

Анатомо- физиологические особенности системы и синдромы поражения системы крови у детей

Детские болезни. Гематология детского возраста. Лекция (5 курс)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.И.П.

Павлова

Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

2018

Актуальность



- Патология органов кроветворения у детей занимает одно из первых мест в общей детской заболеваемости (ЖДА) и второе среди причин детской смертности (острые лейкозы).

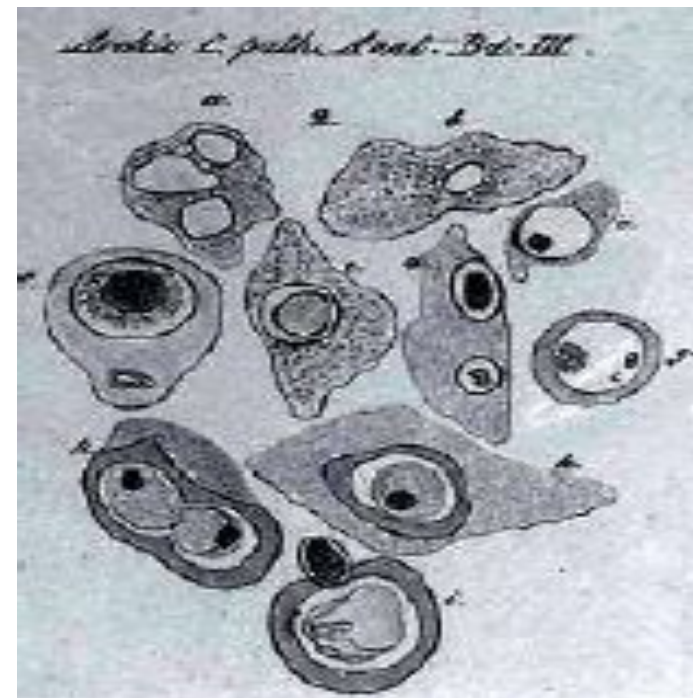


(1821-1902), немецкий ученый, один из основоположников клеточной теории, иностранный член-корреспондент Петербургской АН (1881).

Рудольф Вирхов

Клеточная патология, 1855, Wurzburg

Описание фибробласта (Fibroblasten), хондроцита (Knorpelzelle), остеоцита (Knochenzellen) как клеточных структурных компонентов соединительной ткани.





A. Maximov
(1874-1928)

Русский гистолог
В 1896 окончил Военно-медицинскую академию в Петербурге (в 1903—1922 — профессор). С 1922 жил и работал в Чикаго (США).

Александр Александрович Максимов:

Гипотеза стволовой клетки, 1910, Чикаго

- Клетки системы крови и соединительной ткани развиваются из плюрипотентного предшественника

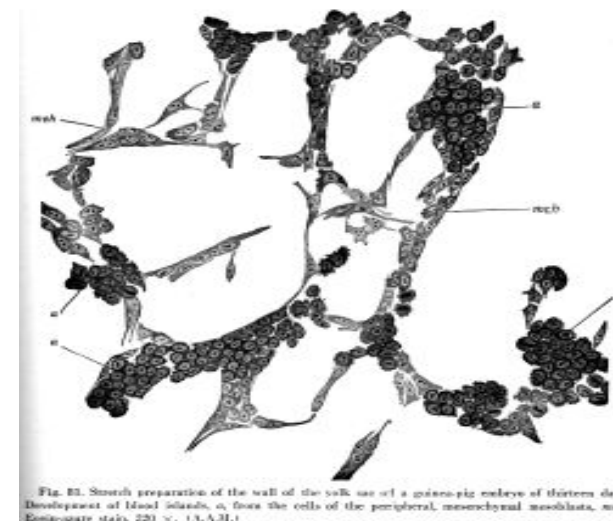
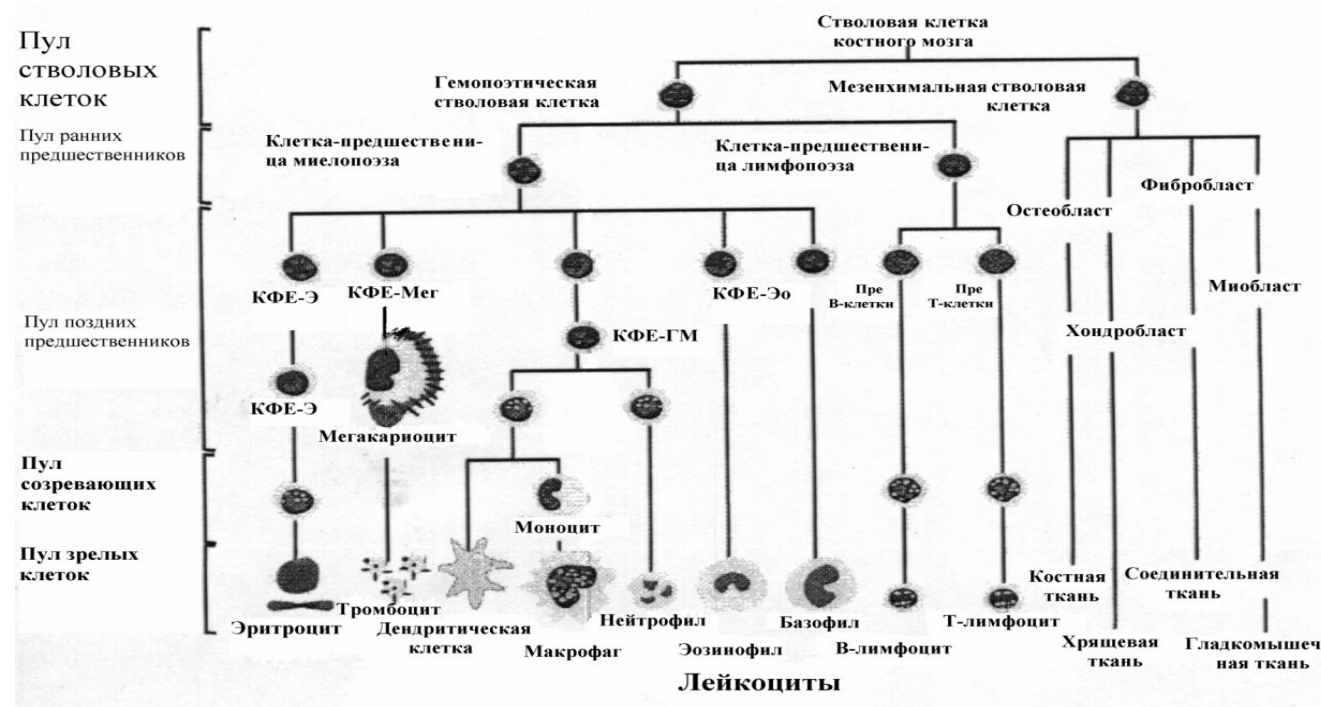
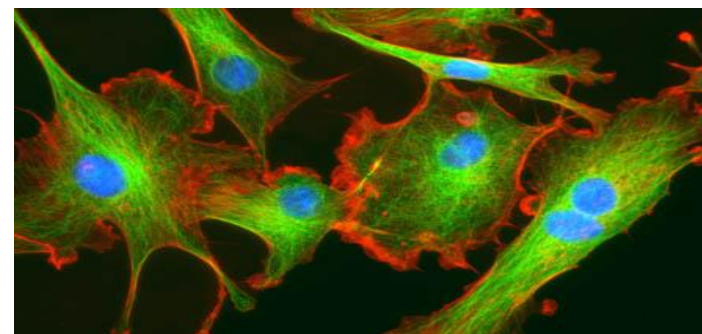
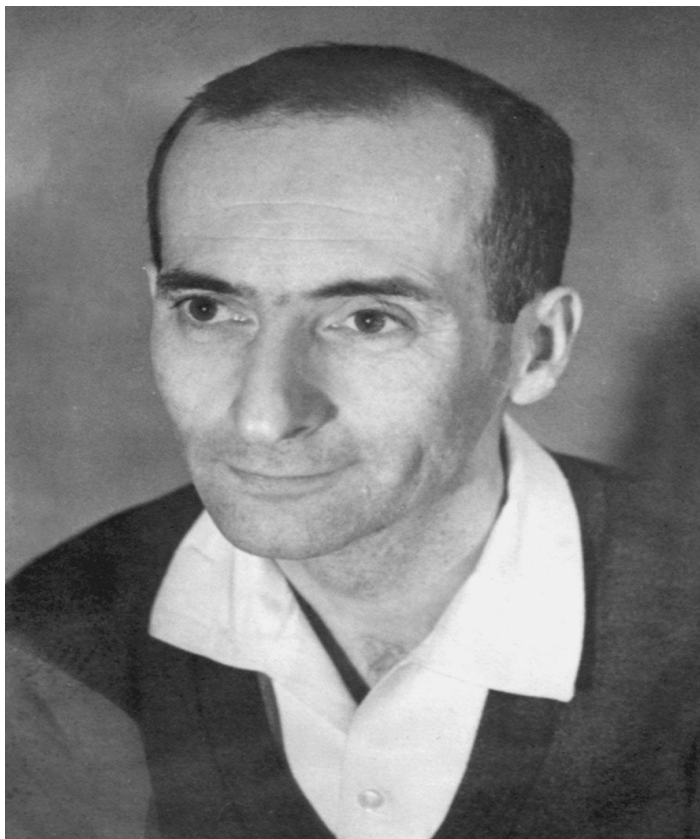


Fig. 11. Stained preparation of the wall of the yolk sac of a quince-size embryo of thirteen days. Development of blood islands, a, from the cells of the peripheral, mesenchymal mesoblasts, such. (Eosin-azure stain, 250 X, U.S.A.M.)



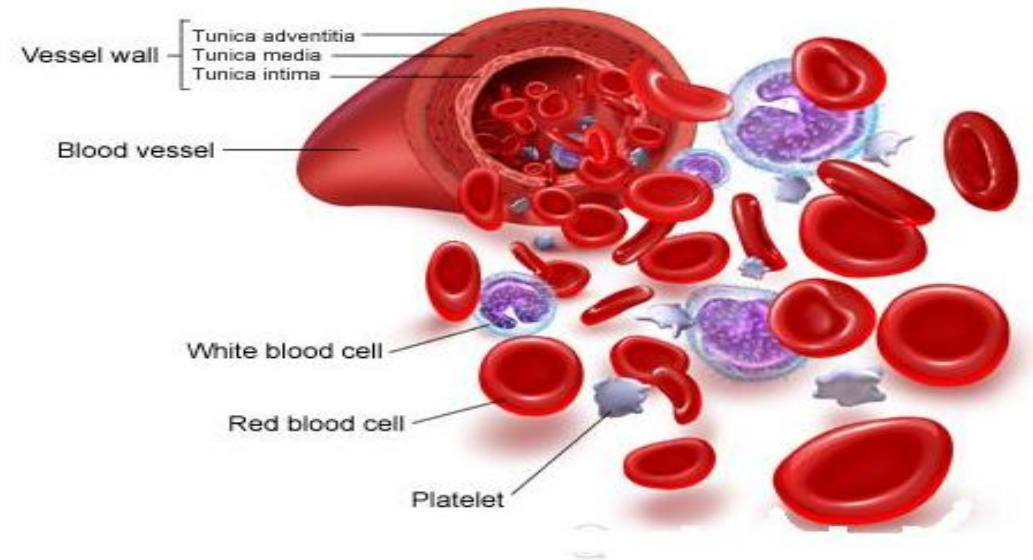
Фриденштейн Александр Яковлевич



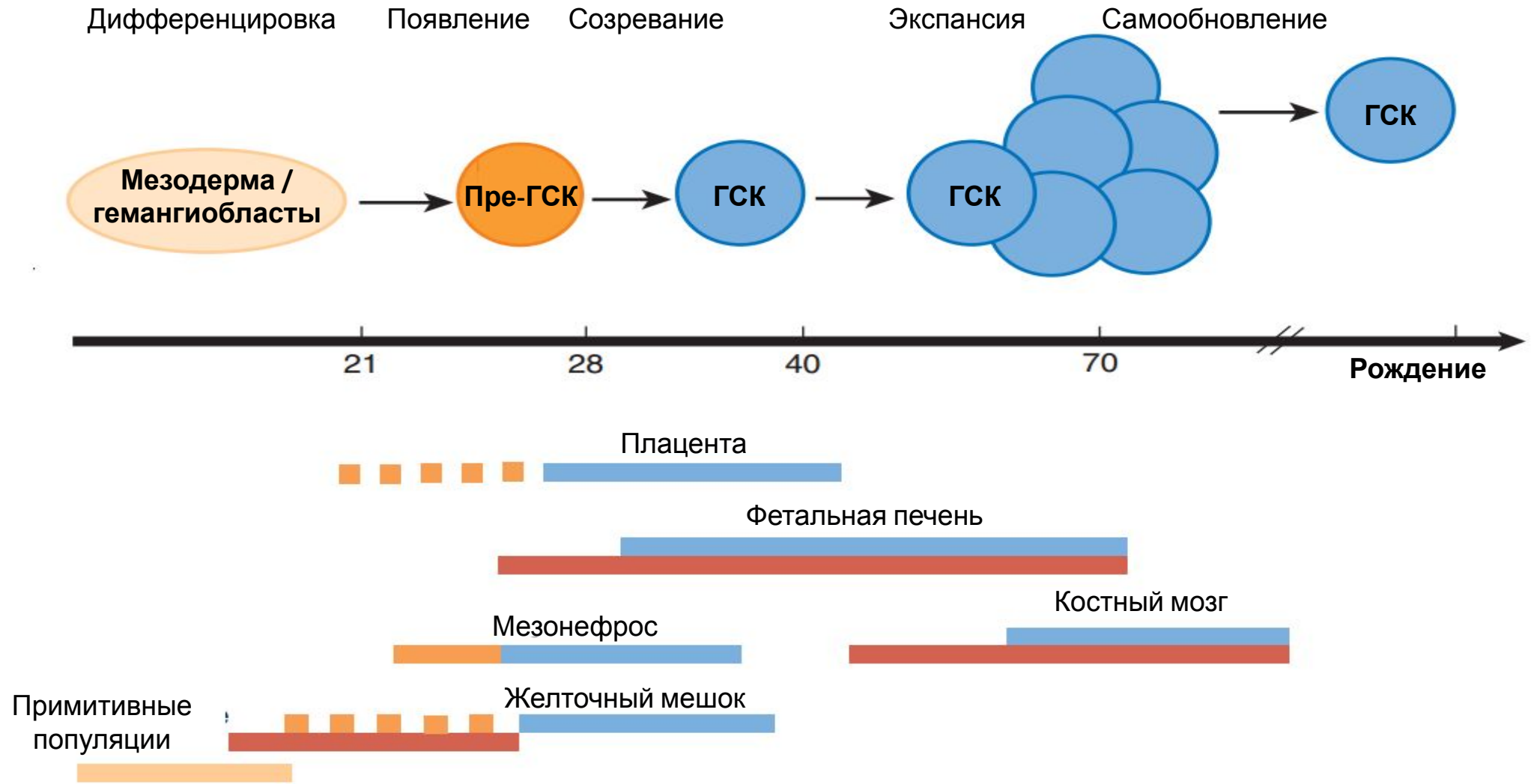
(24 июня 1924, Киев — 31 августа 1997, Москва) — ученый, гистолог, гематолог, иммунолог, член-корреспондент АМН СССР и РАМН. Впервые описал и экспериментально подтвердил существование в костном мозге и лимфоидных органах стволовых стромальных клеток, получивших в последующем международное название — мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (МСК)

Кровь

- Одна из разновидностей тканей с определенным морфологическим составом и многообразием функций
- Жидкий состав крови и ее мобильность позволяют осуществлять взаимосвязь и взаимодействие между отдельными тканями, органами и системами
- Через кровь осуществляются регуляторные процессы, направленные на поддержание постоянства внутренней среды организма

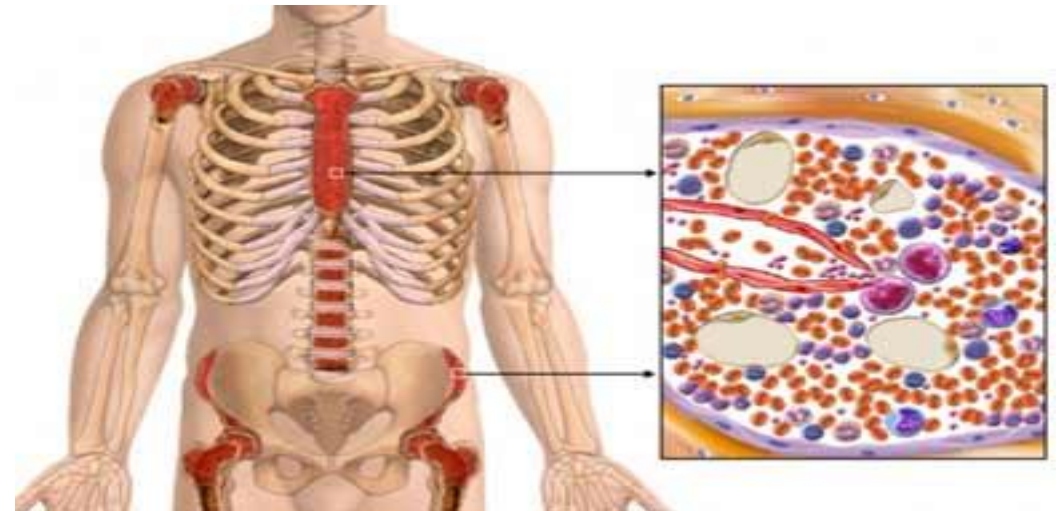
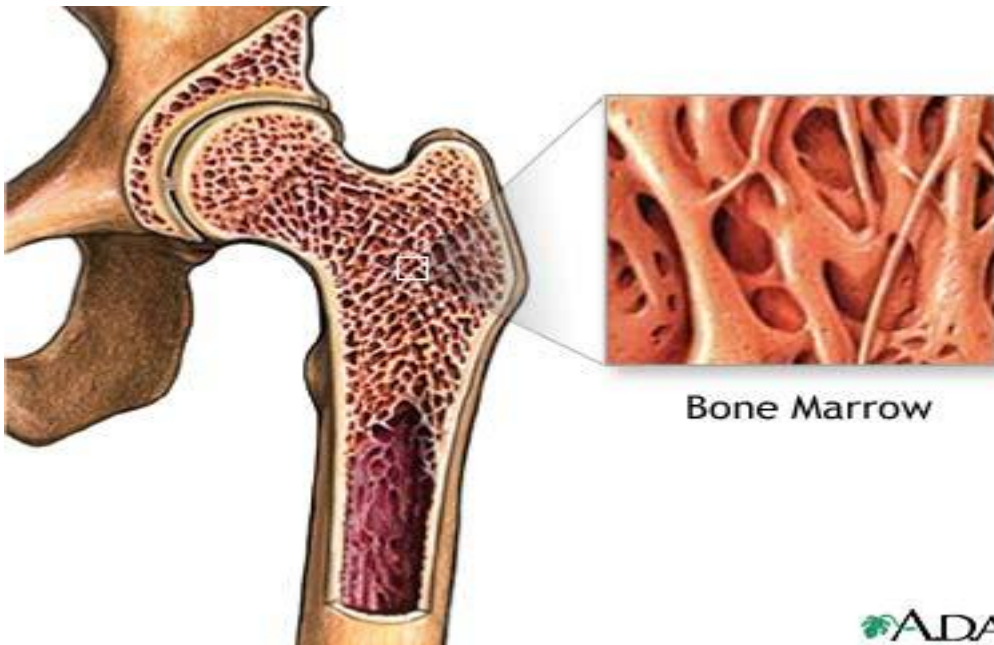


Внутриутробный гемопоэз



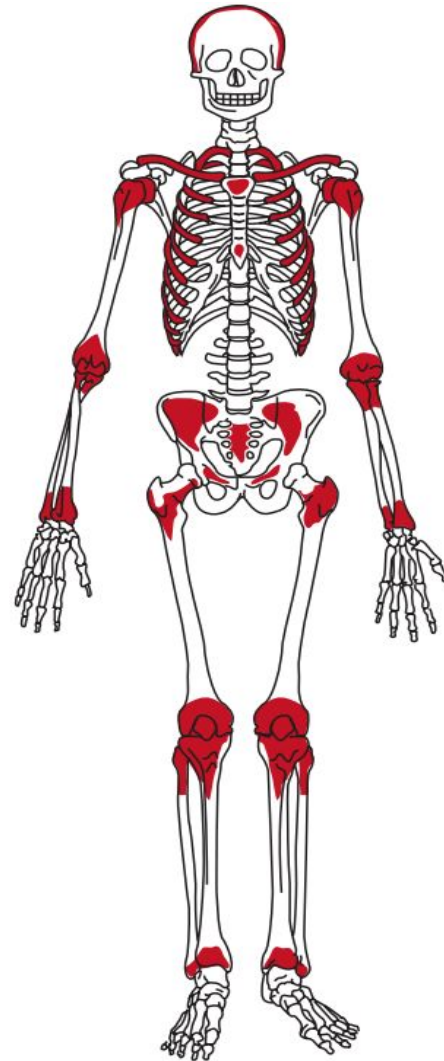
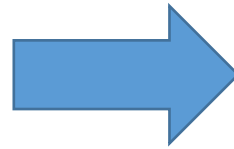
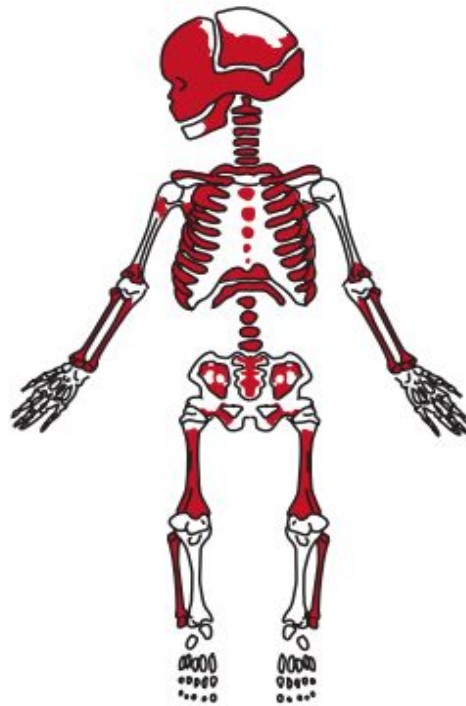
Гемопоэз после рождения

- Косный мозг-орган кроветворения
- Постепенно происходит жировое перерождение к.м. трубчатых костей и к периоду полового созревания кроветворным остается в основном КМ плоских костей, ребер и тел позвонков



Относительный объем гемопоэза

Объем компартментов
1600 мл
Активный костный мозг
1000–1400 г



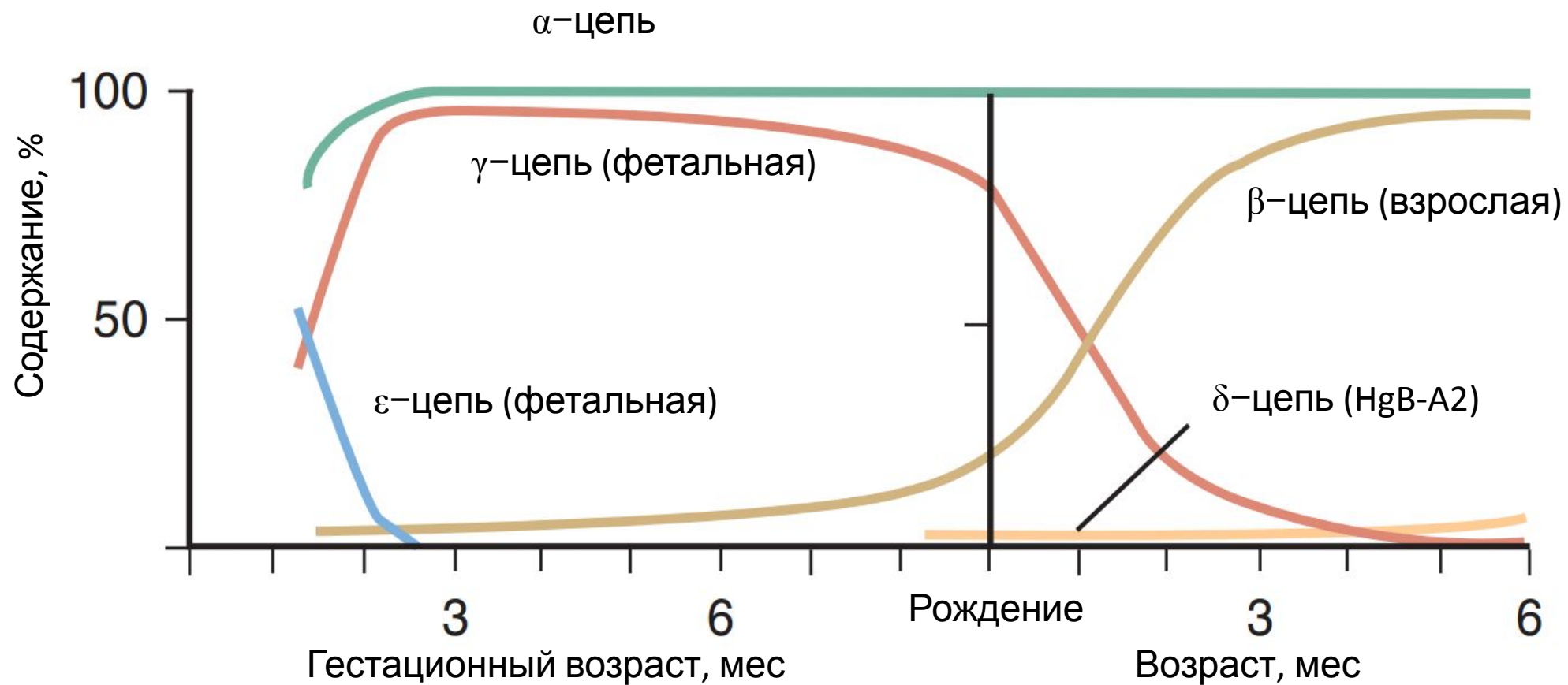
Объем компартментов
2600–4000 мл
Активный костный мозг
1200–1500 г

Эритроциты

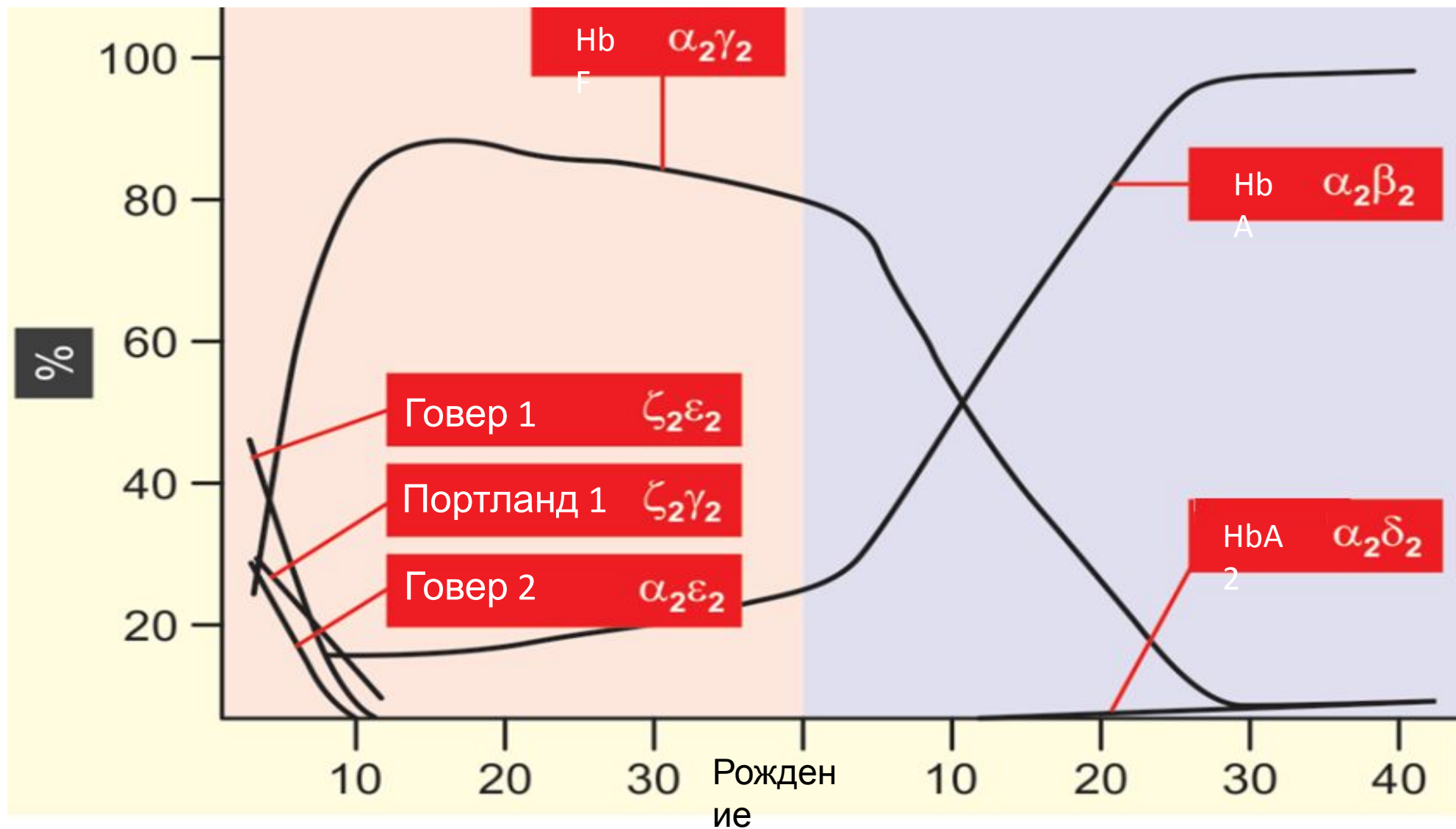
Эритроциты

- Составляют 94% от всех клеток крови.
- В КМ 6-10% -эритрон (небольшое депо!!!)
- Индуктор эритропоэза – эритропоэтин (вырабатывается в почках-90% и печени-10%), действует на КОЕ-Э и эритробласты (нормобласты).
- Продолжительность жизни 80-120 дней.
- Обладают избытком мембраны, что позволяет клетке с размером в 7 микрон проходить капилляры с диаметром 3 микрона.
- Гибель происходит вследствие потери мембраны в селезенке 99% и в кровотоке 1% (свободный гемоглобин). В селезенке созданы соответствующие условия: кислая среда и отсутствие глюкозы. Выпячивания мембраны скусываются макрофагами селезенки., постепенная потеря мембраны.
- 1-2% от эритрона – ретикулоциты (молодые эритроциты-10 дней), обладают большим сродством к кислороду, чем зрелые эритроциты.

