ гемодиализ, перитонеальный диализ.

В периоде выздоровления проводят:

- ✓ динамическое наблюдение (педиатр, нефролог).

## Исходы

- ✓ *Выздоровление.*
- ✓ *Резидуальные ренальные симптомы с нормальной функцией почек.*
- ✓ *Умеренная недостаточность функции почки.*
- ✓ *Хроническая почечная недостаточность.*
- ✓ *Терминальная стадия хронической почечной недостаточности.*

## Прогноз

- ✓ *64 - 85% детей, больных ГУС полностью выздоравливают.*
- ✓ *Смертность в острой фазе заболевания от 5 до 10%.*
- ✓ *Остаточные проявления (гипертензия, протеинурия, умеренная азотемия) сохраняются у 15% больных.*
- ✓ *Конечная стадия хронической почечной недостаточности развивается у 10% больных.*