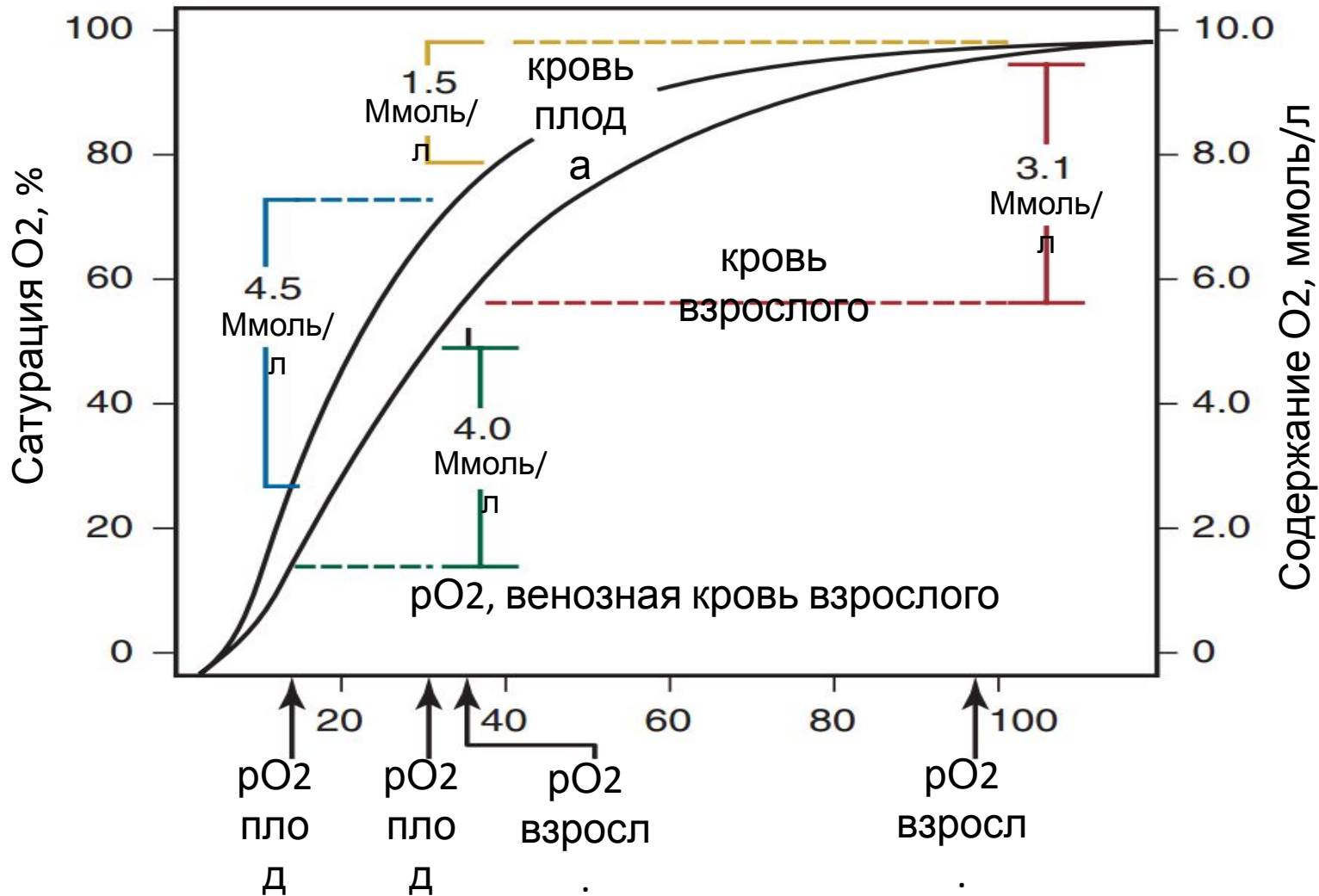
Синтез цепей гемоглобина



Смена гемоглобинов

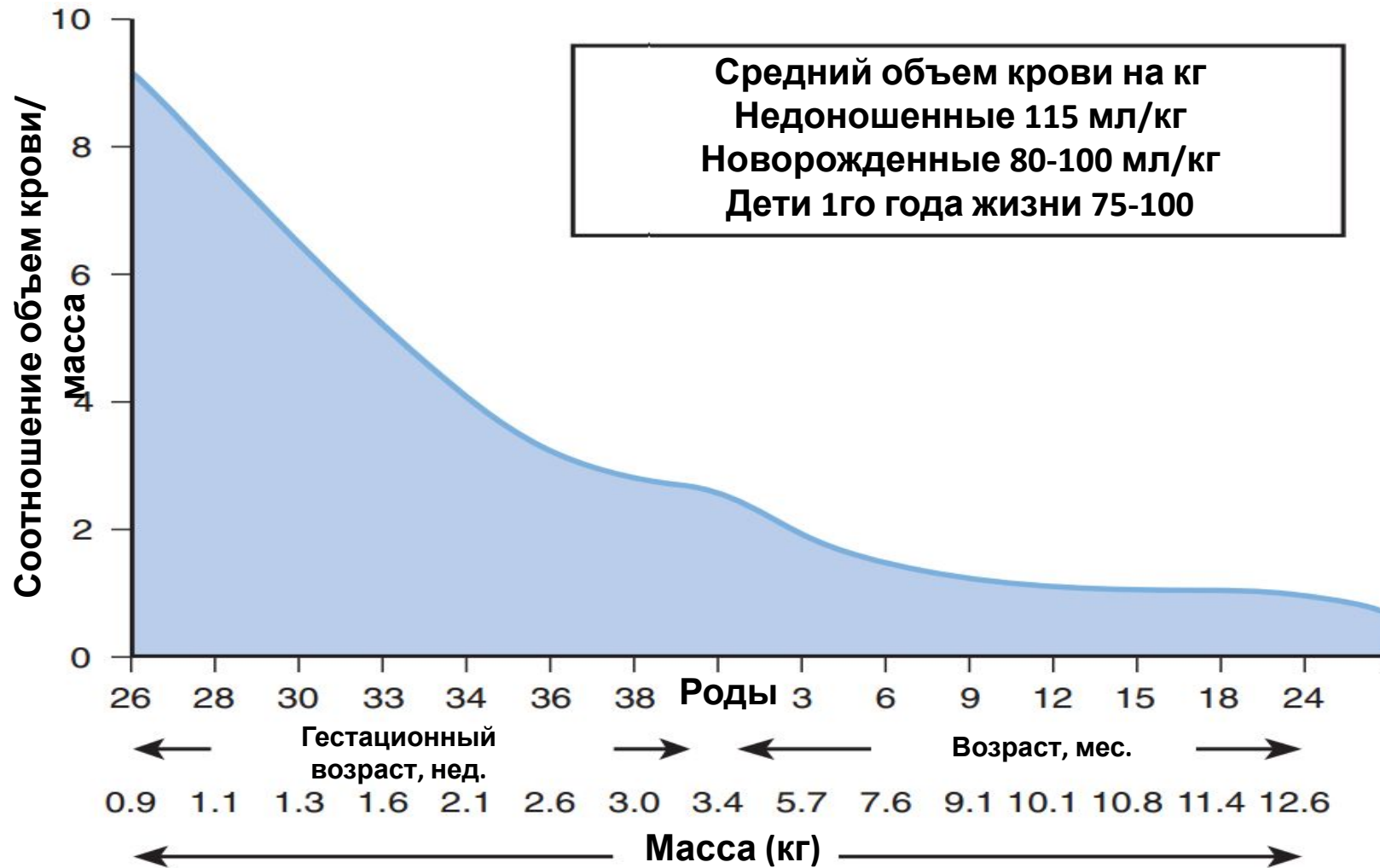


Динамика сродства к кислороду



- Доставка O₂ (A–V) в крови взрослого при обычном диапазоне артериального и венозного pO₂'s
- Доставка O₂ (A–V) в крови плода при «взрослых» значениях артериального и венозного pO₂'s
- Доставка O₂ (A–V) в крови взрослого при «внутриутробном» диапазоне pO₂'s
- Доставка O₂ (A–V) в крови плода при «внутриутробном» диапазоне pO₂'s

Объем крови на килограмм



Клинический случай

Ребенок, первый день жизни.

Анамнез: Родился на сроке в 40 недель. При рождении Апгар 7/9.

Осмотр: ЧСС 160, ЧД 45. Кожные покровы гиперемированы, незначительный цианоз в области кончиков пальцев. Единичные петехии на коже головы, грудной клетке. Дыхание жесткое, проводится одинаково над всеми отделами легких.

Лабораторные данные: WBC 21,200/ μ L (нейтрофилы 88%, лимфоциты 10%), СОЭ 22 мм/ч, Hgb 178мг/дл, Plt 300 x 10⁹, лактат 2,2 ммоль/л, альбумин 34 г/л, .

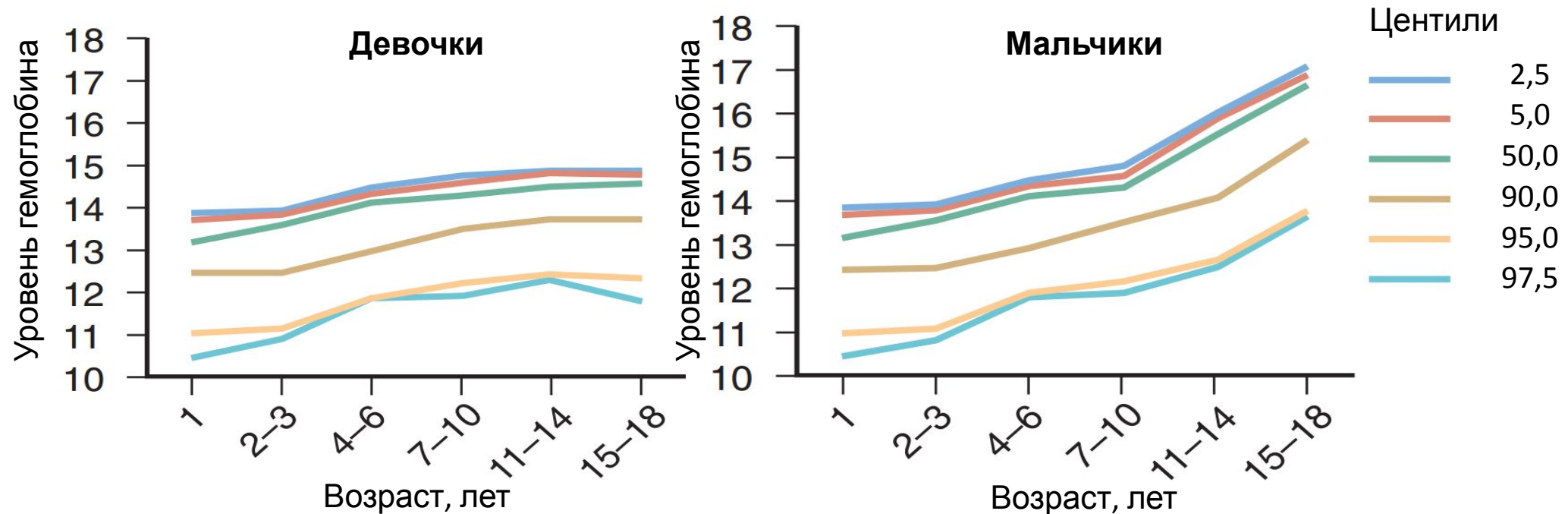
Диагноз?



Показатели красной крови у новорожденного

- При рождении Hb 180-220 г/л (60% - HbF)
- Количество эритроцитов $5-7 \times 10^{12}/л$
- М.б. анизо- и пойкилоцитоз, нормо- и эритробласты 2-6 клеток на 1 млн эритроцитов
- ЦП при рождении больше единицы: в среднем от 1,0 до 1,1
- Количество ретикулоцитов при рождении может достигать 50‰
- Постепенно эти показатели снижаются, HbF сменяется HbA
- **Анемия на 1-м месяце жизни регистрируется при \downarrow Hb < 150 г/л**

Возрастные изменения в показателях красной крови



- Физиологическая анемия в 3-6 месяцев (истощение запасов железа, смена HbF на HbA)
- Уровень Hgb после рождения снижается быстрее, чем количество эритроцитов (ЦП становится меньше 1,0)
- Количество ретикулоцитов к 7-10 дню снижается до 7-10‰

Синдром анемии

- В анализе периферической крови - **снижение уровня гемоглобина** и количества эритроцитов (за исключением ЖДА и талассемии, когда нет эритропении)
- Слабость, утомляемость, головокружение, при физической нагрузке одышка, сердцебиение
- Бледность кожи и слизистых
- При тяжелой анемии - тахикардия, систолический шум на верхушке сердца, шум “волчка” на сосудах, тенденция к снижению АД

Осмотр ребенка с анемией

| | Симптомы | Возможное заболевание |
|---------------------|---|---|
| Кожа | Бледность Желтуха Петехии, пурпура Кавернозная гемангиома | Тяжелая анемия Гемолитическая анемия, острый и хронический гепатит, апластическая анемия Аутоиммунный гемолиз, ГУС, опухолевое поражение или аплазия к/м Микроангиопатическая гемолитическая анемия |
| Череп, лицо | Выпирающий лоб, скуловые кости Иктеричность склер Стоматит Глоссит | Экстрамедуллярный гемопоэз (большая форма талассемии, врожденный гемолиз) Врожденная гемолитическая анемия, гемолитические кризы (гемоглобинопатии, дефекты ферментов и мембран эритроцитов) Железодефицит Дефицит В12 |
| Аускультация | Хрипы, «ритм галопа», тахикардия | Анемия, врожденный порок сердца |
| Селезенка | Спленомегалия | Врожденная гемолитическая анемия, инфекция, злокачественные заболевания, портальная гипертензия |
| Конечности | Дисплазия Деформация ногтей | Анемия Фанкони Железодефицит |

Патогенетическая классификация анемий

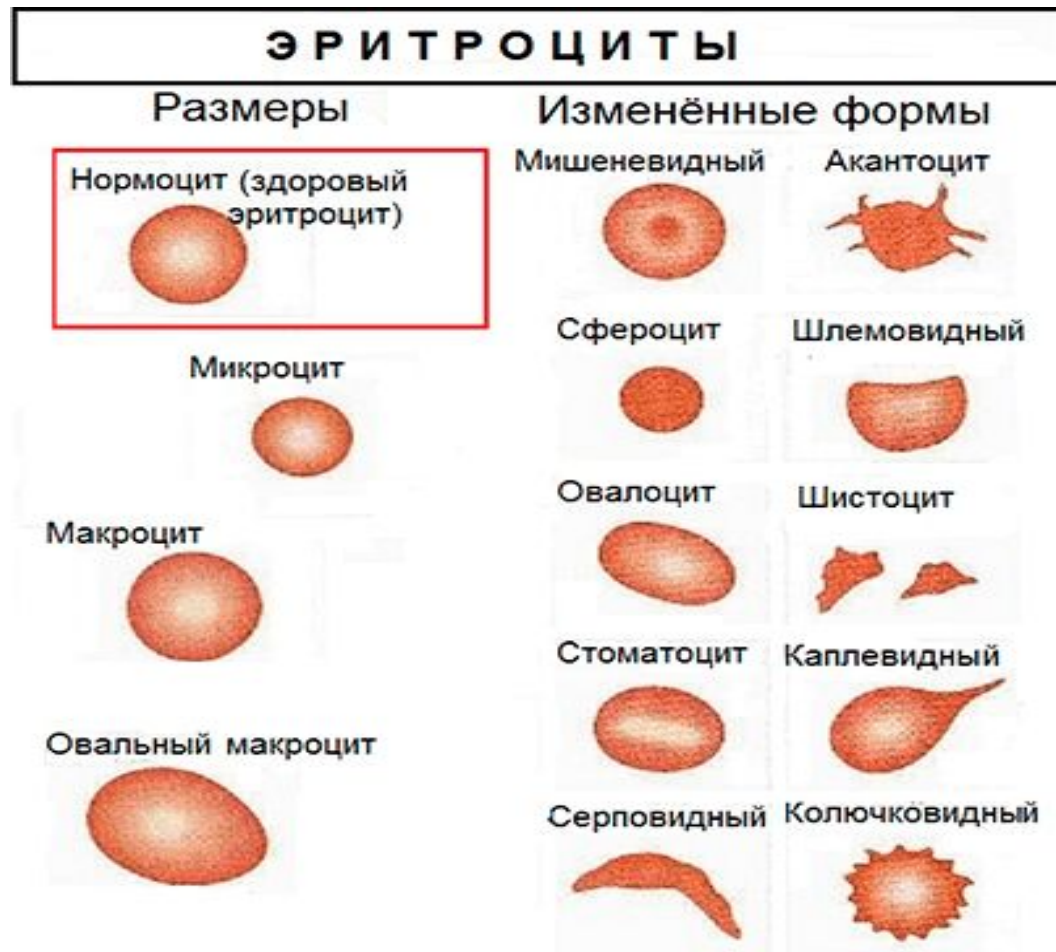
- I Анемии, возникающие в результате острой кровопотери
- II Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза
- III Анемии, возникающие в результате повышенной деструкции клеток эритроидного ряда

Показатели гематологического анализатора:

- RBC
- Ht
- Hb
- MCV-средний объем эритроцита 80-94фл
- MCH-среднее содержание гемоглобина в эритроците 27-31 пг
- MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроците 32-36 г/л
- RDV- распределение эритроцитов по объему (не > 14,5%)

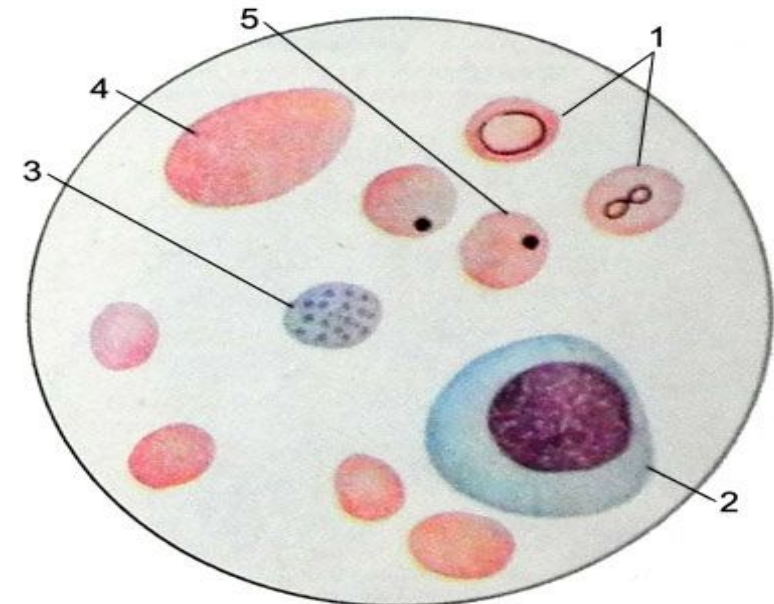
Морфология эритроцитов

- Анизоцитоз – эритроциты разного размера
- Пойкилоцитоз – эритроциты различной формы



Включения в клетки в виде остатков ядра или его оболочки

- тельца Жолли
- кольца Кебота (Кабо)



Элементы патологической регенерации эритроцитов
1 - эритроциты с кольцами Кебота; 2 - мегалобласт; 3 - эритроцит с базофильной зернистостью; 4 - мегалоцит; 5 - эритроцит с тельцами Жолли

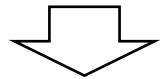
Микро-, макро- и нормоцитарные анемии

Осмотр, ОАК, ретикулоциты, морфология

Микроцитарна

я

- Железодефицит
- Алиментарный
- Хроническая кровопотеря
- Талассемия (α или β)
- Отравление свинцом
- Хроническое заболевания/инфекция
- Алиментарный дефицит
- Сидеробластная анемия



- Исследование железа (ферритин, ОЖСС, трансферрин и т.д.)
- Электрофорез гемоглобина
- Семейный анамнез
- Пробная терапия железом

Нормоцитарна

я

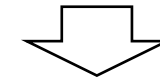
- Ранняя стадия железодефицита
- Острая кровопотеря
- Гемолиз
- Дефект ферментов
- Дефект мембраны
- Красноклеточная аплазия
- Врожденная или приобретенная АА
- Опухоль
- Почечная недостаточность
- Гиперспленизм
- Ятрогенная

- Ферменты эритроцитов
- Осмотическая устойчивость
- Проба Кумбса
- Электрофорез гемоглобина
- Миелограмма

Макроцитарна

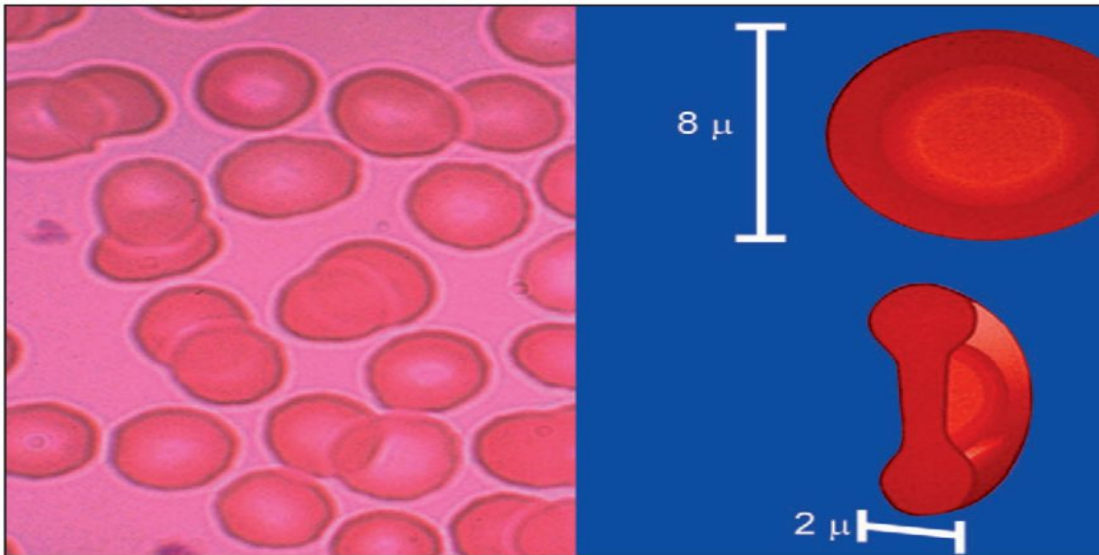
я

- Здоровый новорожденный
- Спленэктомия
- Заболевания печени
- Врожденная или приобретенная АА
- Гипотиреоз
- Синдром Дауна
- МДС
- Дефицит фолатов
- Дефицит В12

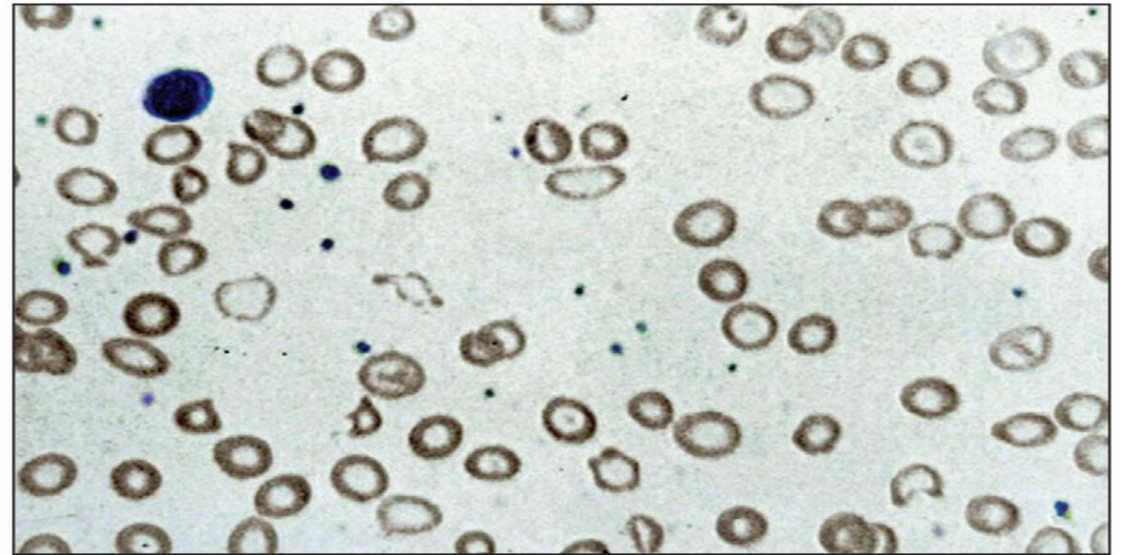


- Б/х анализ крови
- Гормоны щитовидной железы
- Электрофорез гемоглобина
- Фолиевая кислота, В12
- Миелограмма

Микроцитарная анемия



Размеры нормального эритроцита



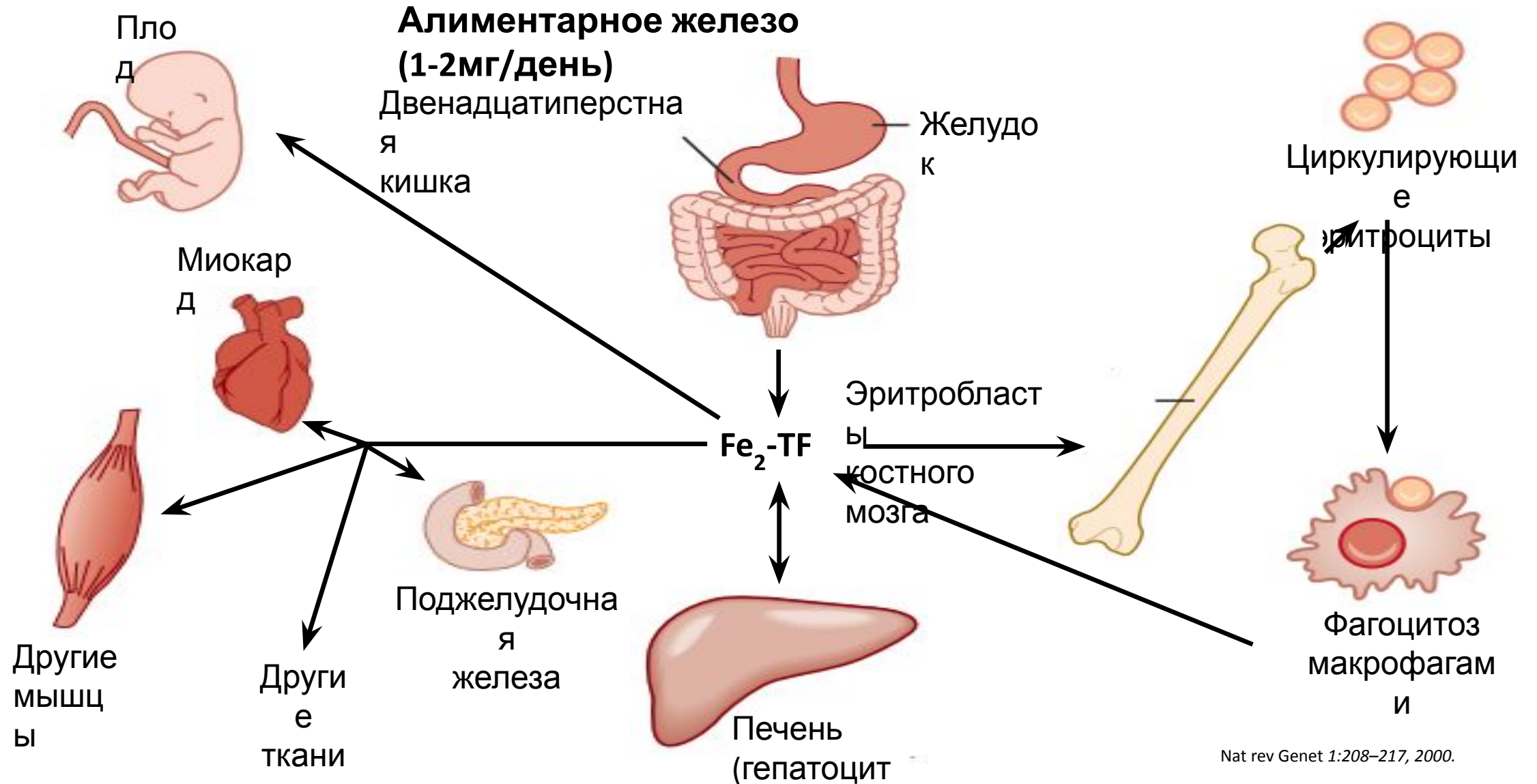
Микроцитарная гипохромная анемия:

- Эритроциты меньше, чем ядро лимфоцита
- Бледная центральная часть

Алгоритм действий при микроцитарной анемии



Метаболизм железа



ЖДА

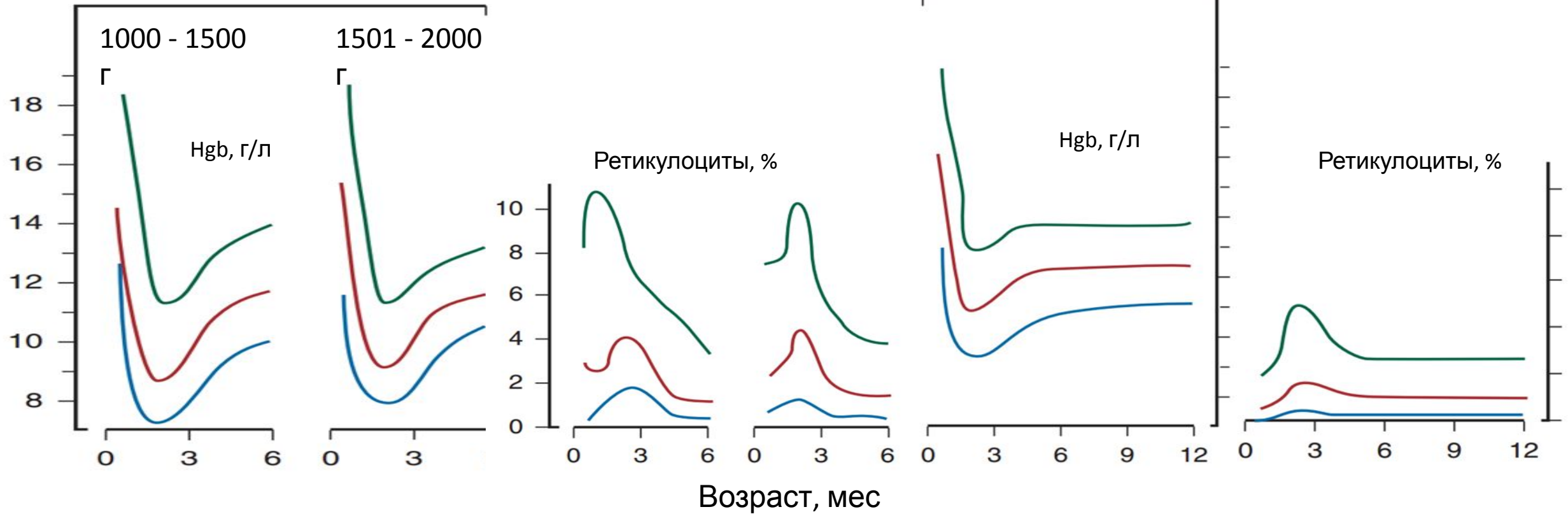
Частота ЖДА у детей от 0-15 лет - 12%,
У детей раннего возраста - 73%

- Основные причины ЖДА в детском возрасте
- Дефицит железа при рождении
- Алиментарный дефицит несбалансированного питания
- Повышенная потребность в железе вследствие бурного роста
- Потеря железа (микрочровотечения из кишечника, обусловленные ранним введением кефира и цельного молока).

Анемия недоношенных

Недоношенный

Доношенный



Основные заболевания, сопровождающиеся АХБ

| Заболевания | Распространенность АХБ при данном заболевании |
|---|---|
| Инфекции (острые и хронические) -вирусные -бактериальные -паразитарные -грибковые | 18-95% |
| Злокачественные заболевания | 30-77% |
| Аутоиммунные заболевания | 8-71% |
| Хронические заболевания почек | 23-50% |
| Хроническая РТПХ | 8-70% |

Дифференциальная диагностика между ЖДА и АХБ

| Показатель | Норма | ЖДА | АХБ |
|----------------------------------|------------------------|-----|---------|
| Наличие хронического заболевания | | Нет | Есть |
| СЖ | Более 12,5 мкмоль/л | ↓ | ↓ |
| ОЖСС | Более 69 мкмоль/л | ↑ | N или ↓ |
| НТЖ | Более 17% | ↓ | N |
| СФ | Более 30 нг/мл | ↓ | N или ↑ |
| pТФР | 2,9 мкг/мл | ↑ | N |

N – нормальное значение показателя; ↓ – снижение показателя; ↑ – повышение показателя.

Основные принципы лечения ЖДА

- назначение лекарственных железосодержащих препаратов, поскольку возместить дефицит железа в организме иными способами невозможно;
- использование преимущественно препаратов железа для перорального приема;
- назначение препаратов железа в адекватных дозах, которые рассчитывают для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения;
- достаточная длительность курса лечения пероральными препаратами железа, составляющая при анемии легкой степени 3 мес., при анемии средней степени 4,5 мес., при тяжелой анемии 6 мес.;
- преодоление тканевой сидеропении и пополнение запасов железа в депо, что определяется по нормализации концентрации СФ;
- необходимость контроля эффективности терапии препаратами железа.

Пероральные препараты железа

- 1) Ионные солевые (преимущественно двухвалентные)
- 2) Препараты железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК)
- Эффективность одинаковая!!!! Но.....

Парентеральное введение препаратов железа

- Препараты для в/м и в/в. 1-3 раза в неделю
- Формула Ганзони

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{Масса тела больного (кг)} \times (\text{Hb норма (г/л)} - \text{Hb больного (г/л)}) \times 0,24 + \text{Депо железа (мг)} \quad (1)$$

Коэффициент $0,24 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000$:

- содержание железа в Hb – приблизительно 0,34%;
- объем крови – 7% массы тела;
- 1000 — перевод граммов в миллиграммы.

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг– 15 мг/кг, целевая концентрация Hb – 130 г/л;
- более 35 кг– 500 мг, целевая концентрация Hb – 150 г/л.

Профилактика

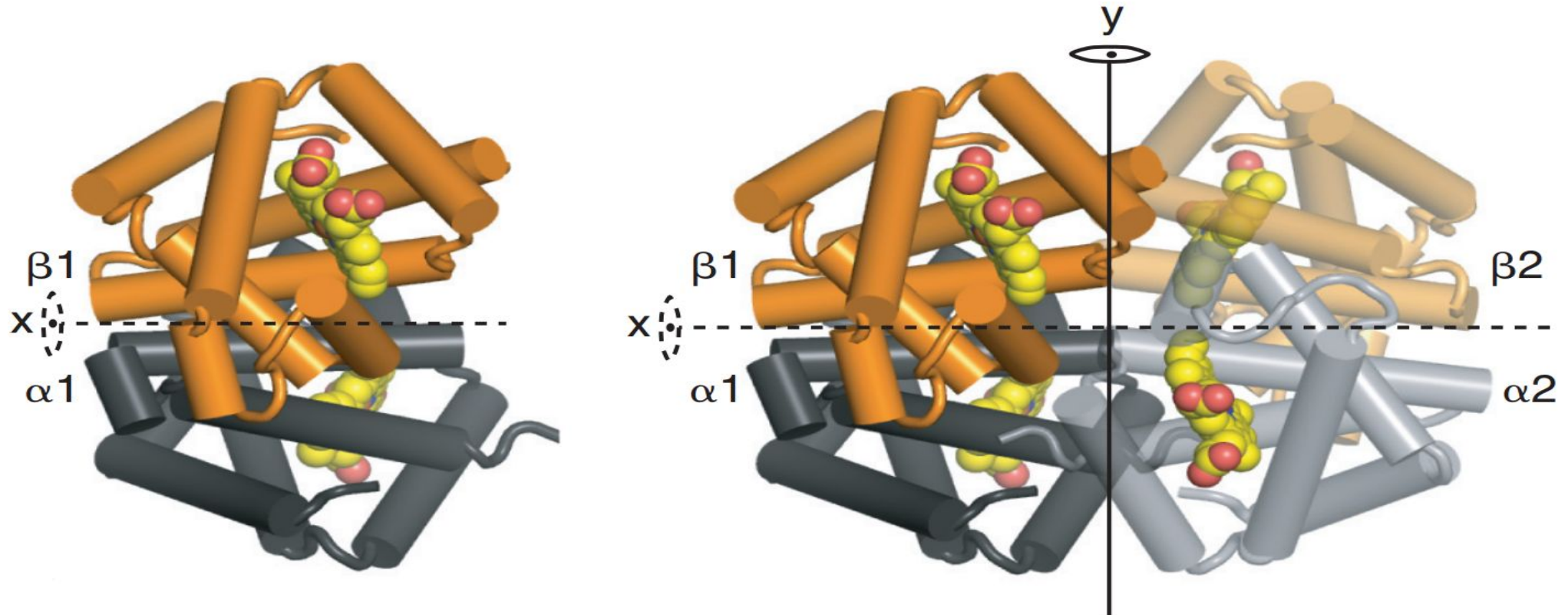
- Фортификация



- Саплементация

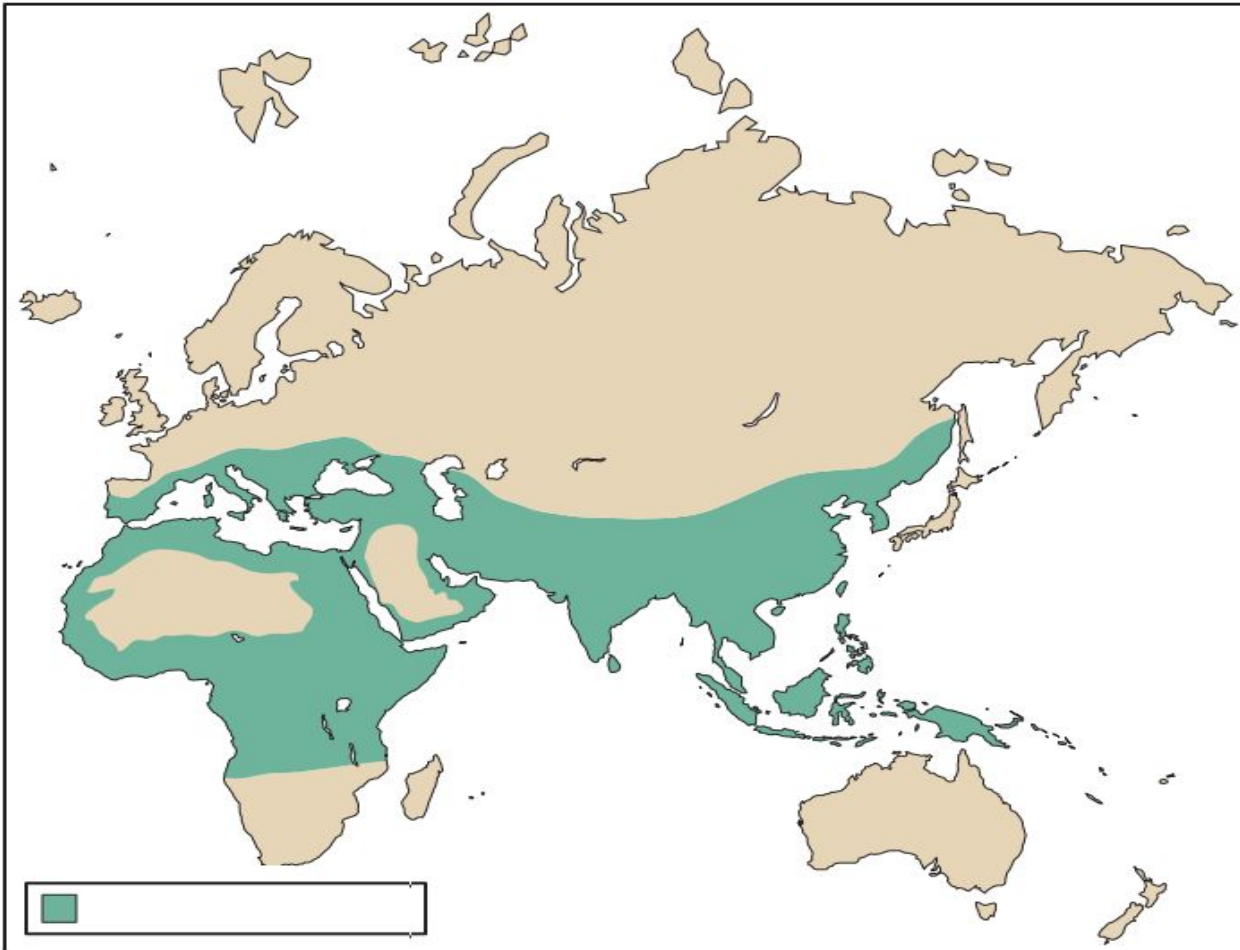


Типы гемоглинопатий



- Талассемии: нарушение синтеза гемоглобина при сохранении нормальной структуры гемоглобина
- Структурные нарушения гемоглобина
- Смешанные формы (признаки обеих групп)

Эпидемиология



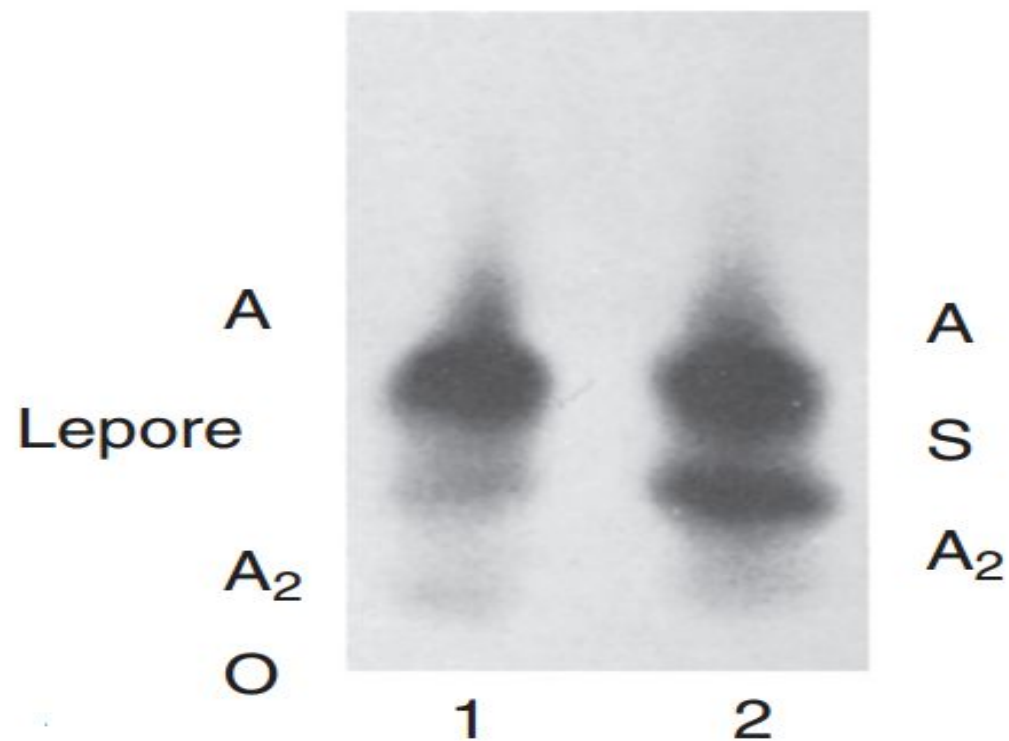
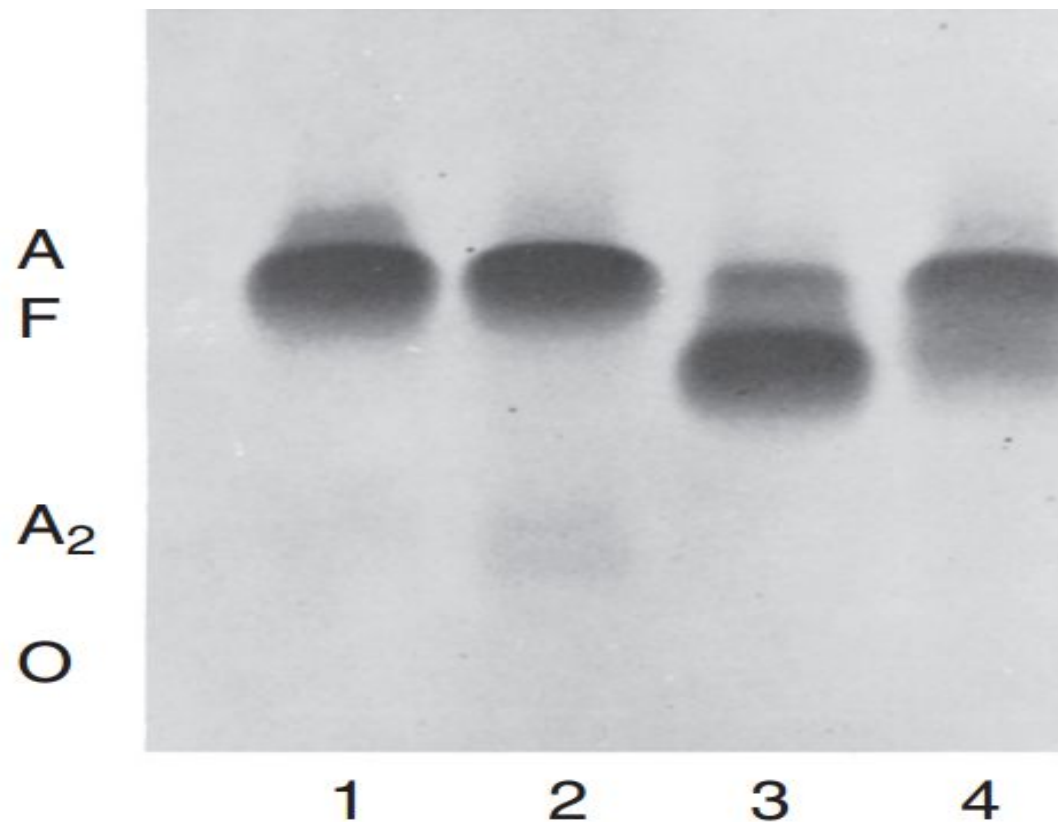
Эндемичные для гемоглобинопатий регионы

- Гемоглобинопатии эндемичны для 60% из 229 стран (потенциально возможны у 75% новорожденных)
- Вследствие миграции носителей гена носительство генов встречается в 71%, потенциально вовлекая 89% новорожденных
- Порядка 5,2% населения носители потенциально клинически значимого варианта (в 40% случаев это HbS)
- Риск рождения ребенка с клинически значимой формой у 1,1% пар
- Причина 3,4% смертей (в основном, развивающиеся страны)

Биосинтез α - и β -цепей



Электрофорез гемоглобинов



Патогенез α -талассемии

Синтез гемоглобина
Портланд
($\xi_2\gamma_2$)

При 10-20%
Плод живет
До 3
триместра

Отсутствие всех генов α -глобина
↓ синтеза Hgb

Синтез гемоглобина
Барта (γ_4)
Не переносит

Нестабильность,
преципитация

Гибель эритроцитов
Анемия
Тканевая гипоксия



A dead swollen baby?
D'oooooh!

Alpha Thalassemia Major
(Hydrops Fetalis)

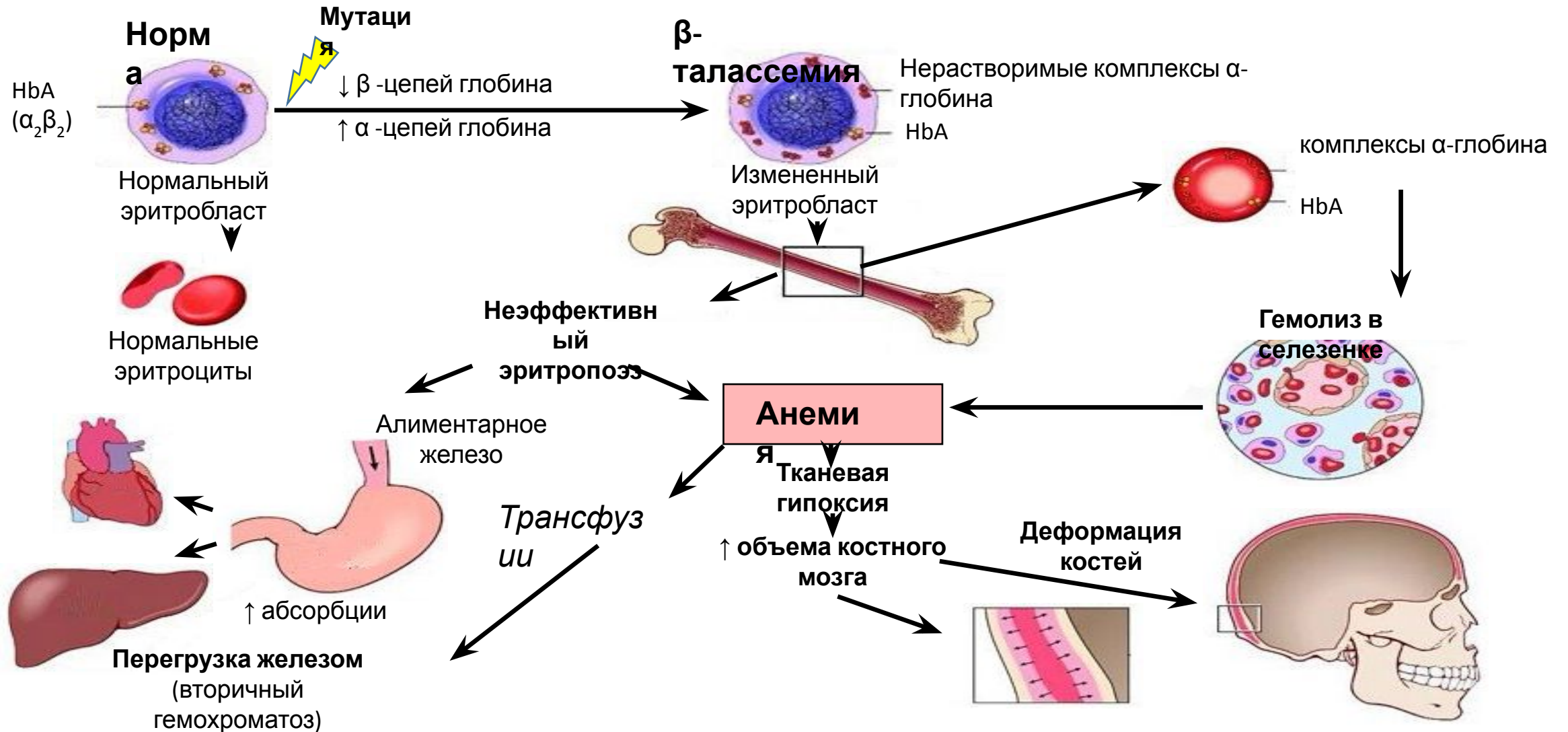
Увеличение плаценты:
• преэклампсия
• гипертензия
• предлежание плаценты

Сердечная недостаточность:
• кардиомегалия
• отеки
• асцит

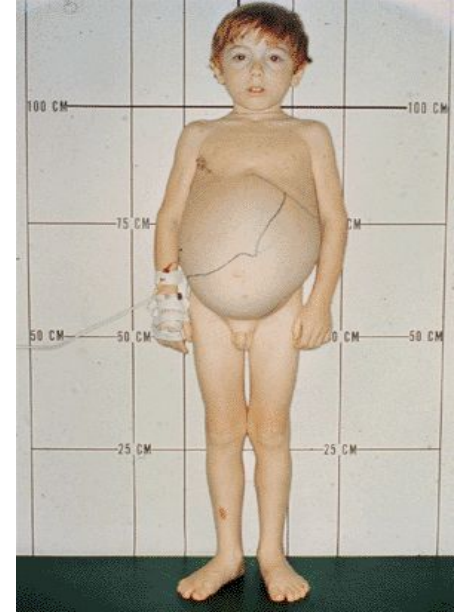
Нарушение органогенеза:
• пороки развития

Экстрамедуллярный гемопоэз:
• гепатоспленомегалия

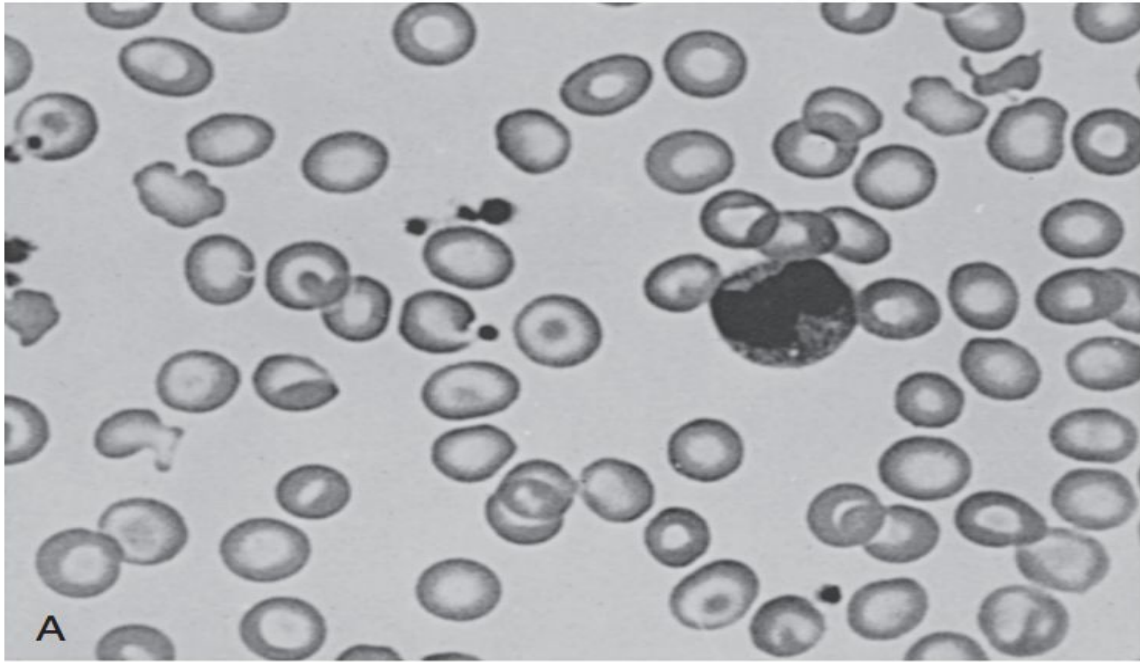
Патогенез β -талассемии



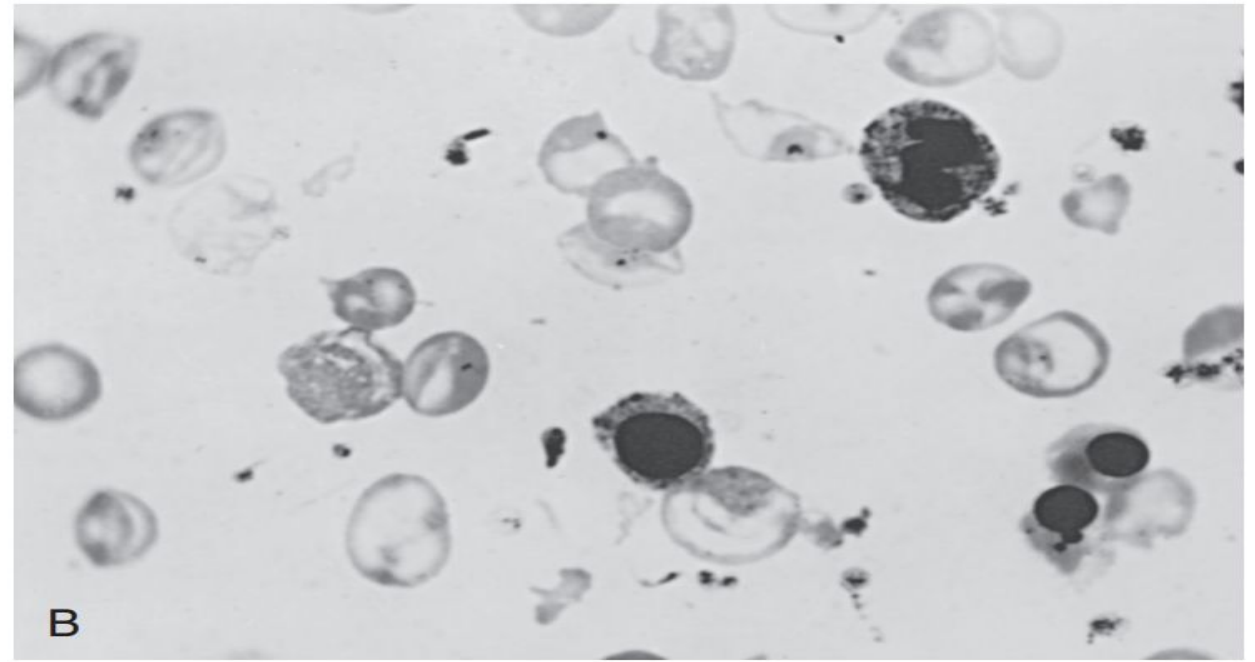
Клиническая картина



Морфология эритроцитов

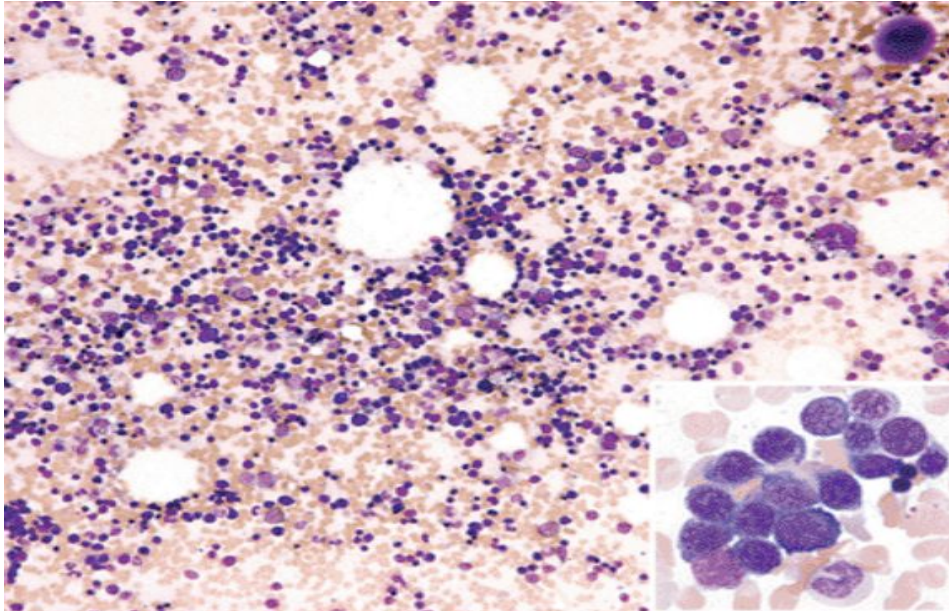


Гетерозиготная β -талассемия

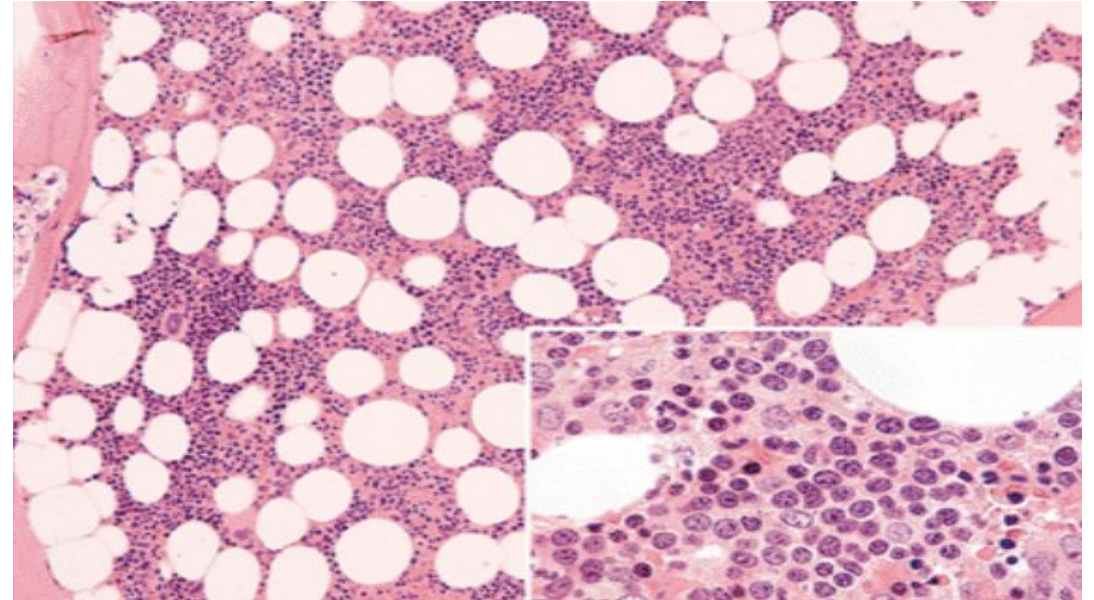


Гомозиготная β -талассемия после
спленэктомии

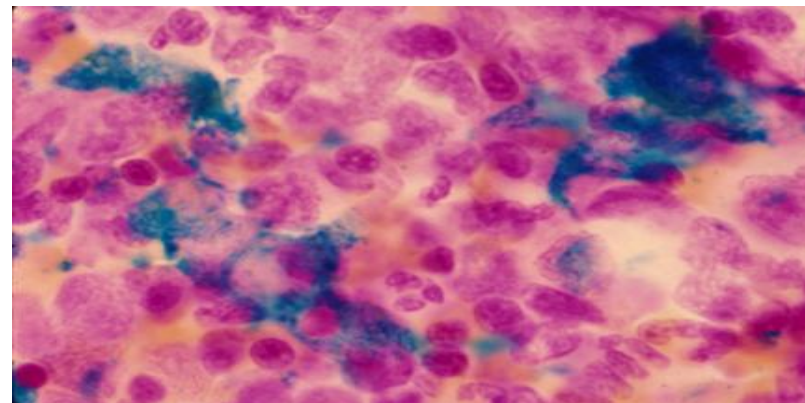
Изменения костного мозга



Миелограмма

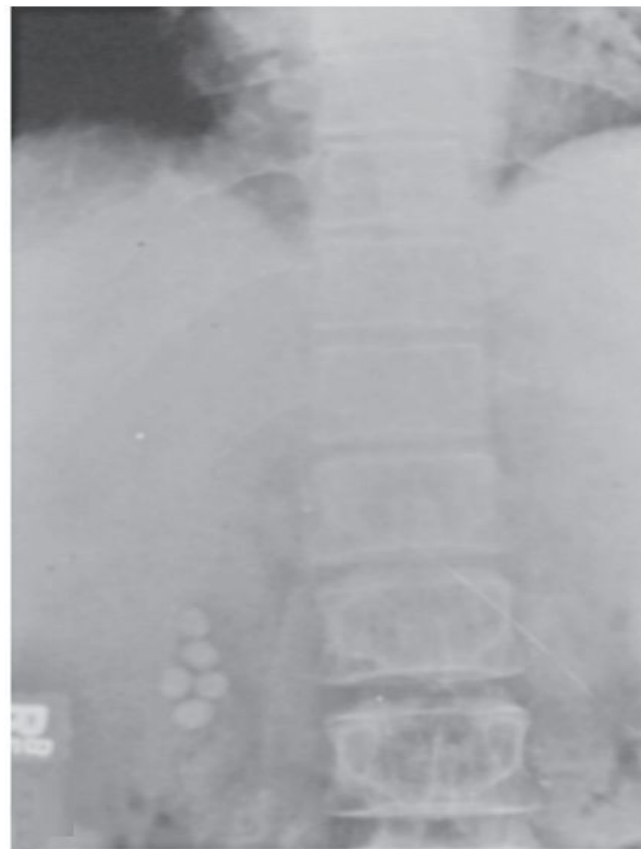
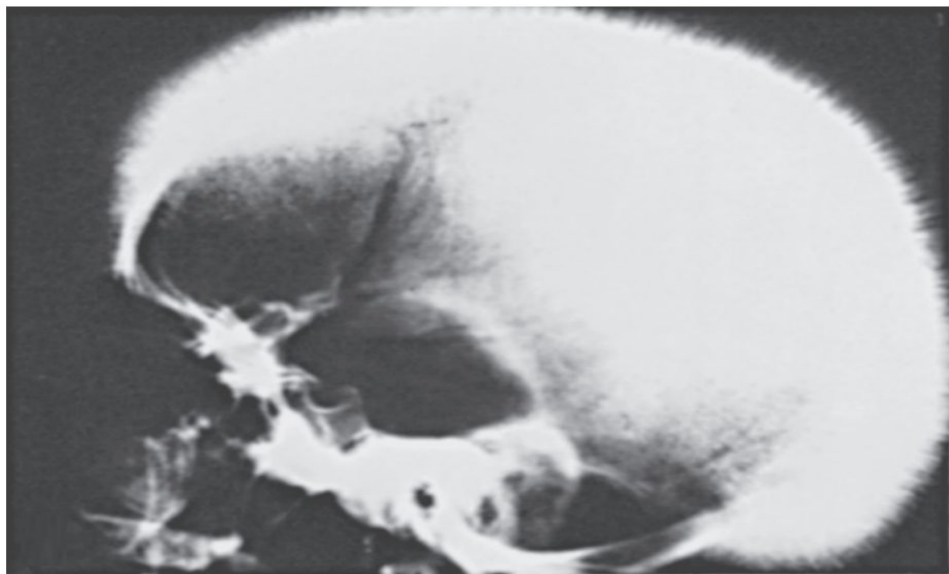


Трепанобиопсия



Включения железа

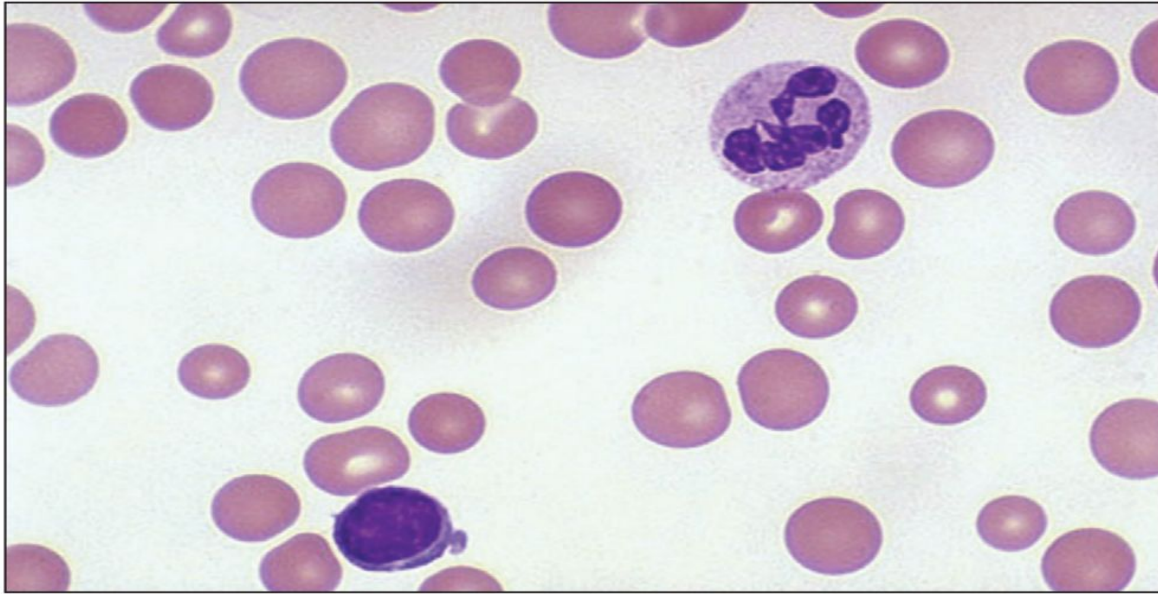
Рентгенологическая картина при гомозиготной β -талассемии



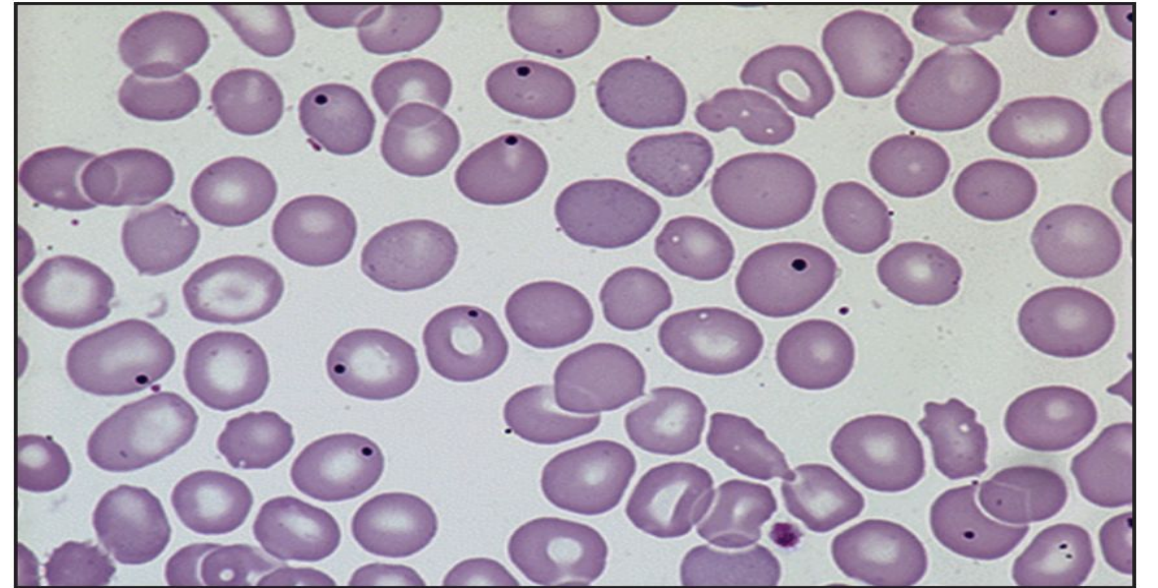
Лечение

- Гемотрансфузии (компенсация гипоксии, снижение уровня эндогенного эритропоэтина, угнетение пролиферации костного мозга)
- Хелаторная терапия
- Спленэктомия
- Витамины (фолаты, витамин С, витамин Е)
- Индукция синтеза HbF (гидроксимочевина, 5-азацитидин)

Морфология эритроцитов



Макроцитарная анемия (эритроциты больше ядра лимфоцитов)



Тельца Жоли

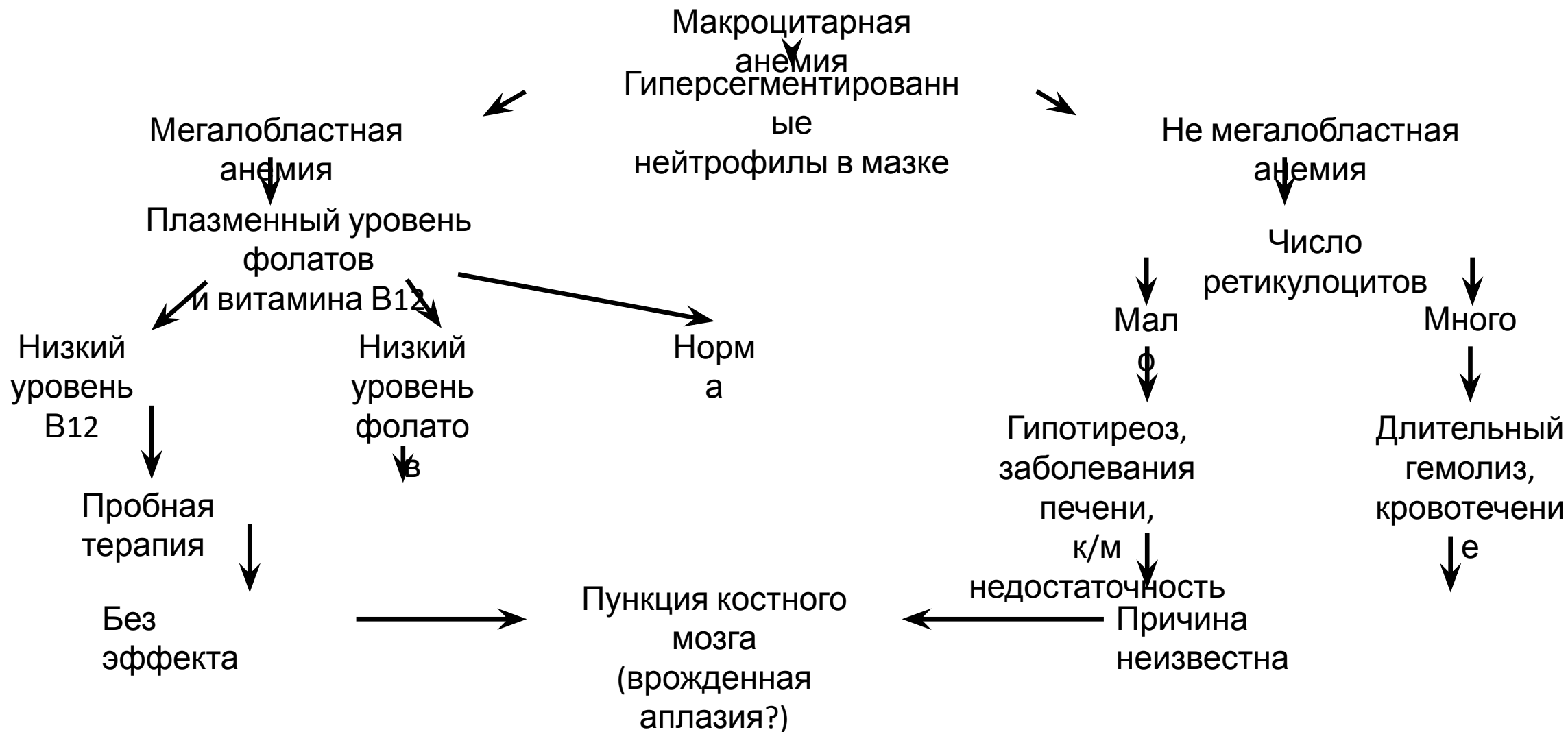
Причины дефицита витамина В12

- Дефекты абсорбции
 - гастрит
 - мутации GIF
 - дефицит транскобаламина
 - ферментная недостаточность
 - резекция тонкой кишки
 - болезнь Крона
 - паразитарные заболевания
 - ятрогенные причины
- Алиментарные причины (строгое вегетарианство)
- Дефекты метаболизма (врожденные и приобретенные)

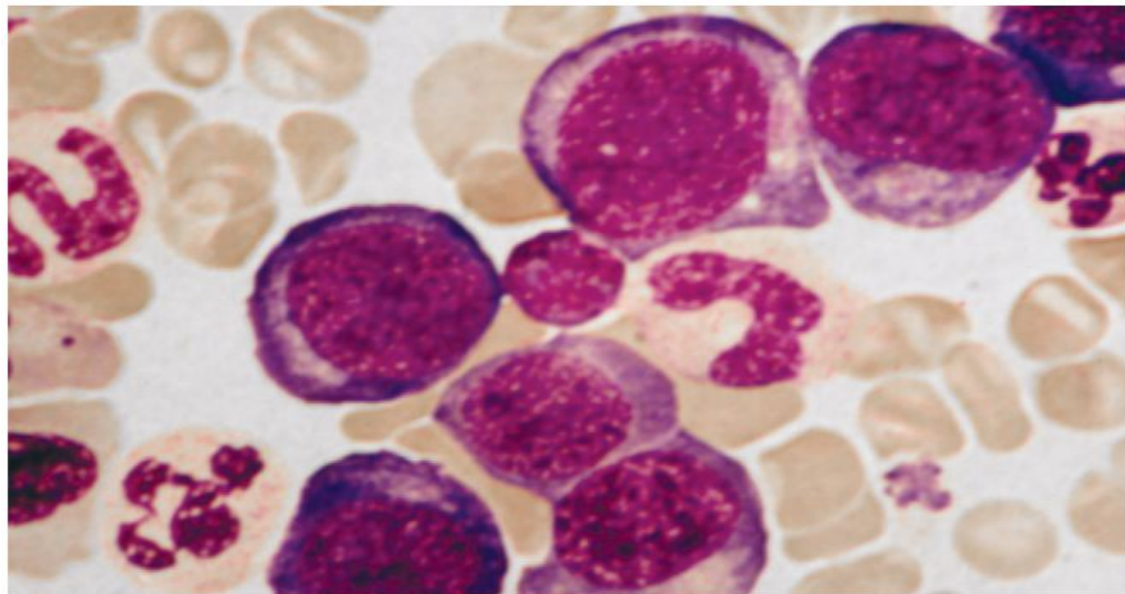
Причины дефицита фолатов

- Дефекты абсорбции
 - наследственная мальабсорбция
 - воспалительные заболевания тонкой кишки
- Алиментарные причины (диета ребенка, матери)
- Повышенная потребность
 - алкоголизм
 - беременность
 - лактация
 - гемолитическая анемия
 - гипертиреоз
 - Недоношенность
- Ятрогенные дефициты
 - антиконвульсанты

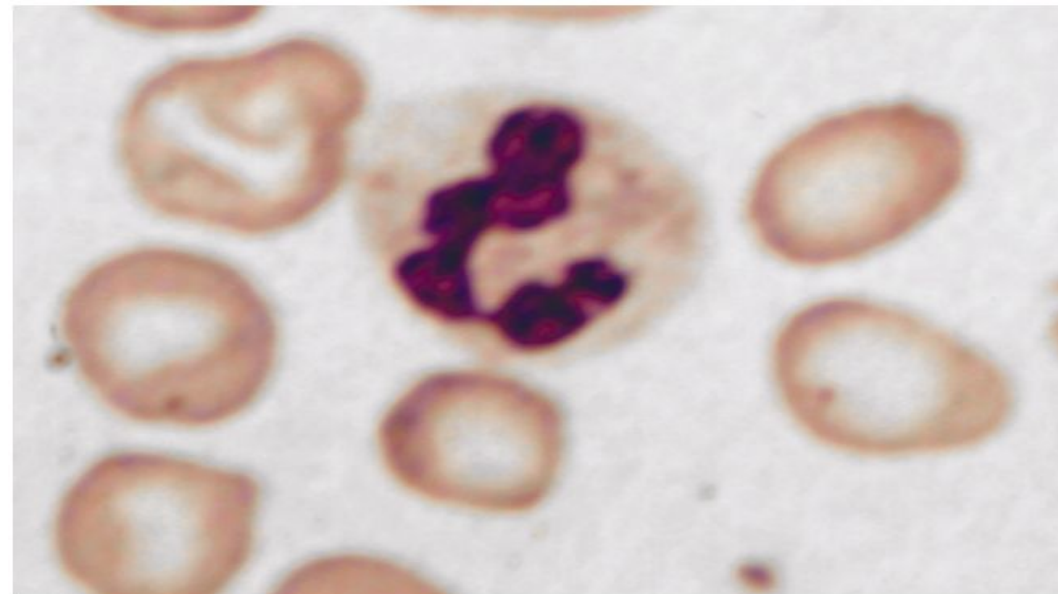
Алгоритм действий при макроцитарной анемии



Мегалобластная анемия

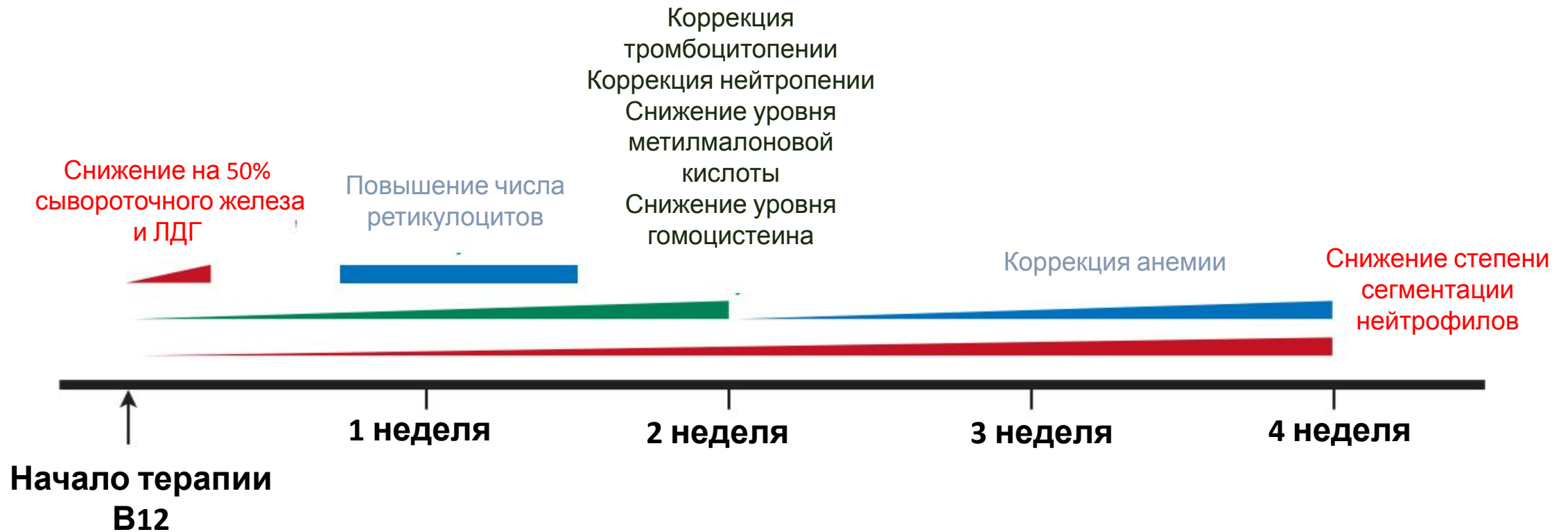


Мегалобласты в костном мозге

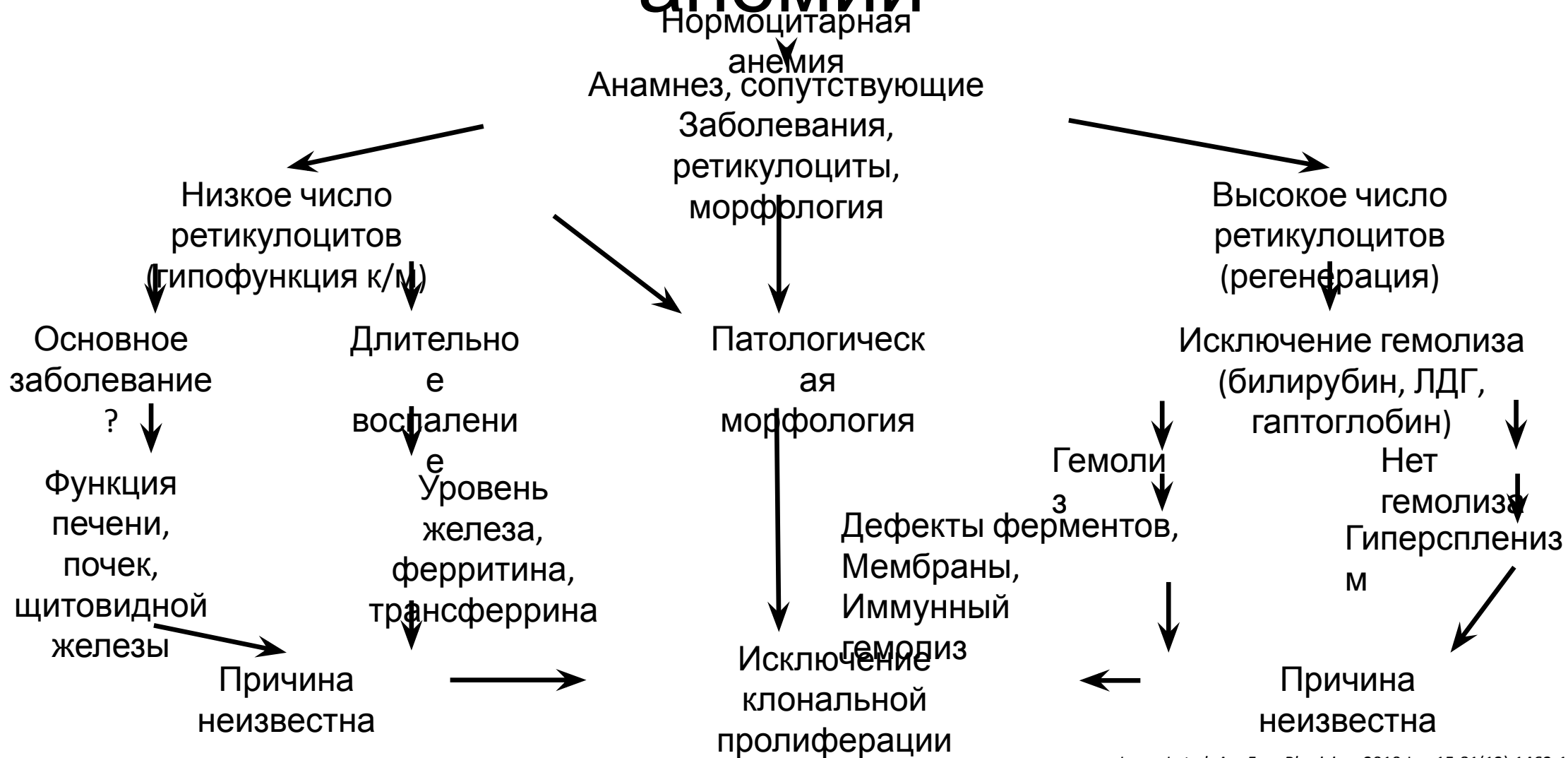


Гиперсегментированное ядро нейтрофила

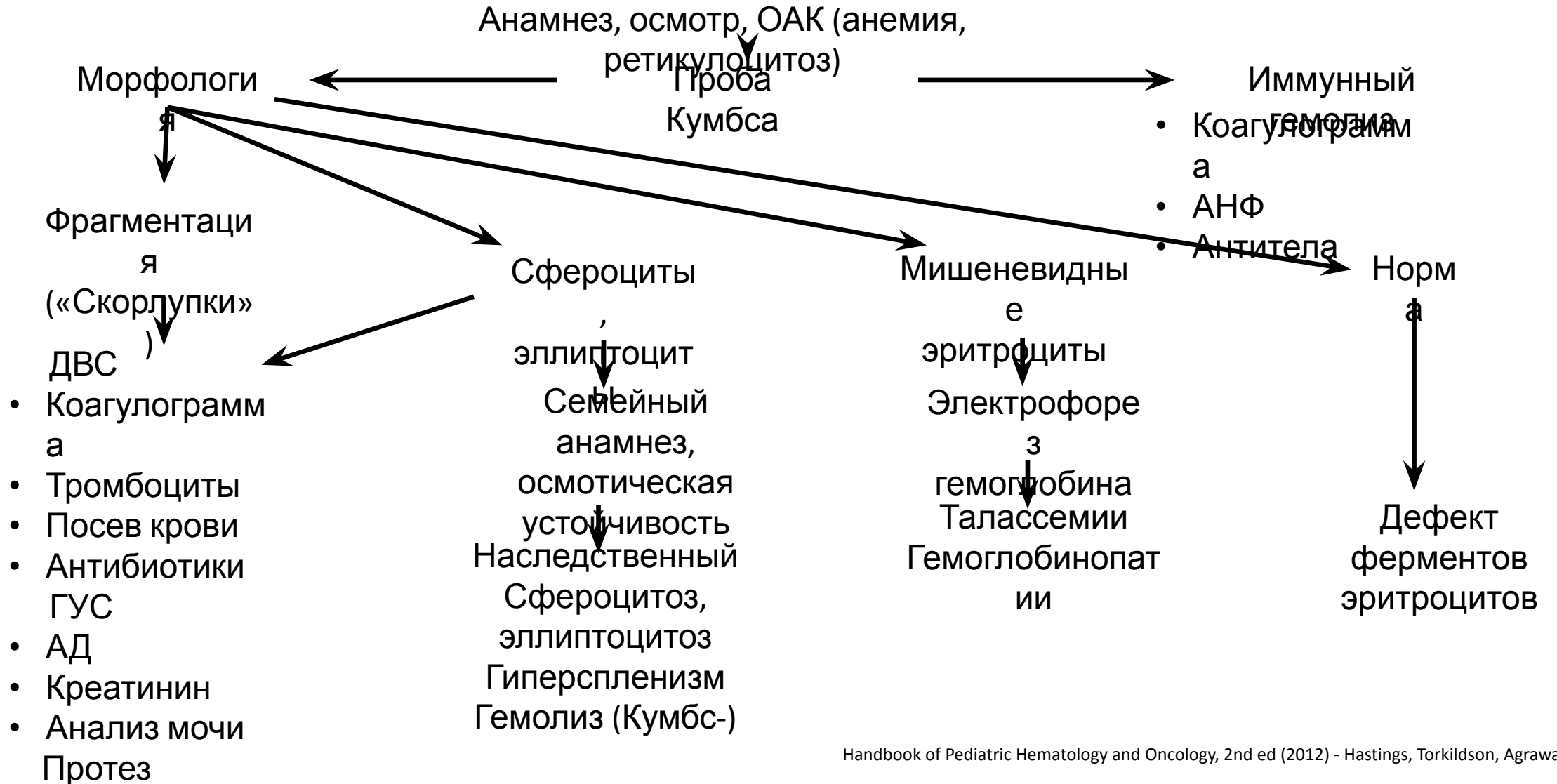
Эффективность терапии витамином В12



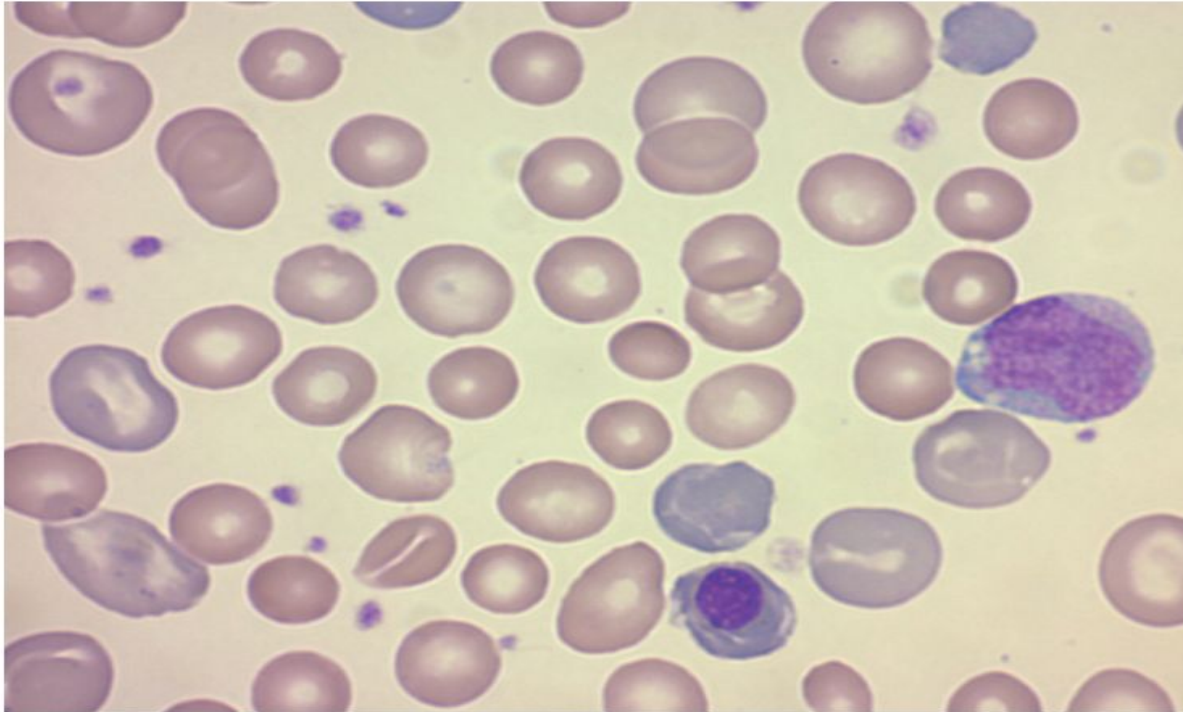
Алгоритм действий при нормоцитарной анемии



Алгоритм действий при гемолизе



Иммунный гемолиз

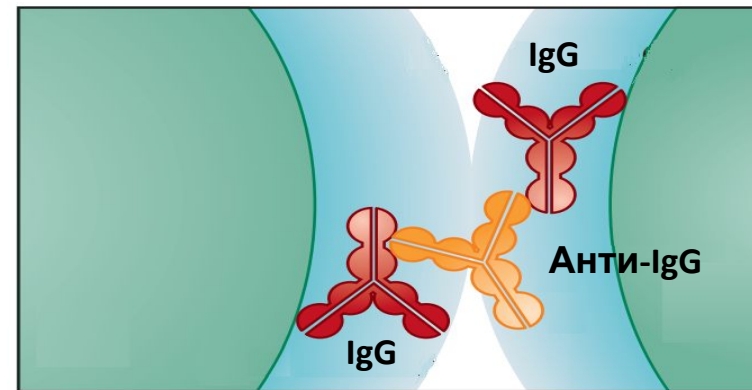
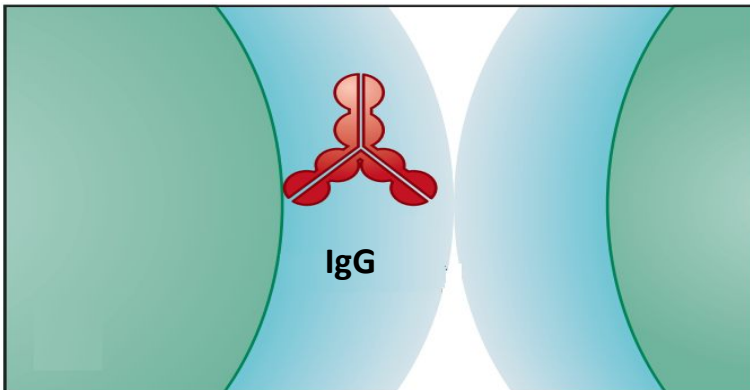
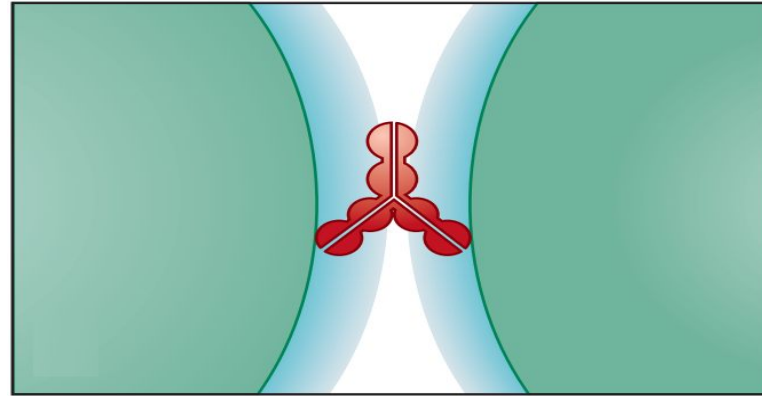
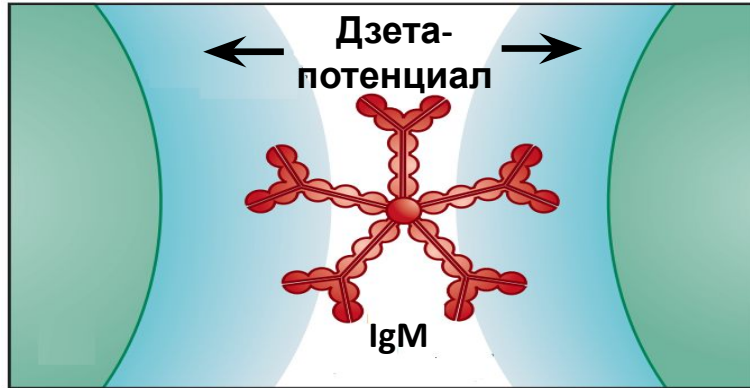


Картина мазка крови у пациента с тяжелой Rh-несовместимостью

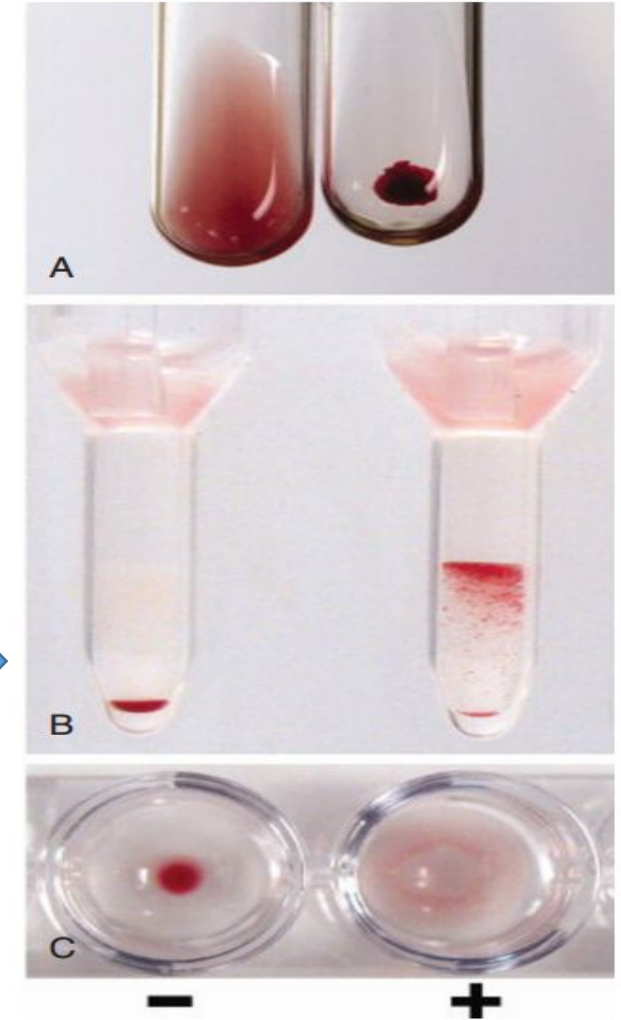


Фототерапия у пациента с гипербилирубинемией

Проба Кумбса



Прямая проба Кумбса = эритроциты больного + сыворотка
Непрямая проба Кумбса = эритроциты донора + плазма больного + сыворотка

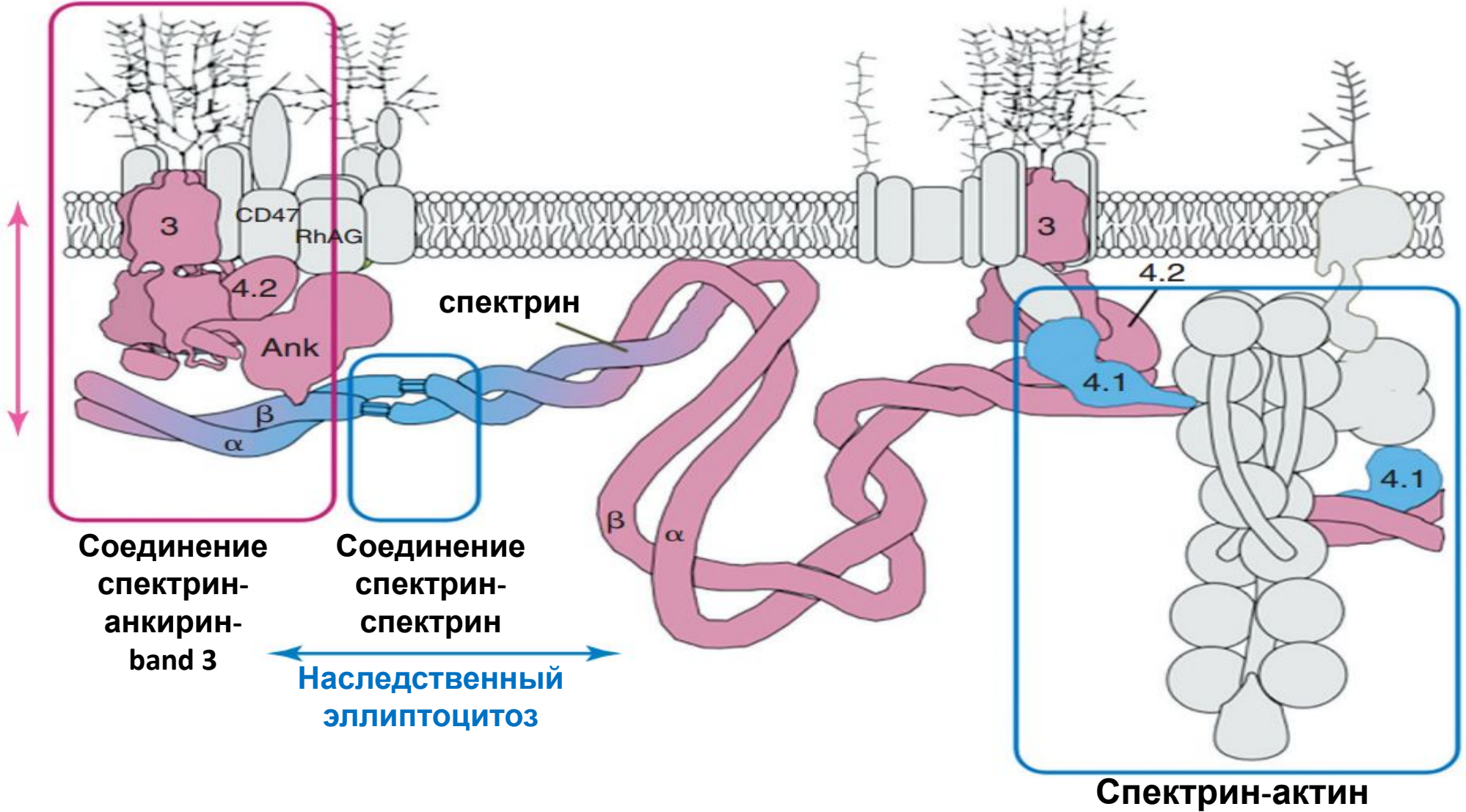


Классификация врожденных (семейных) гемолитических анемий

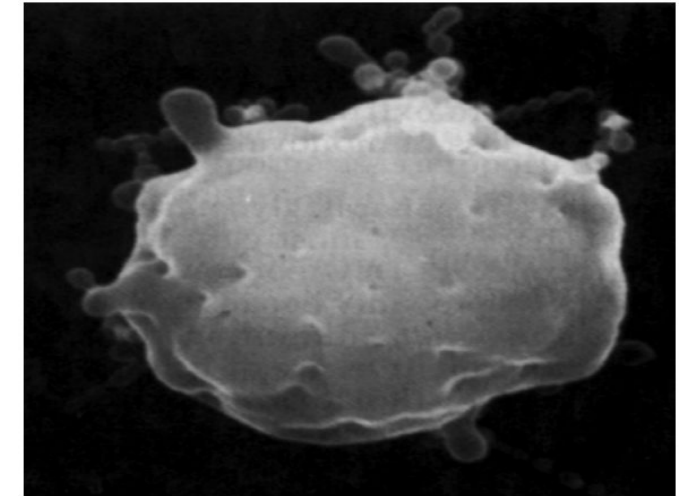
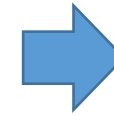
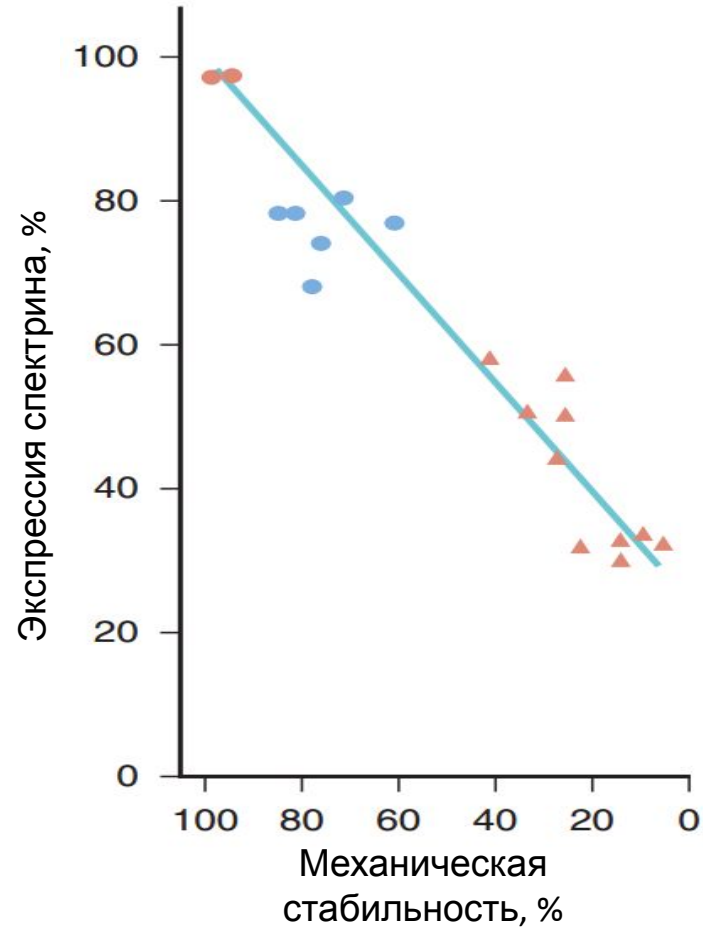
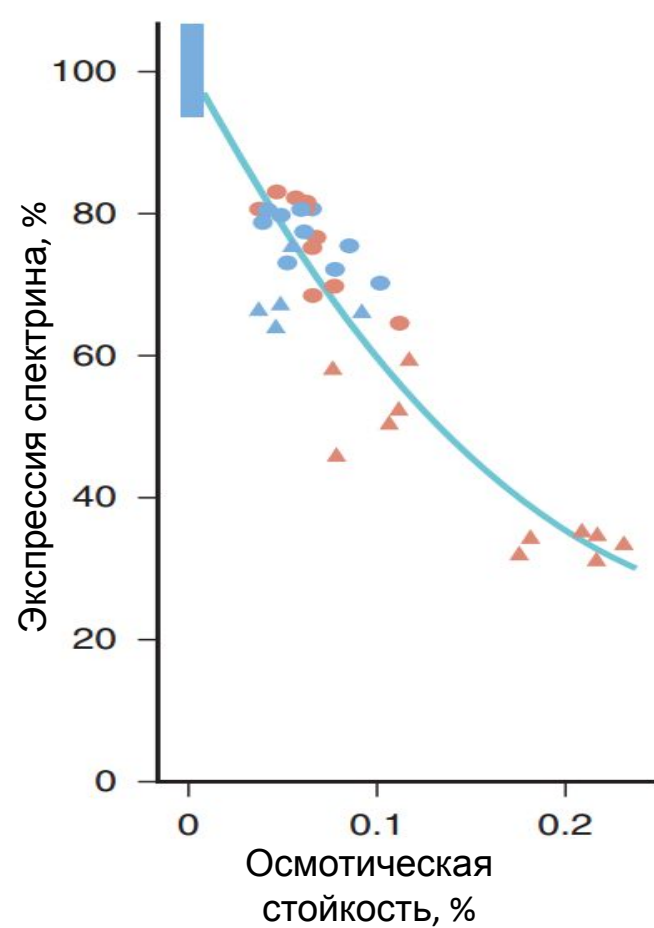
- - **I. эритроцитопатии:**
 - **мембранопатии**
 - врожденная сфероцитарная (шаровидноклеточная) гемолитическая анемия Минковского—Шоффара;
 - **Энзимопатии**
 - врожденные, так называемые несфероцитарные, гемолитические анемии — энзимдефицитные гемолитические анемии. В настоящее время известно более 20 ферментов, дефицит которых приводит к гемолизу.
 - Клиническое значение имеет недостаточность 3 ферментов:
 - -глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД)
 - -пируваткиназы (ПК)
 - -глюкозофосфат-изомеразы (ГФИ)
 - острые, спровоцированные экзогенными факторами: медикаментозные, вирусные, фавизм; хронические.
 - **II. гемоглобинопатии:**
 - Талассемия-дефект гена, приводящий к нарушению синтеза гемоглобина. Структура гемоглобина нормальная.
 - серповидно-клеточная анемия (S-гемоглобинопатия, дрепаноцитоз);
 - С, D, E, G, M и другие гемоглобинопатии

Структурные белки мембраны

Наследственный сфероцитоз

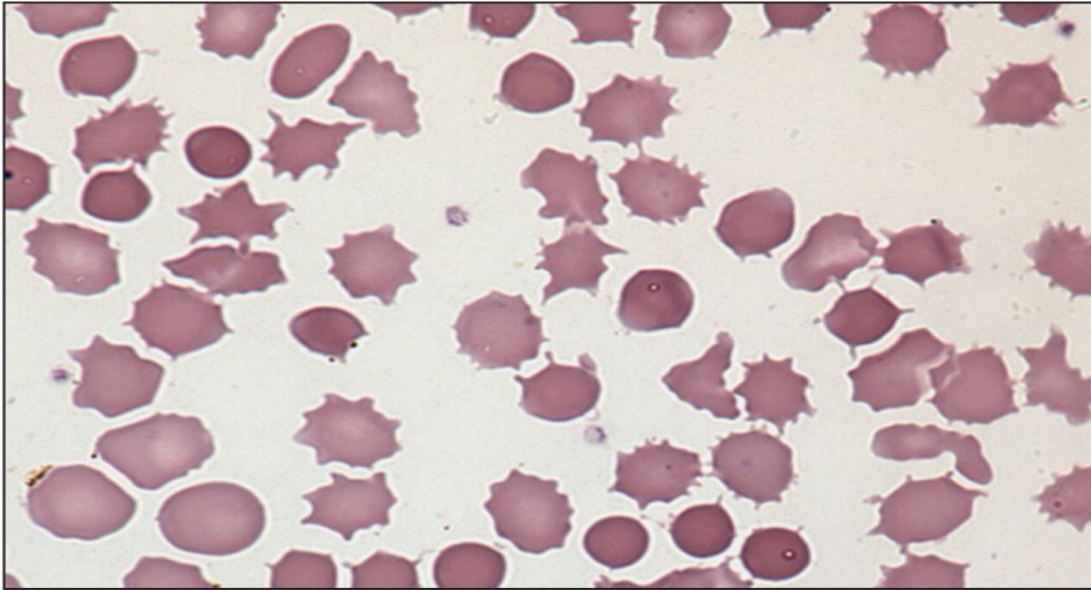


Белки и характеристики эритроцитов

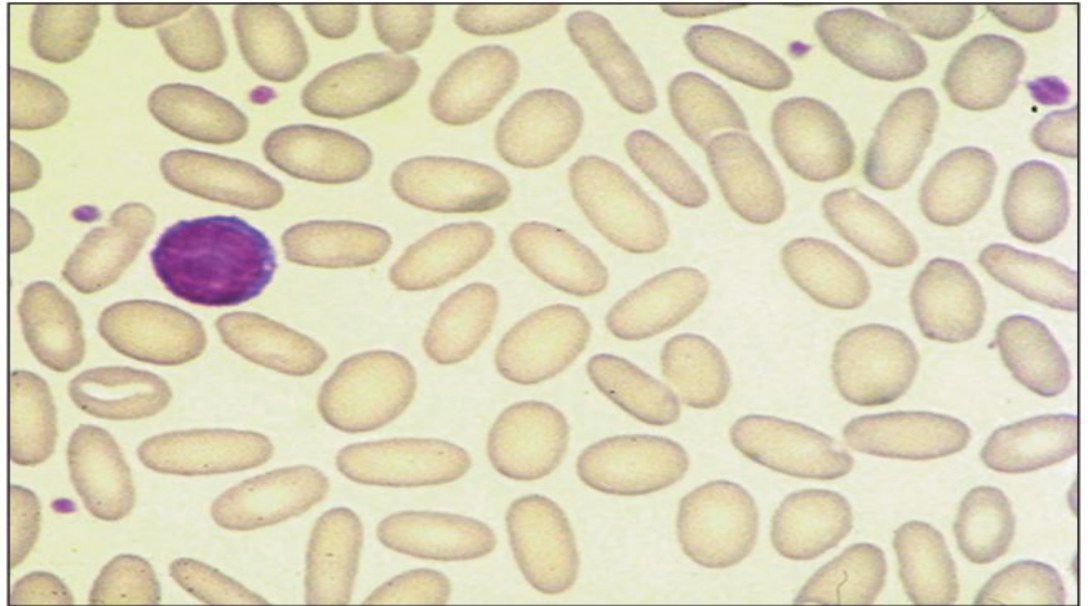


Нарушение формы эритроцита

Морфология эритроцитов

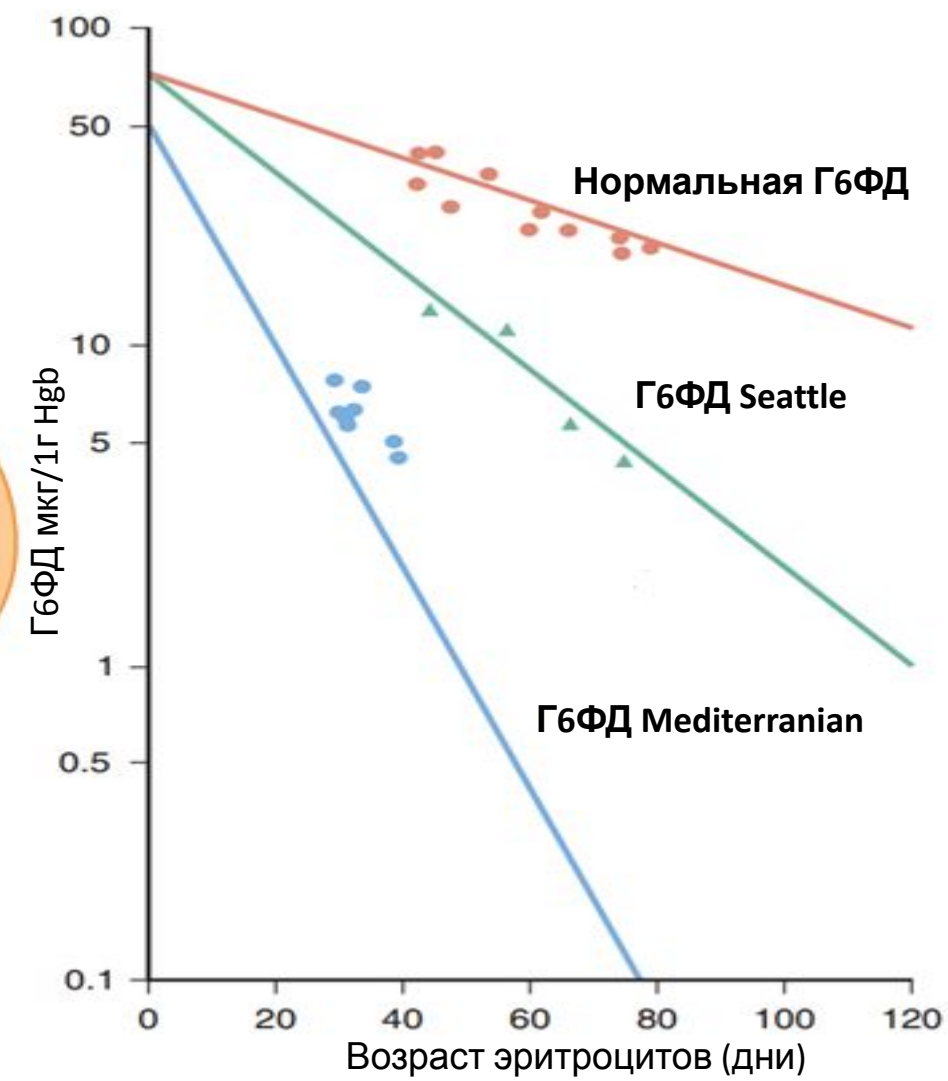
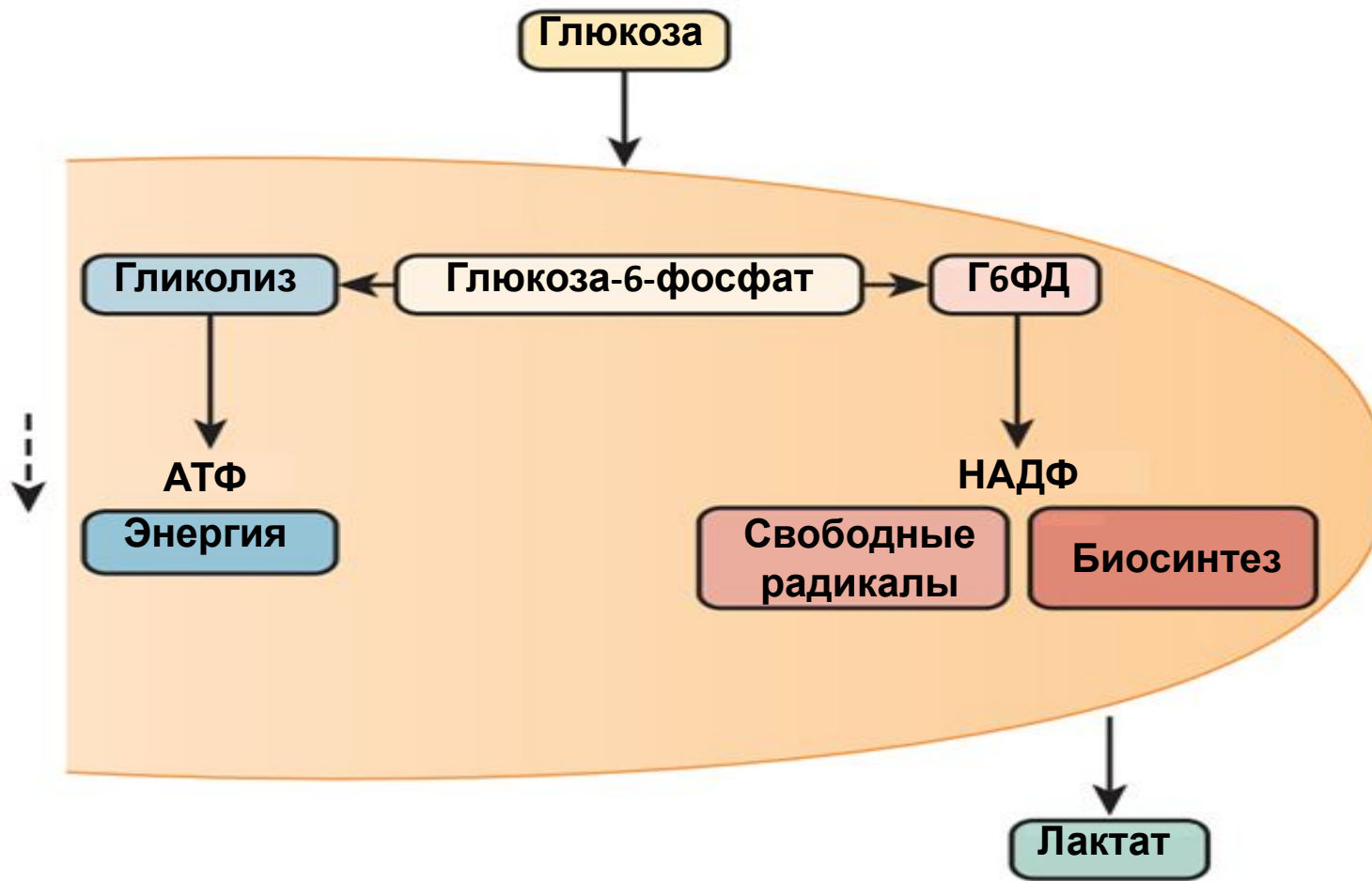


Сфероциты, акантоциты



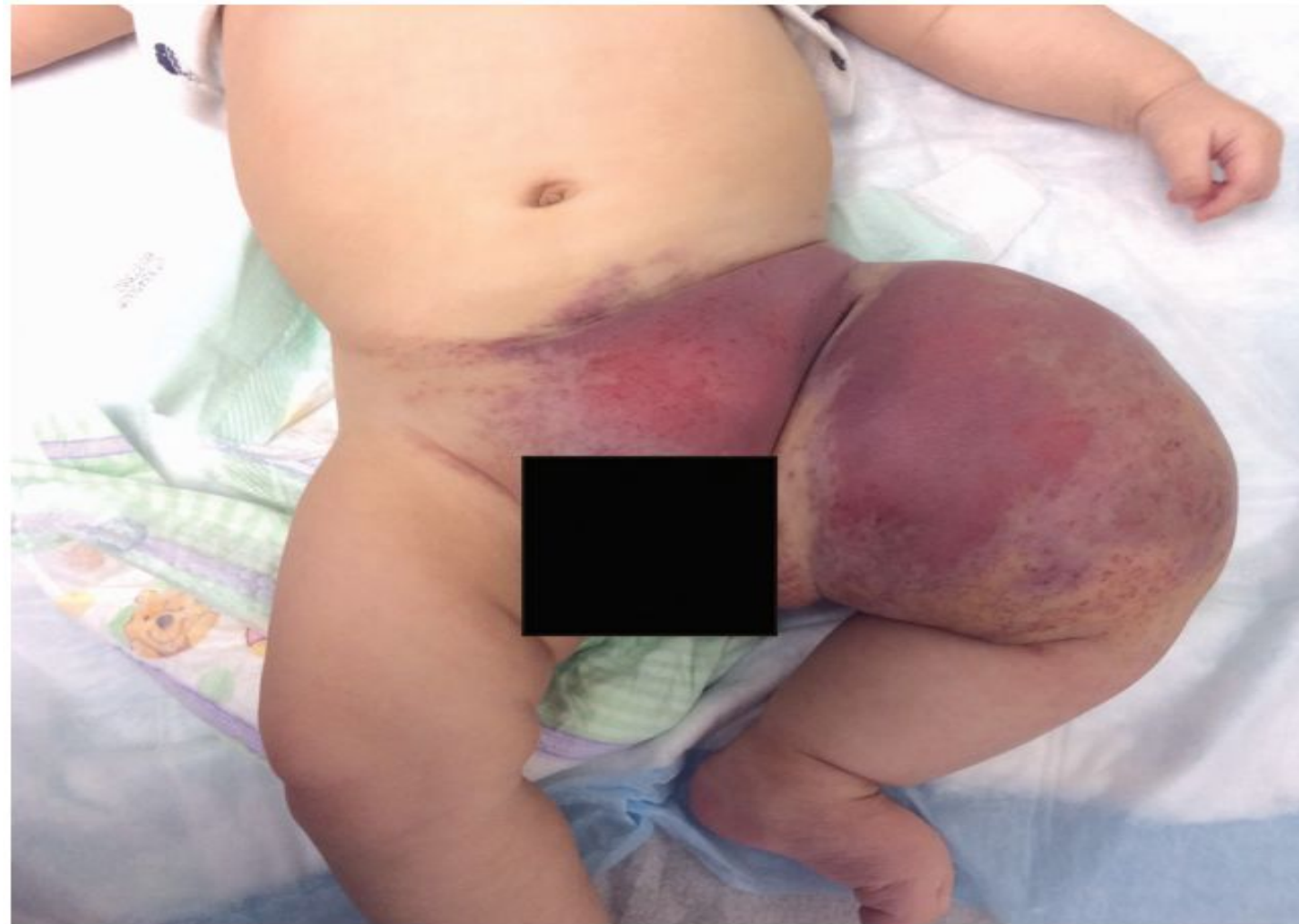
Эллиптоциты

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа



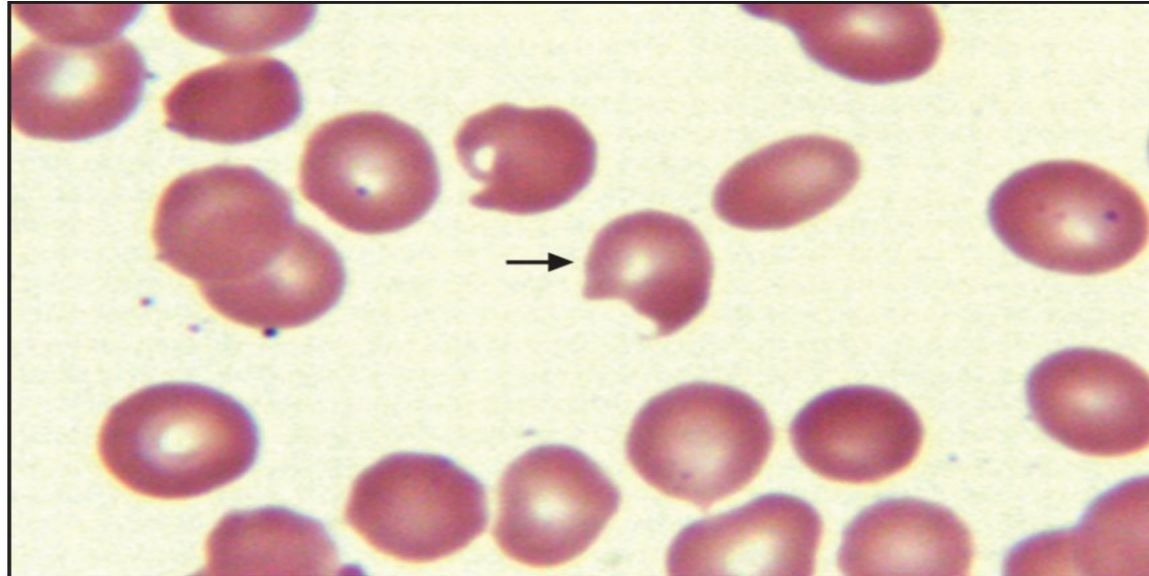
Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2015.

Синдром Казабаха-Меррита

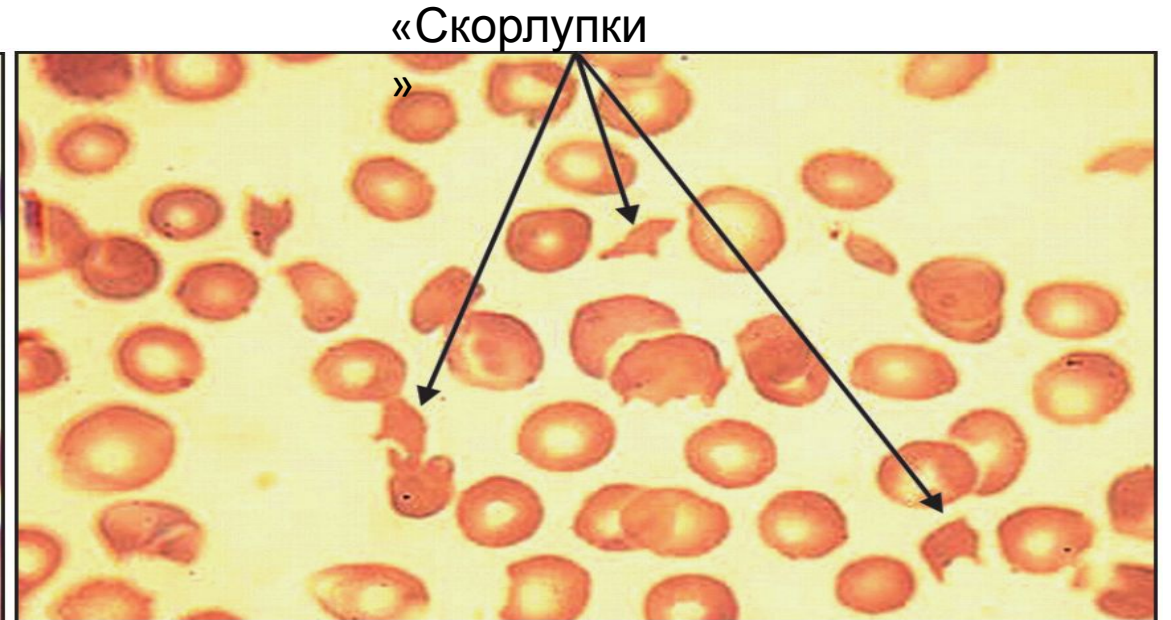


Капошиформная гемангиоэндотелиома у ребенка с синдромом Казабаха-Меррита

Морфология эритроцитов

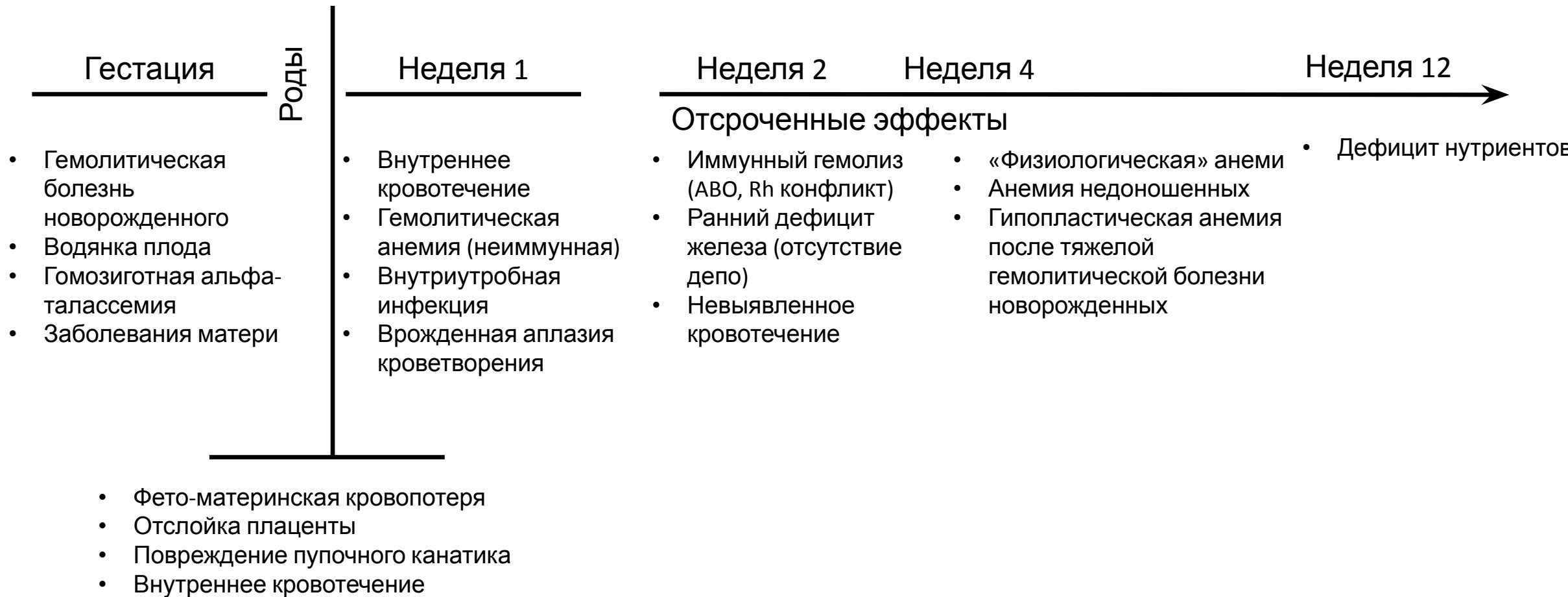


«Обкусанные» эритроциты (дефицит Г6ФДГ)

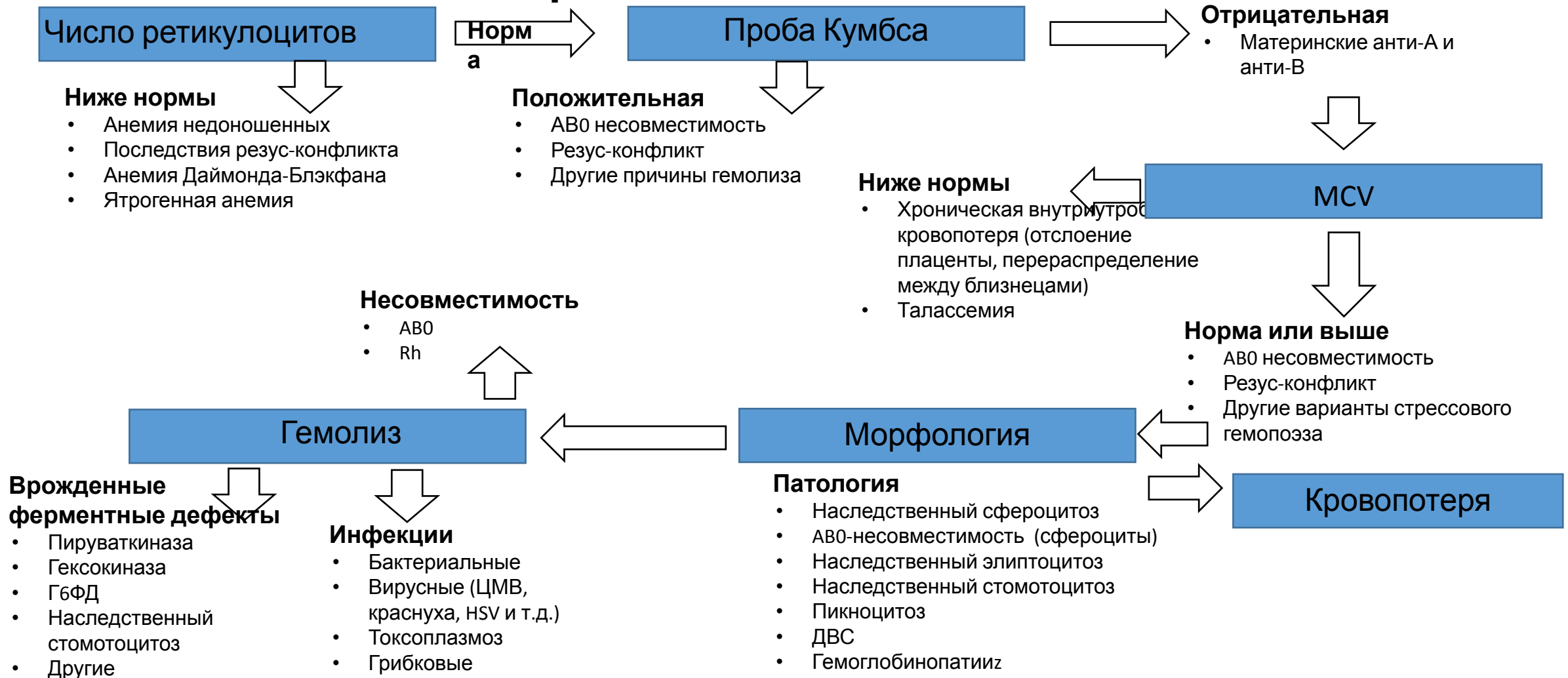


«Скорлупки»
Фрагментированные эритроциты, шлемовидные эритроциты

Анемия новорожденных



Диагностический алгоритм для новорожденных с анемией



Анемия Даймонда-Блэкфана

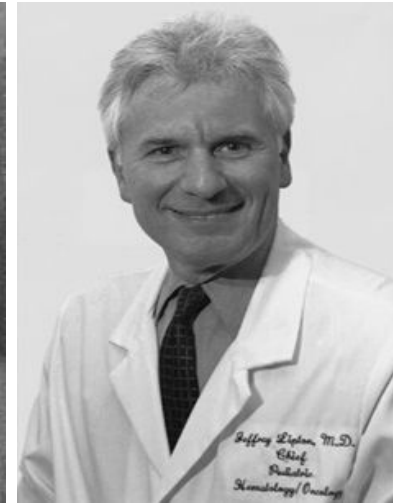
Описан американскими детскими гематологами Луисом Даймондом и Кеннетом Блэкфаном в 1938 году как клинический синдром, сочетающий рефрактерную анемию и различные пороки развития¹

Основные характеристики

- рефрактерная анемия с отсутствием предшественников эритропоэза, в большинстве случаев дебют на первом году жизни
- у 50% пациентов выявляют пороки развития (краниофациальные дефекты, пороки развития сердца, почек)
- Низкорослость, задержка развития
- Частота 2-7 на миллион новорожденных



Kenneth D. Blackfan
(1883-1941)



Louis K. Diamond
(1902-1999)

¹ Am J Dis Child 56:464–467, 1938..

Ассоциированные пороки развития

| Поражение | Клинический признак | Частота ^{1,2,3} |
|-------------------------------------|---|---|
| Нарушения роста | <ul style="list-style-type: none"> Низкорослость | 30-33% |
| Кости черепа, лицо, небо | <ul style="list-style-type: none"> Гипертелоризм, низкое расположение ушей, микротия, широкая переносица, микрогнатия «Готическое небо» или расщелина твердого неба Складка эпиканта, птоз | 21-24% |
| Верхние конечности | <ul style="list-style-type: none"> Аномальное число пальцев и фаланг пальца, синдактилия Гипоплазия большого пальца, лучевой артерии | 9-21% |
| Почки | <ul style="list-style-type: none"> Агенезия почки, подковообразная почка | 9-21% |
| Сердечно-сосудистая система | <ul style="list-style-type: none"> Пороки сердца, коарктация аорты | 7-15% |
| Глаза | <ul style="list-style-type: none"> Глаукома, косоглазие, катаракта | 12% |
| По крайней мере один порок развития | 30% | Пороки развития не встречаются у пациентов с мутацией GATA1 и RPS19 |
| Два и более порока развития | 25% | |
| Только низкорослость | 16% | |

¹ Br J Haematol 94:645–653, 1996.

² Pediatr Res 46:553–561, 1999.

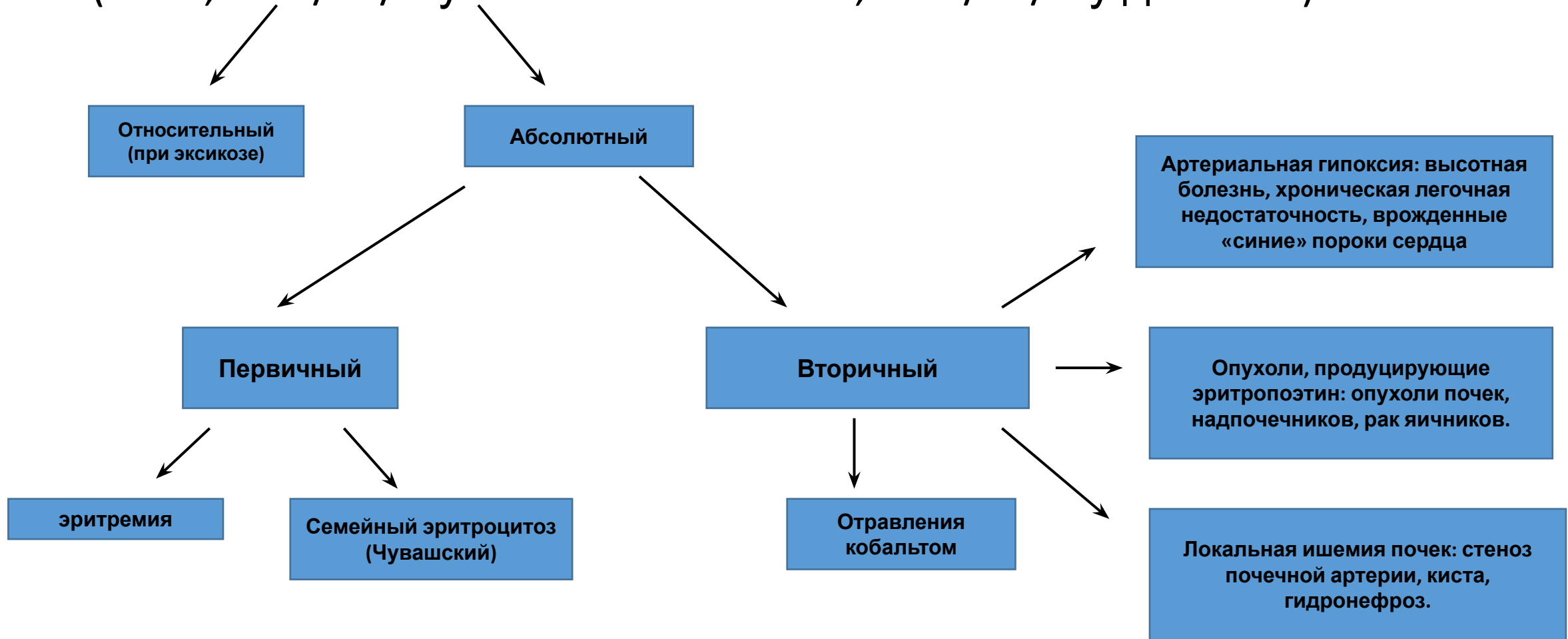
³ Pediatr Blood Cancer 46:558–564, 2006.

Клиническая картина

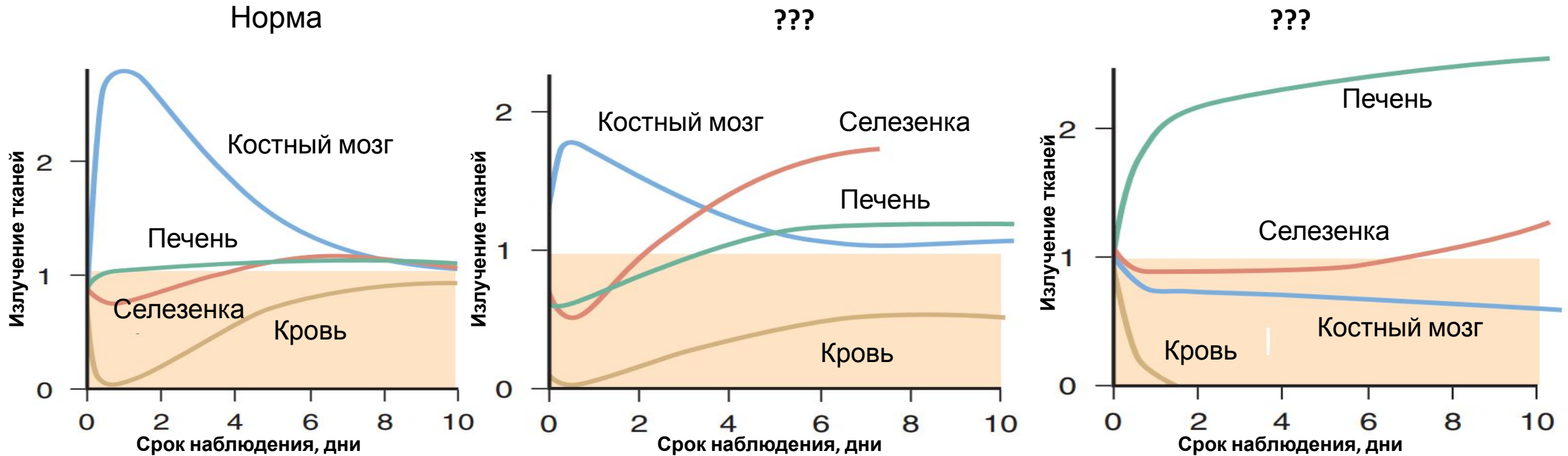


Эритроцитоз

(Er >5,7x10¹²/л у мальчиков и Er >5,2x10¹²/л у девочек)



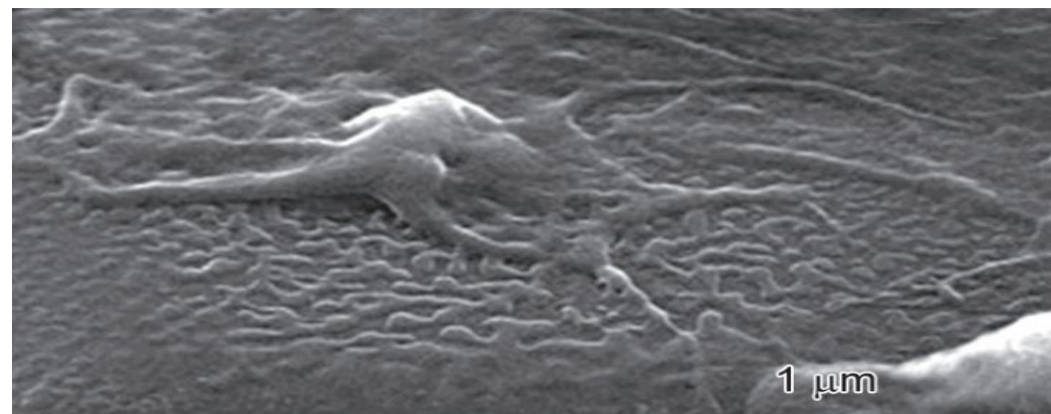
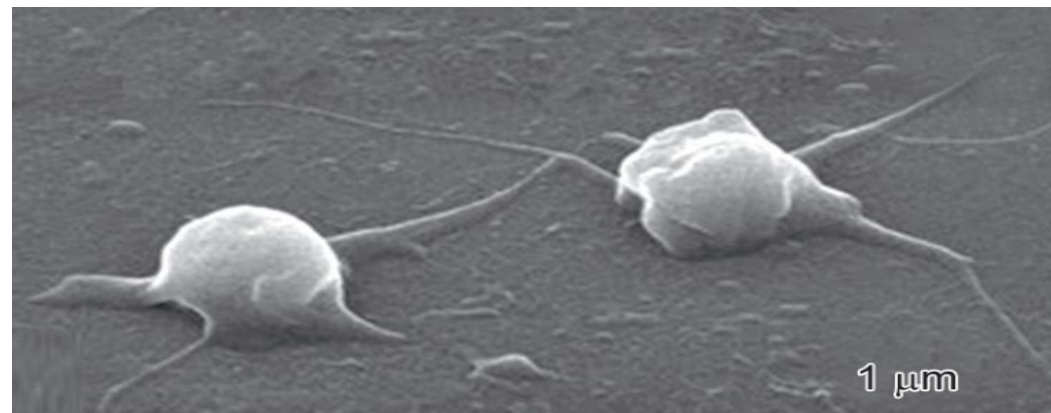
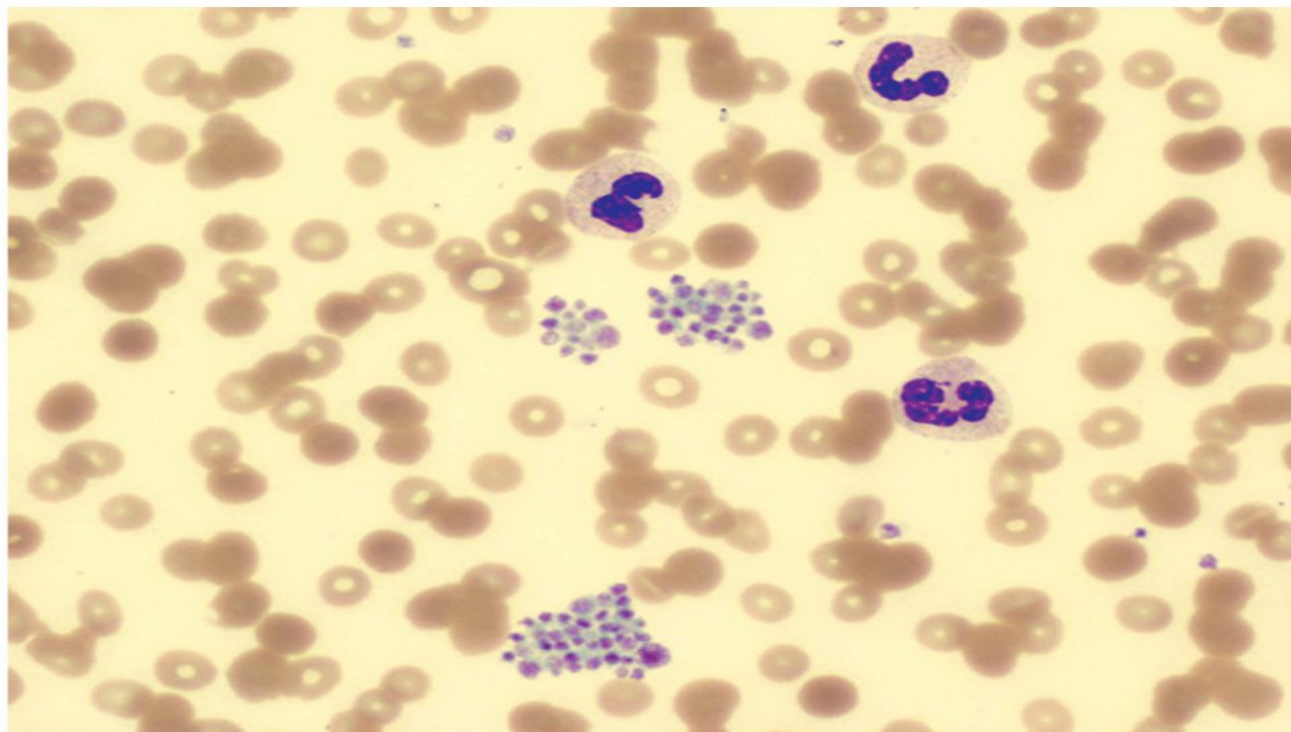
Кинетика железа



- Каким состояниям соответствует картина?

Тромбоциты и коагуляция

Тромбоциты



Тромбоциты

- Нижняя граница нормы $140-150 \times 10^9/\text{л}$
- Продолжительность жизни 8-10 дней
- Индуктор тромбоцитопоэза – ИЛ 11 (почки и печень)
- Гибель- при выполнении служебных обязанностей, в селезенке и случайная деструкция.
- Функция:
 - -обеспечение первичного гемостаза (тромбоцитарная пробка),
 - - доставка прокоагулянтов к месту повреждения сосудов,
 - -участие в ретракции тромба,
 - -питание эндотелия сосудов,
 - - участие в противовирусном иммунном ответе (HLA-рецепторы).

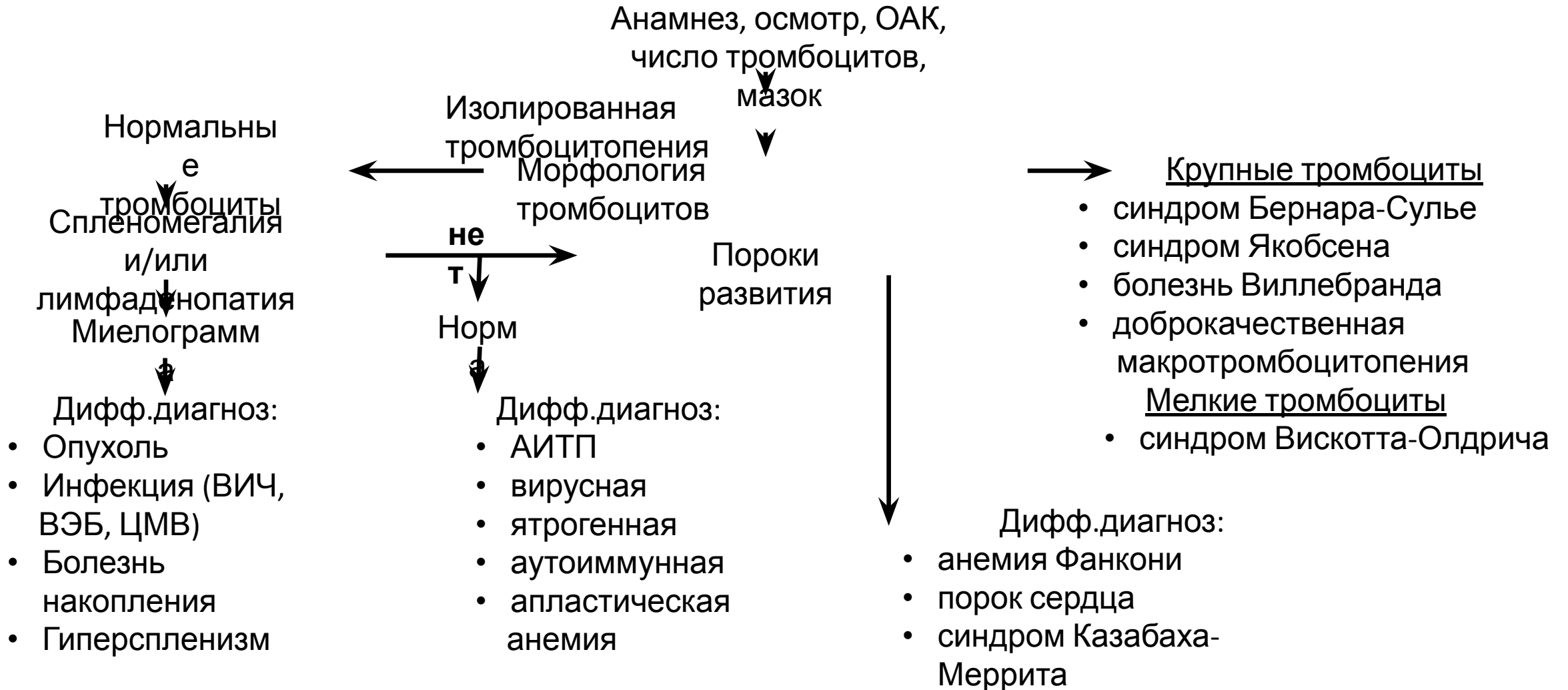
Тромбоцитопении, связанные с разрушением тромбоцитов

- Иммунная (АИТП, на фоне приема препаратов, поствакцинальная, после трансфузий, на фоне аутоиммунных заболеваний, посттрансплантационная, гипертиреоз)
- Неиммунная (микроангиопатия, циклическая тромбоцитопения, ГУС, ТТР)
- Потребление/разрушение тромбоцитов (сепсис/ДВС, синдром Казабаха-Меррита, искусственный клапан сердца)
- Перинатальная патология (аллоиммунные и аутоиммунные тромбоцитопении, легочная гипертензия, полицитемия, инфекции, недоношенность, аспирация мекония, резус-конфликт)

Тромбоцитопении, связанные с нарушением функции костного мозга

- Наследственные заболевания (ТАR-синдром, анемия Фанкони, синдром Бернара-Сулье, синдром Вискотта-Олдрича, тромбастения Гланцманна и т.д.)
- Метаболические расстройства (инфильтрация костного мозга, поражение злокачественной опухолью, болезни накопления, миелофиброз)
- Приобретенные заболевания (апластическая анемия, печеночная недостаточность, ятрогенная, после облучения, тяжелый железодефицит)
- Секвестрация (гипотермия, гиперспленизм – портальная гипертензия, опухоль, инфекция, нарушение обмена гликогена, «синий» порок сердца)

Изолированная тромбоцитопения



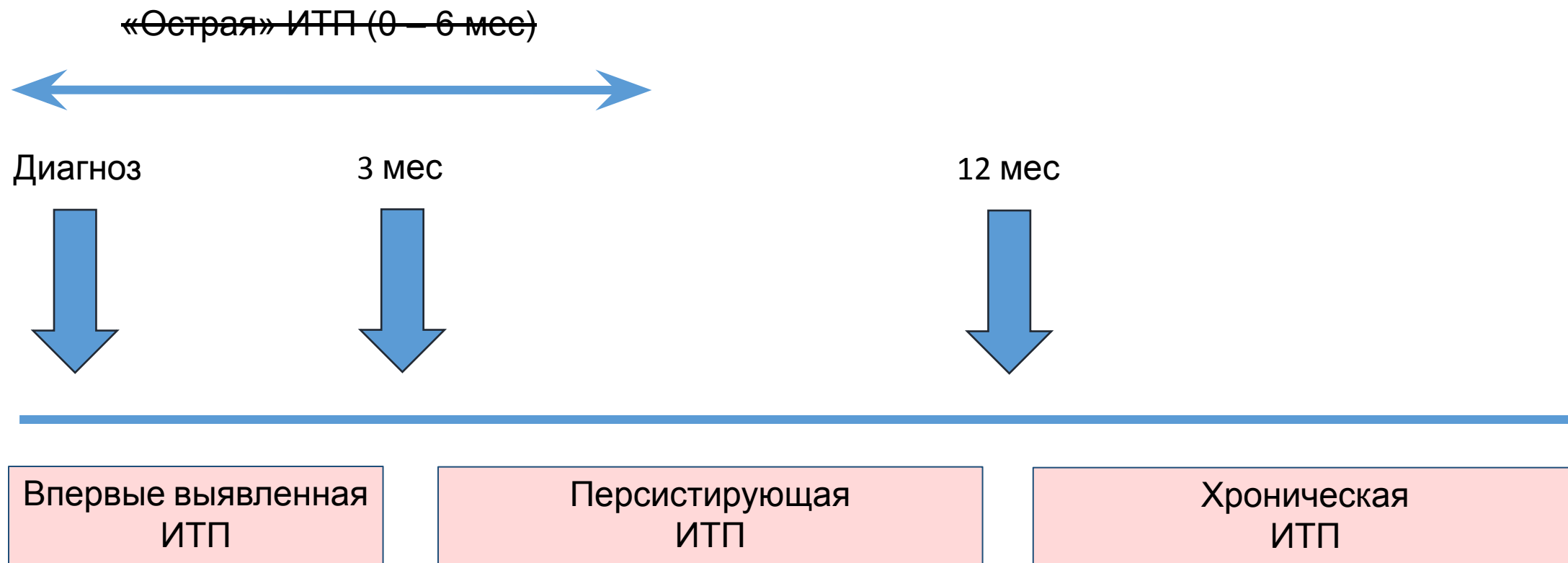
Определение ИТП

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура **ИТП**
Иммунная тромбоцитопения

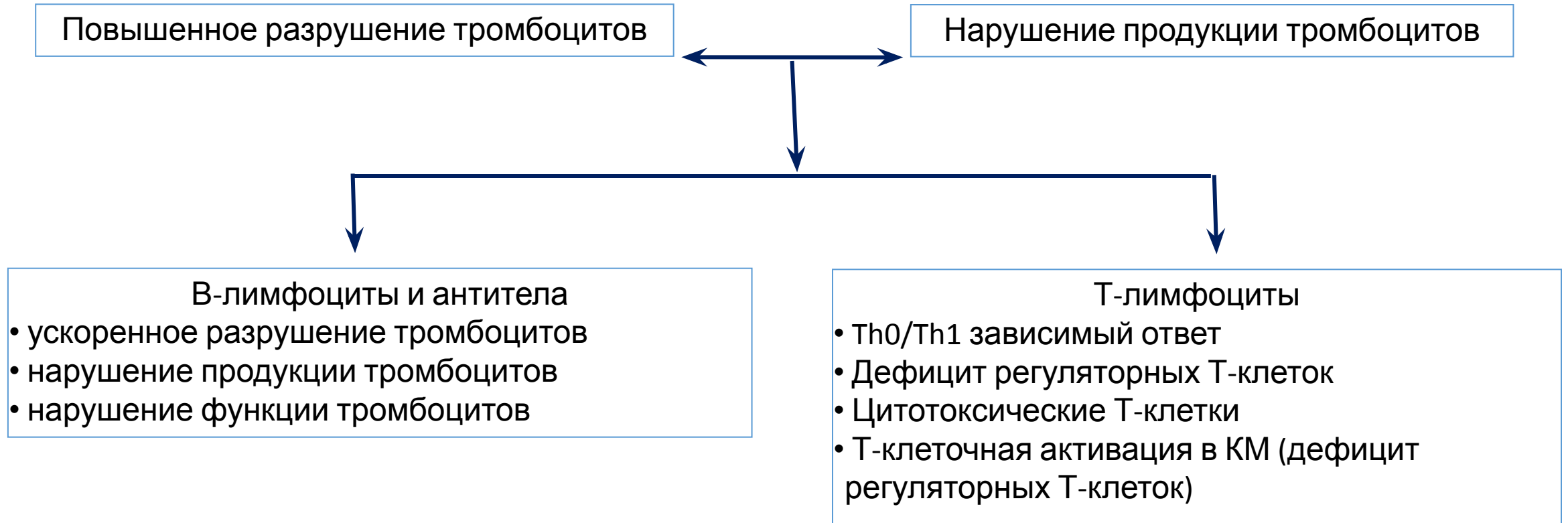


- аутоиммунное заболевание, связанное с ускорением разрушения и нарушением образования тромбоцитов, опосредованные антителами и Т-лимфоцитами
- уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$
 - 100-150 редко (6.9%) прогрессирует <100
 - 100-150 часто нормальный уровень в некоторых этнических группах
 - 100-150 – частый уровень «физиологической» тромбоцитопении у беременных
- первичная
- вторичная

Продолжительность и определения ИТП



Иммунопатогенез ИТП



Рекомендации по диагностике ИТП у детей и взрослых

| Базисные тесты | Потенциально информативные | Тесты с недоказанным или неуточненным значением |
|---|---|---|
| Анамнез болезни | GP-специфические АТ | Тромбопоэтин |
| Семейный анамнез | АФС АТ (антикардиолипин, волчаночный антикоагулянт) | Молодые тромбоциты |
| Физикальные данные | АТ к антигенам щитовидной железы, гормоны ЩЖ | Тромбоцит-ассоциированный IgG |
| Клинический анализ крови, ретикулоциты | Тест на беременность | Длительность жизни тромбоцитов |
| Мазок крови | Антинуклеарные АТ | Время кровотечения |
| Уровень иммуноглобулинов | ПЦР на парвовирус и ЦМВ | Сывороточный комплемент |
| Костный мозг | | |
| Группа крови (Rh) | ИТП – диагноз исключения | |
| Прямая проба Кумбса | | |
| H pylori | | |
| ВИЧ | | |
| Гепатит С | | |

АИТП у детей и взрослых

Дети

- У девочек с той же частотой, что у мальчиков
- Резкое начало
- Часто инфекционная продрома
- <20% хронической АИТП

Взрослые

- У женщин чаще, чем у мужчин (2:1)
- Постепенное начало
- Продромальный период редко
- >50% хронической АИТП

Естественное течение ИТП

- У 70-75% детей количество тромбоцитов восстанавливается (не зависимо от того проводилось лечение или нет).
- Еще у 1/3 восстановление происходит на более поздних сроках.

Существующие методы лечения ИТП

Существующие на сегодняшний день стратегии лечения ИТП сфокусированы в основном на ***ингибировании деструкции тромбоцитов***:

- глюкокортикоиды
- **в/венные иммуноглобулины**
- в/венный анти-D иммуноглобулин
- иммуносупрессивные лекарства
- спленэктомия
- моноклональные антитела против В-клеток

Stasi R, Provan D. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 504–22.

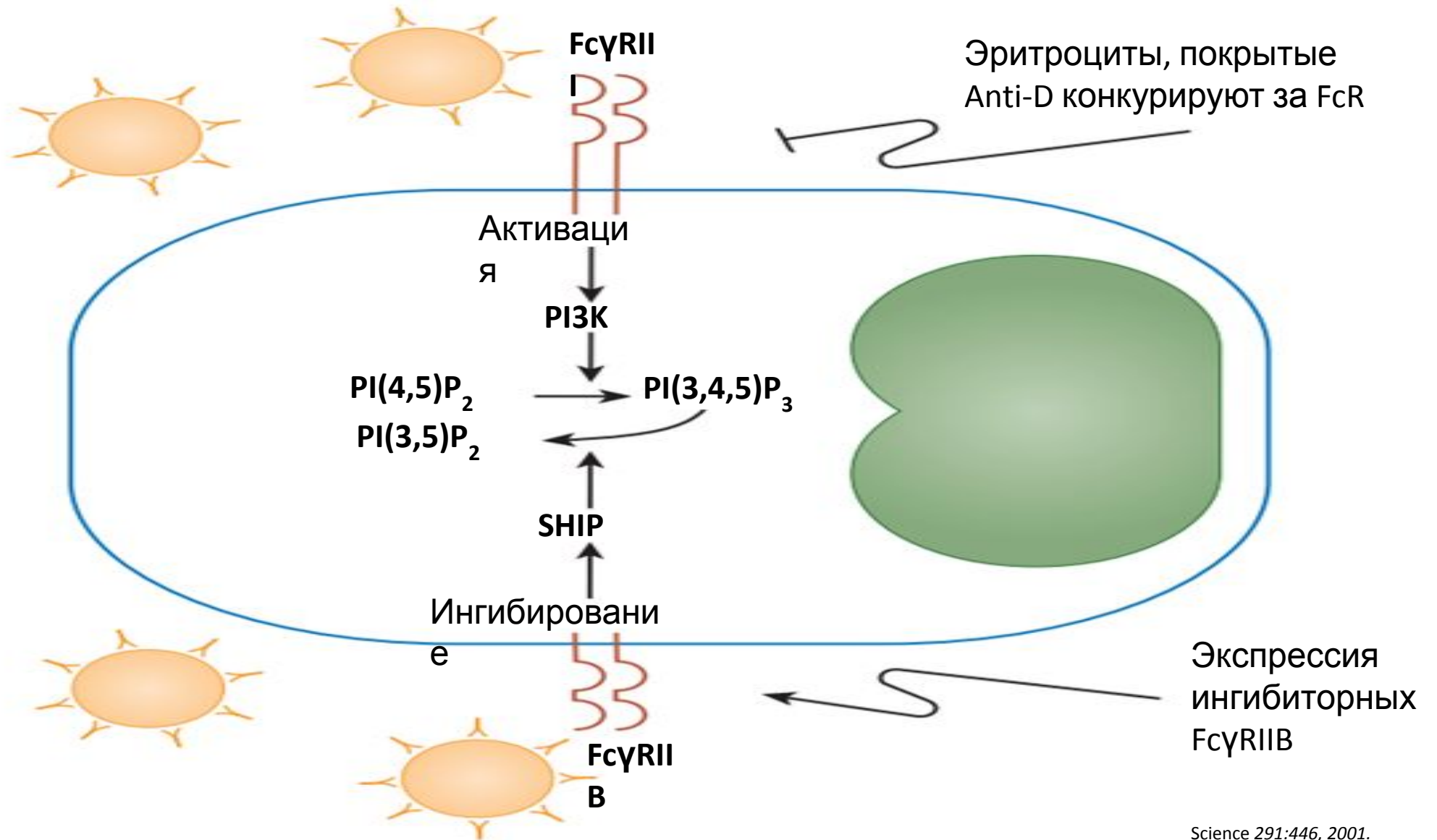
Portielje JE, et al. *Blood* 2001; 97: 2549–54.

Arnold DM, et al. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25–33.

Механизм действия ВВИГ при АИТП

Тромбоциты, покрытые антителами

Макрофаг



Агонисты рецептора ТПО

Элтромбопаг (GSK®)

Непептид-ный

Ромиплостим (Amgen®)

Пептидный

*Нет гомологии с
нативным ТРО*

Лечение хронической ИТП

- Индивидуализация и минимизация – основной принцип лечения
- При отсутствии избыточной кровоточивости не проводить медикаментозное лечение.
- Только on demand (перед операцией, соревнованиями)
- Схема ГКСтерапии: метилпреднизолон 30 мг/кг/с 3 дня, затем 20мг/ 4 дня или Декса 28мг/м² 4 дня
- Спленэктомия редко, только у детей старше 6 лет!!

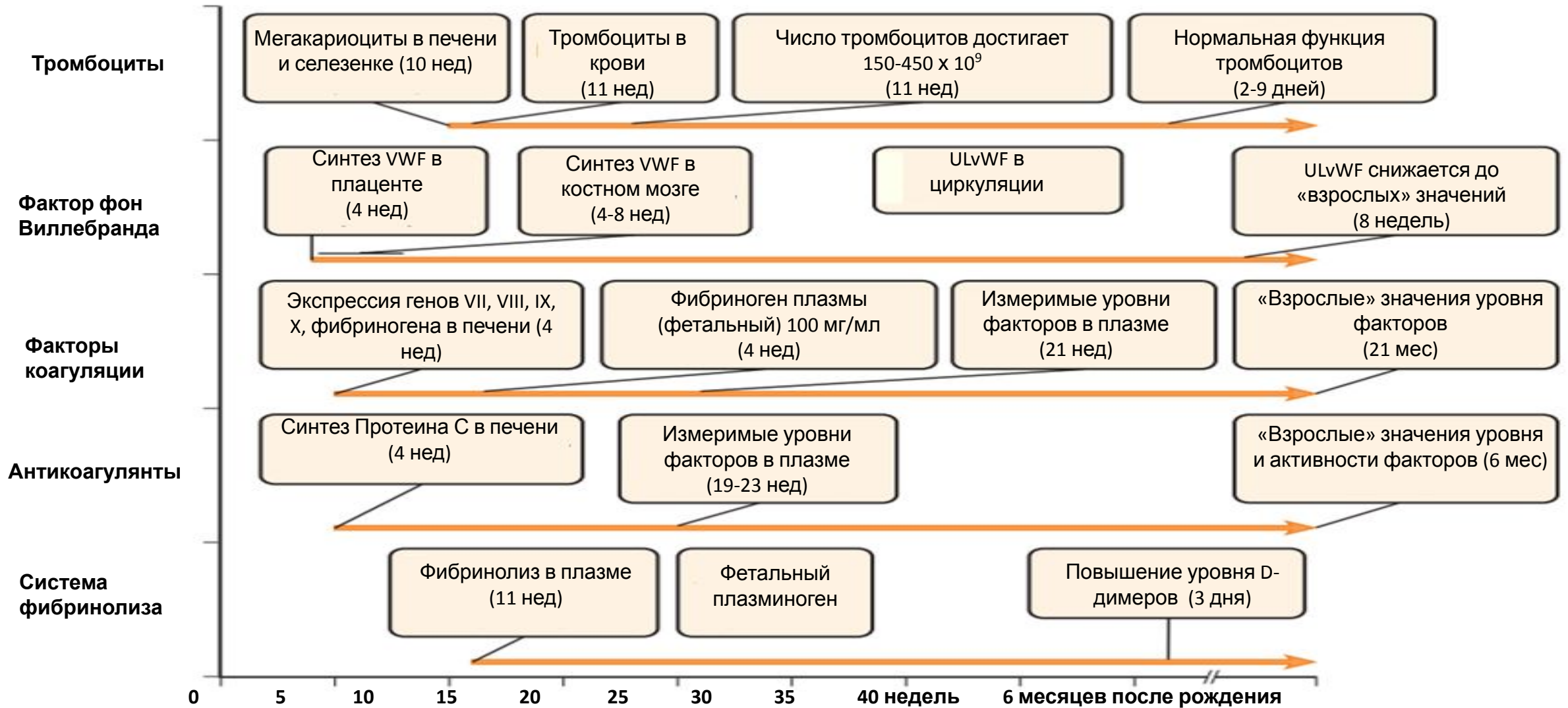
Адгезия, агрегация и ретракция тромбоцитов

- **Адгезия** — свойство тромбоцитов прилипать к поврежденной стенке сосуда. Индекс адгезивности в норме — 20—50 %.
- Снижение индекса свидетельствует об уменьшении способности прилипать к поврежденному месту и наблюдается при: почечной недостаточности; остром лейкозе; некоторых специфических заболеваниях.
- **Агрегация** — способность тромбоцитов соединяться. Спонтанная агрегация в норме — 0—20 %.
- Повышение агрегации бывает при: атеросклерозе; тромбозах; инфаркте миокарда; сахарном диабете.
- Снижение агрегации тромбоцитов происходит при снижении количества тромбоцитов или некоторых специфических болезнях.
- Определение **ретракции кровяного сгустка** — процесс сокращения, уплотнения и выделения сыворотки крови из начального тромба. В норме индекс ретракции — 48— 64 %. Его снижение бывает при уменьшении количества тромбоцитов.

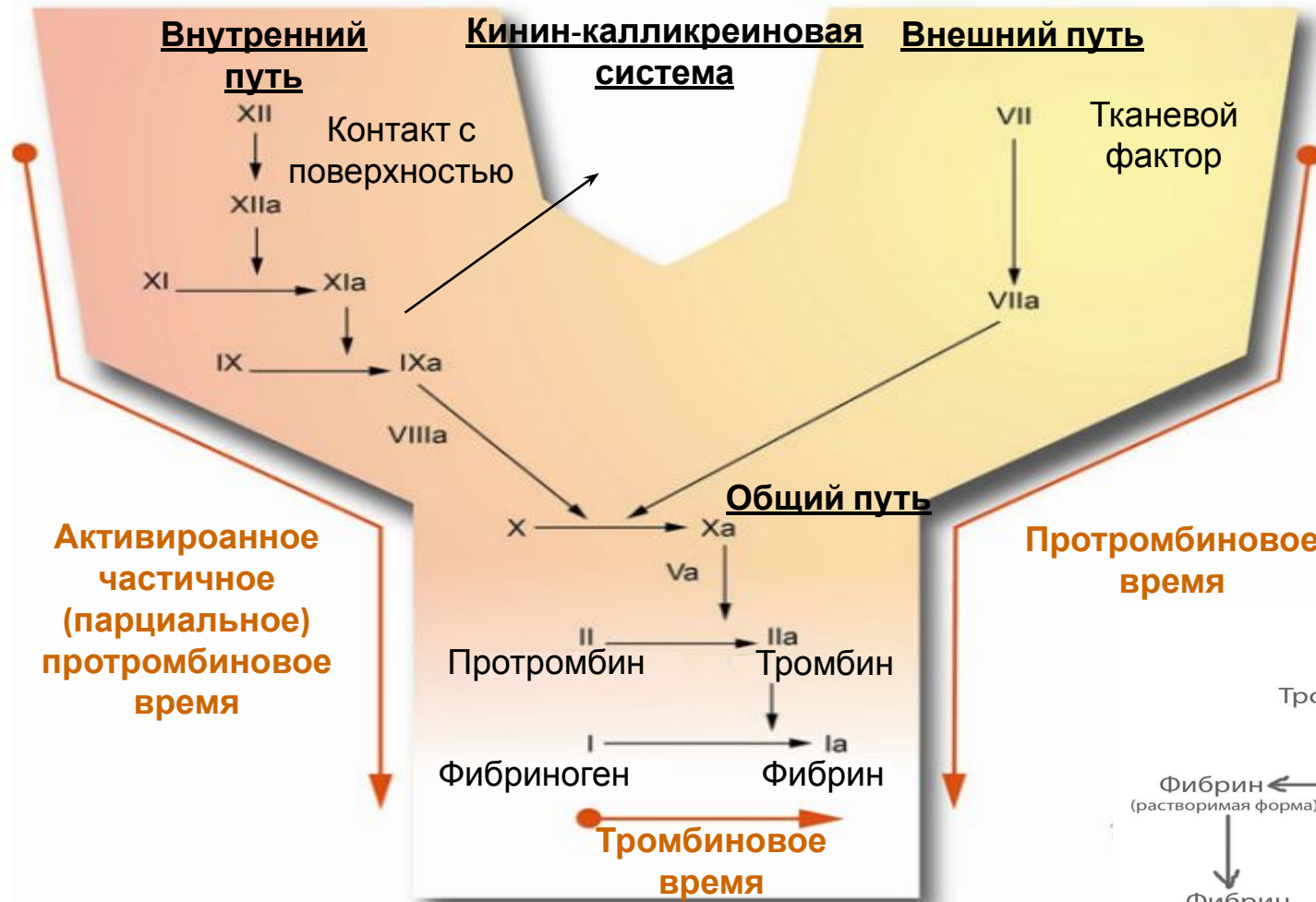
Гемостаз

- Совокупность реакций организма, направленных на профилактику и остановку кровотечения
 - Сосудистый
 - Тромбоцитарный
 - Коагуляционный
- При взаимодействии сосудистого и тромбоцитарного звеньев гемостаза происходит остановка кровотечения на уровне капилляров
- В крупных сосудах эффективный гемостаз возможен только благодаря формированию окончательного тромба (коагуляция)

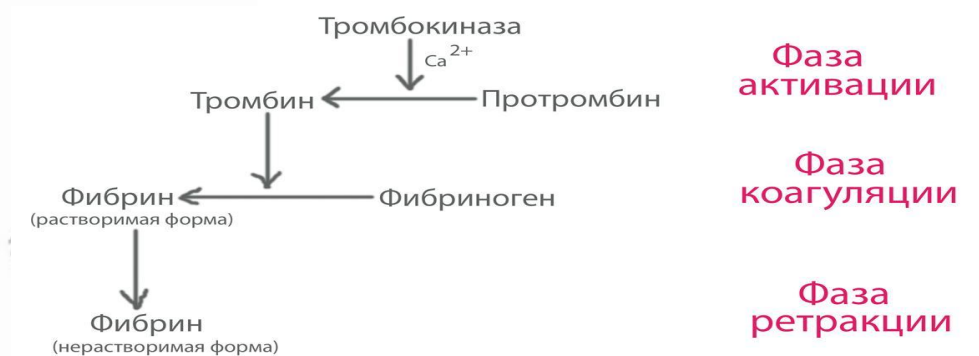
Гемостаз плода и новорожденного



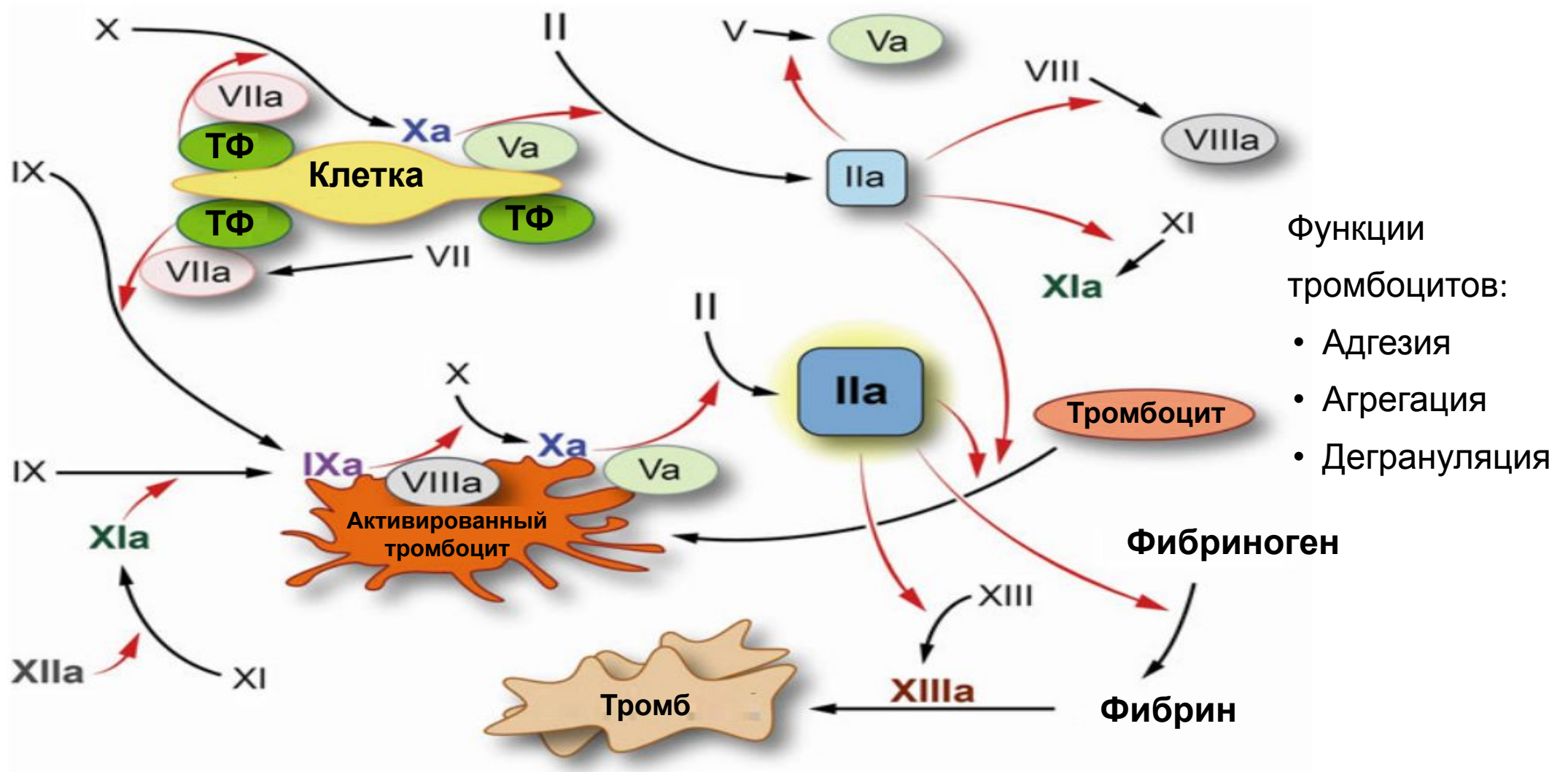
Система гемостаза



- Факторы = зимогены
- Синтез в печени (кроме фактора VIII)
- Факторы II, VII, IX, X подвергаются витамин К-зависимому карбоксилированию
- Тканевой фактор – гликопротеин, в норме не контактирует с кровью



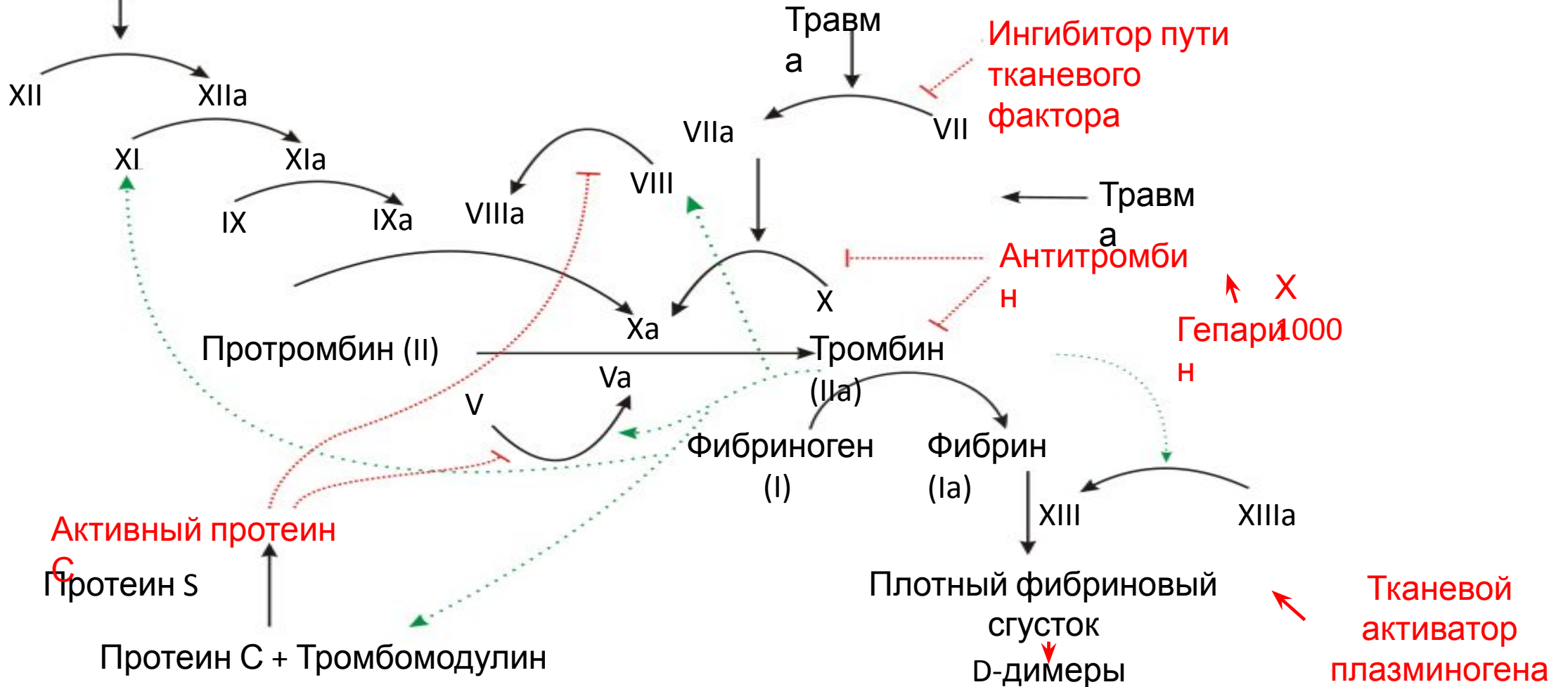
Роль клеточных элементов



Про- и антикоагуляция

Контактная активация
(внутренний путь)

Тканевой фактор
(внешний путь)



Оценка гемостаза

- Время кровотечения (от укола скарификатором до остановки)
- Время свертывания крови
- Коагуляционные тесты
- Функциональные тесты тромбоцитов

Оценка коагуляции

- Протромбин, фибриноген = зависит от функции печени, меняется при воспалении
- Протромбиновое время (**внешний путь**)
Тромбопластин = тканевой фактор + фосфолипиды
Инкубация с сывороткой пациента, добавление Ca^{++}
Оценка времени до формирования сгустка
- Протромбиновый индекс
 $\text{ПТИ} = \text{ПТВ пациента} / \text{норма ПТВ лаборатории}$
- Международное нормализованное отношение МНО = $\text{ПТВ пациента} / \text{норма ПТВ лаборатории}$ Учитывается тип реагента (активность ТФ)

Оценка коагуляции

- Активированное парциальное (частичное) потромбиновое время (**внутренний и общий путь**)

Частичный тромбопластин = фосфолипиды -
тканевой фактор

+ поверхность с отрицательным зарядом

Инкубация с сывороткой пациента, добавление Ca^{++}

Оценка времени до формирования сгустка

- Тромбиновое время (**общий путь**)

Фибриноген + сыворотка пациента + тромбин

Характеристики кровотечения при дефекте тромбоцитарного или коагуляционного гемостаза

| Клиническая Характеристика | Тромбоцитарный гемостаз | Коагуляция |
|--|--------------------------|------------------------------|
| Локализация кровотечения | Кожа, слизистые оболочки | Мягкие ткани, мышцы, суставы |
| Кровотечение после малых порезов | Да | Редко |
| Петехии | Есть | Нет |
| Экхимозы | Малые, поверхностные | Отсутствуют |
| Гемартрозы | Редко | Часто |
| Кровотечение после травмы или операции | Немедленное | Отложенное |

Геморрагический синдром (типы кровоточивости)



- Гематомный (гемофилии А, В (дефицит VIII, IX факторов).)
 - гематомы и гемартрозы
 - отсроченность на несколько часов (сначала срабатывает первичное звено гемостаза)
 - увеличение времени свертывания
 - клинически выявляются обширные кровоизлияния в подкожную клетчатку, под апоневрозы, в серозные оболочки, мышцы, суставы с развитием деформирующих артрозов, контрактур, патологических переломов, профузные посттравматические и спонтанные кровотечения.
- Петехиально-пятнистый, или микроциркуляторный (тромбоцитопении, тромбоцитопатии)
 - кровоизлияния спонтанные, полиморфные и полихромные, сыпь петехиально-пятнистая
 - кровотечения из слизистых оболочек: носовые, ЖКК, у девочек в пубертате – менструальные
 - положительные эндотелиальные пробы
 - снижение количества тромбоцитов (м.б. N) и ретракции кровяного сгустка, увеличение длительности кровотечения
 - не наблюдается послеоперационных кровотечений, кроме после тонзиллэктомии. Опасны частые кровоизлияния в мозг, которым предшествуют петехиальные

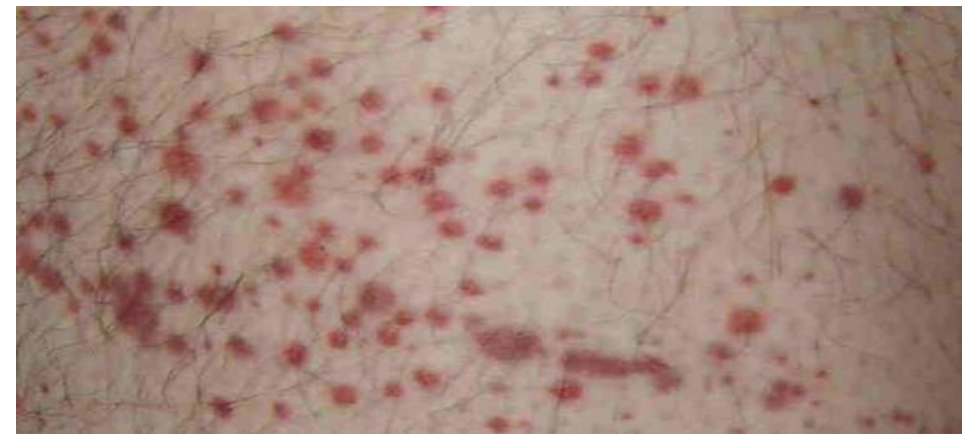
Типы кровоточивости

- Гематомный (гемофилии А, В (дефицит VIII, IX факторов).)
 - гематомы и гемартрозы
 - отсроченность на несколько часов (сначала срабатывает первичное звено гемостаза)
 - увеличение времени свертывания
 - клинически выявляются обширные кровоизлияния в подкожную клетчатку, под апоневрозы, в серозные оболочки, мышцы, суставы с развитием деформирующих артрозов, контрактур, патологических переломов, профузные посттравматические и спонтанные кровотечения



Типы кровоточивости

- Петехиально-пятнистый, или микроциркуляторный (тромбоцитопении, тромбоцитопатии)
 - кровоизлияния спонтанные, полиморфные и полихромные, сыпь петехиально-пятнистая
 - кровотечения из слизистых оболочек: носовые, ЖКК, у девочек в пубертате – менструальные
 - положительные эндотелиальные пробы
 - снижение количества тромбоцитов (м.б. N) и ретракции кровяного сгустка, увеличение длительности кровотечения
 - не наблюдается послеоперационных кровотечений, кроме после тонзиллэктомии. Опасны частые кровоизлияния в мозг, которым предшествуют петехиальные кровоизлияния



Типы кровоточивости



Nature Reviews | Disease Primers

- Микроциркуляторно-гематомный, или смешанный (ДВС-синдром, болезнь Виллебранда)
 - 2 фаза ДВС-синдрома - тромбоцитопения и коагулопатия потребления
 - болезнь Виллебранда - сочетанием тромбоцитопатии с дефицитом VIII фактора свертывания

Типы кровоточивости

- Васкулитно-пурпурный (геморрагический васкулит)
 - сыпь папулезно-геморрагическая, симметричная, располагается на разгибательных поверхностях конечностей, над суставами
 - тенденция к гиперкоагуляции
 - является результатом экссудативно-воспалительных изменений в микрососудах на фоне иммуноаллергических и инфекционно-токсических нарушений. Наиболее часто среди этой группы заболеваний встречается геморрагический васкулит (синдром Шенлейна—Геноха), при котором геморрагический синдром представлен симметрично расположенными (преимущественно на конечностях в области крупных суставов) элементами, четко отграниченными от здоровой кожи, выступающими над ее поверхностью, представленными папулами, волдырями, пузырьками, которые могут сопровождаться некрозом и образованием корочек. Возможно волнообразное течение, «цветение» элементов от багряного до желтого цвета с последующим мелким шелушением кожи. При васкулитно-пурпурном типе возможны абдоминальные кризы с обильным



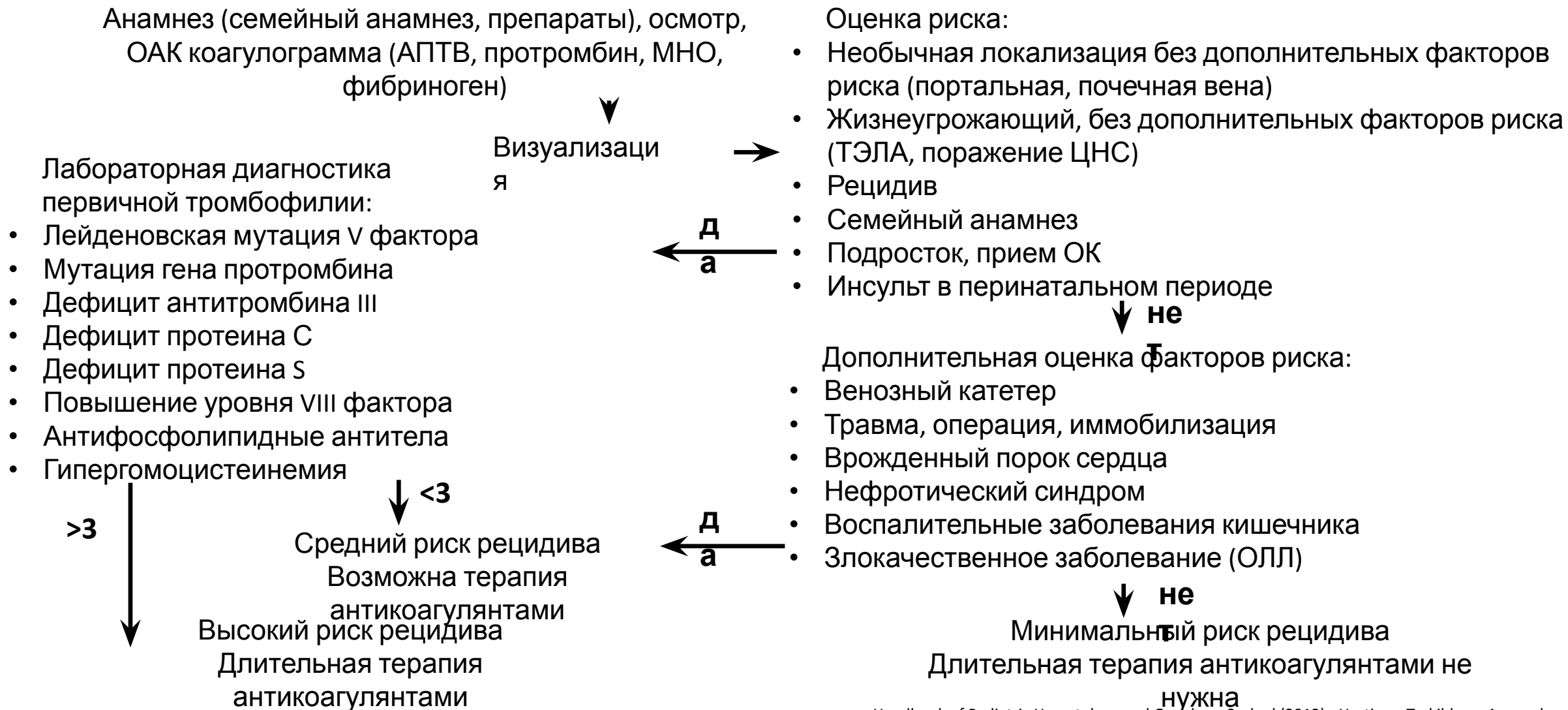
Source: Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ, Chumley HS: *The Color Atlas of Family Medicine, Second Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Типы кровоточивости



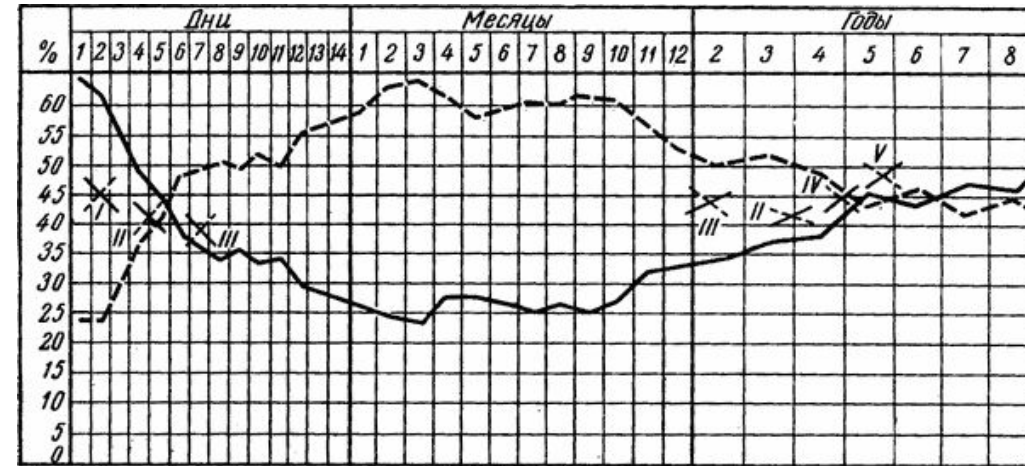
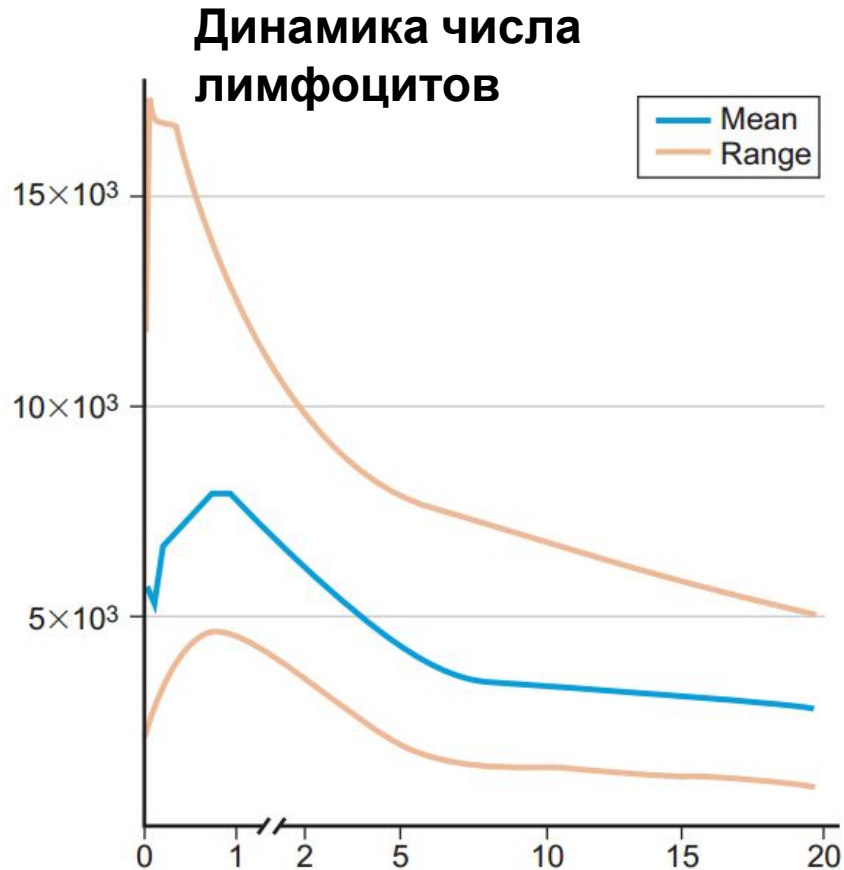
- Ангиоматозный (болезнь Рандю-Ослера) телеангиоэктазии
 - ангиоматозные высыпания, в т.ч. висцеральные, кровоточат при внешнем воздействии, иногда спонтанно

Венозный тромбоз



Лейкоциты

Возрастные изменения лейкоцитарной формулы



Первый и второй перекресты кривых нейтрофилов и лимфоцитов (по А. Ф. Туру). Римскими цифрами обозначены варианты перекрестов:

I — по Липпману

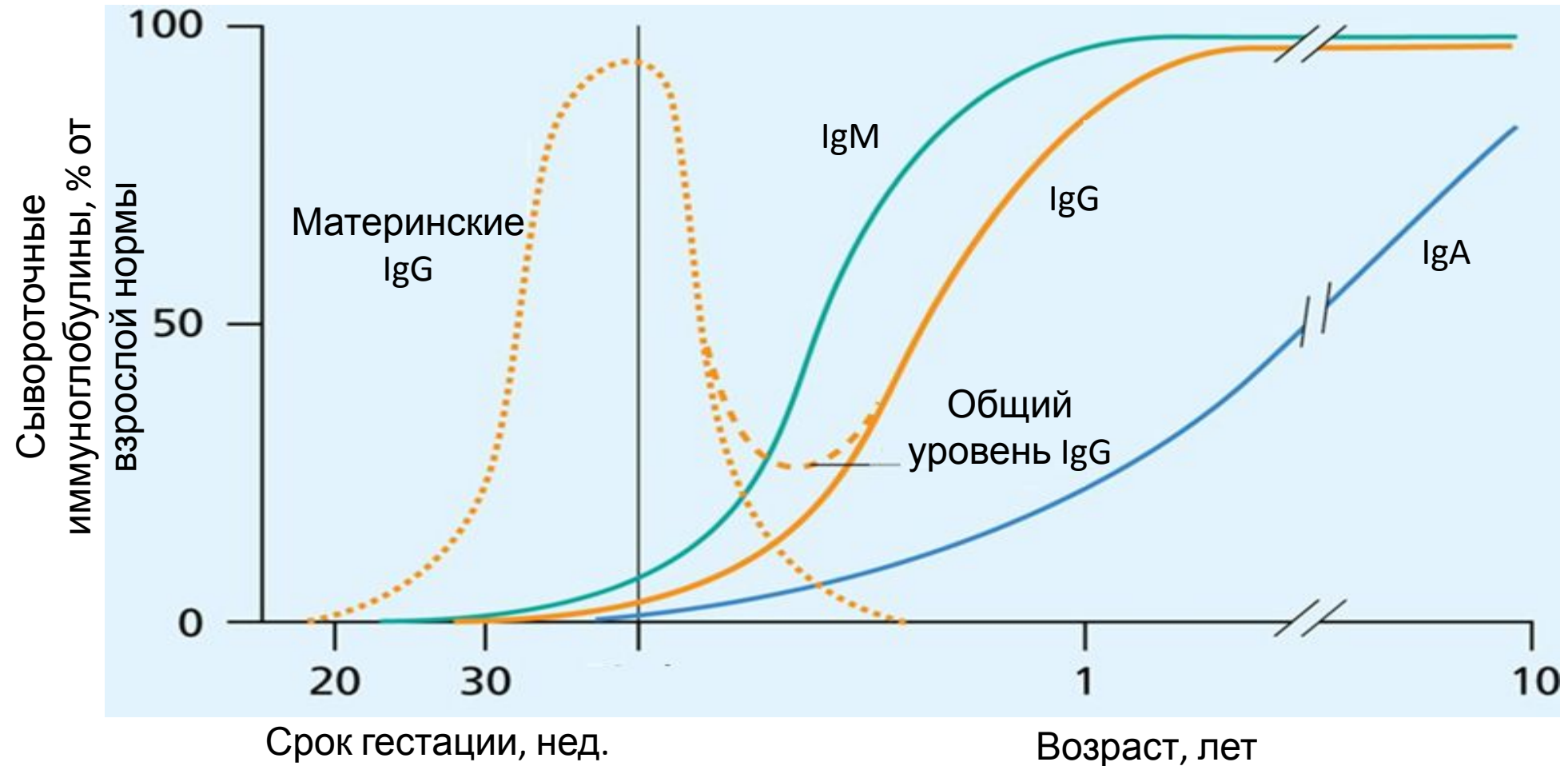
II — по Зиборди

III — по Карстаньену

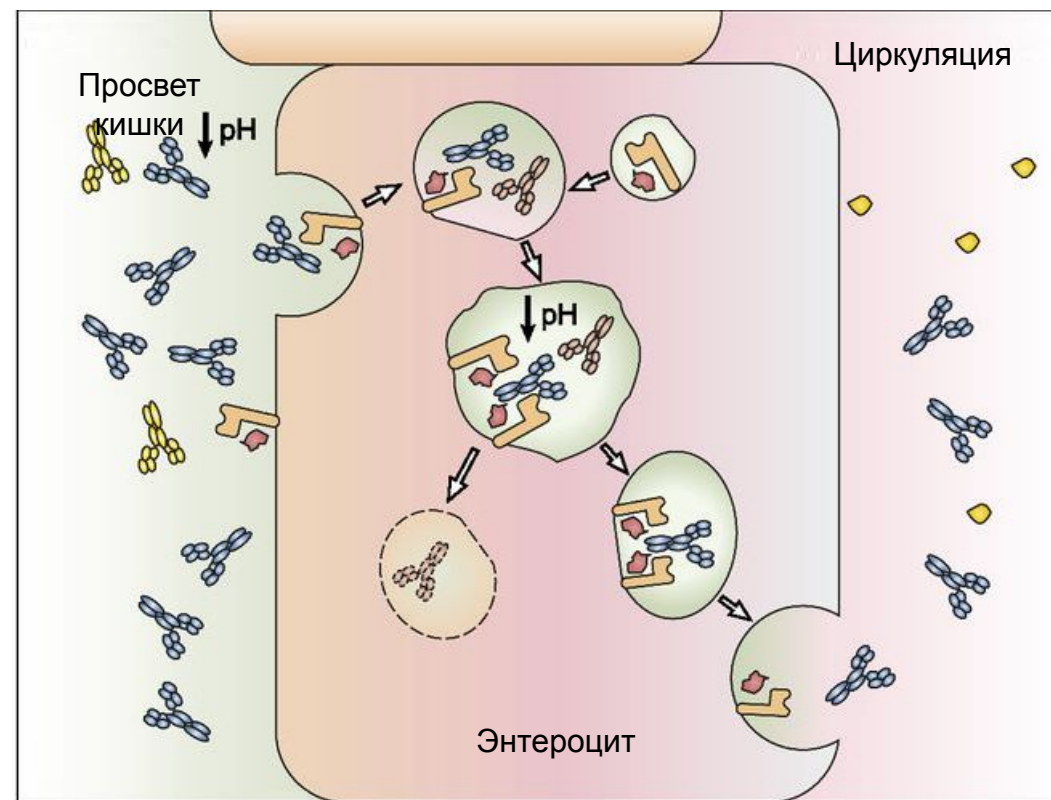
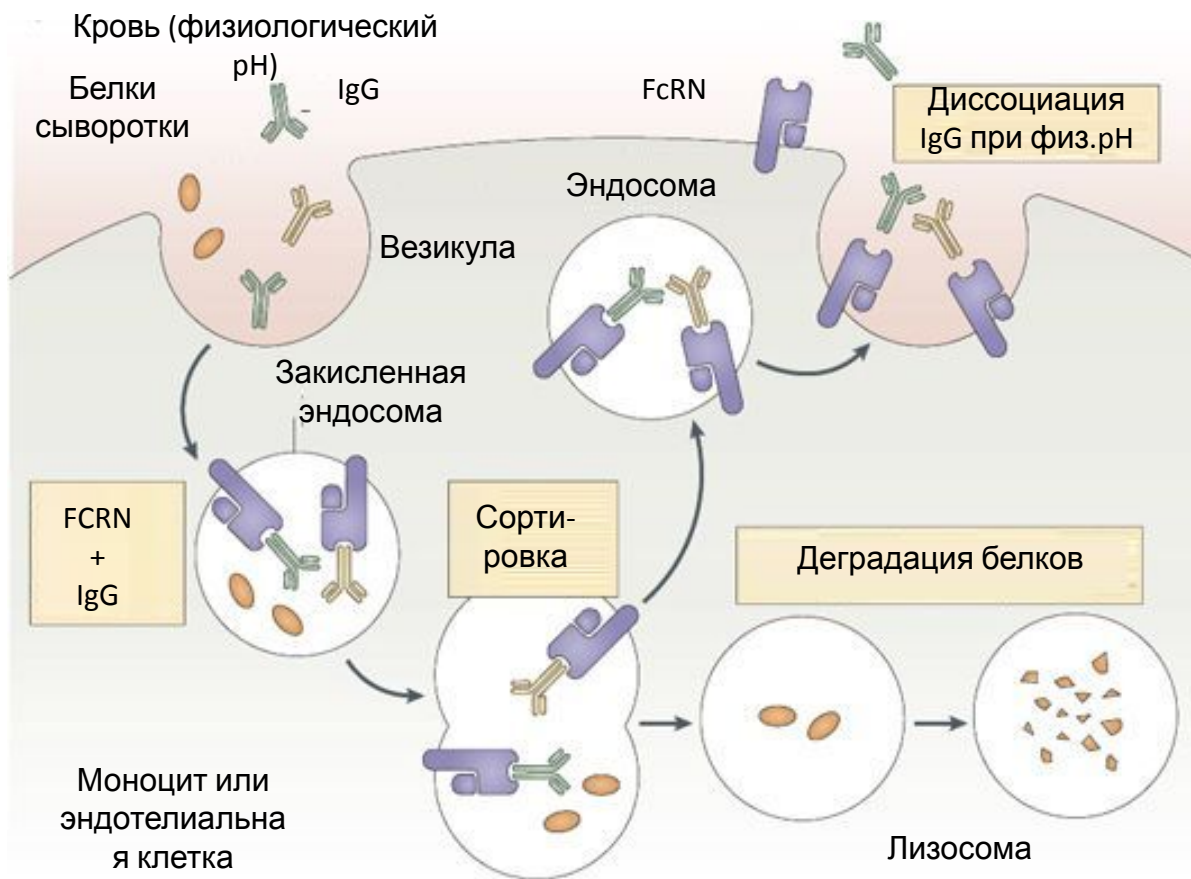
IV — по Н. П. Гундобину

V — по Рабиновичу

Динамика уровня иммуноглобулинов



Транспорт иммуноглобулинов

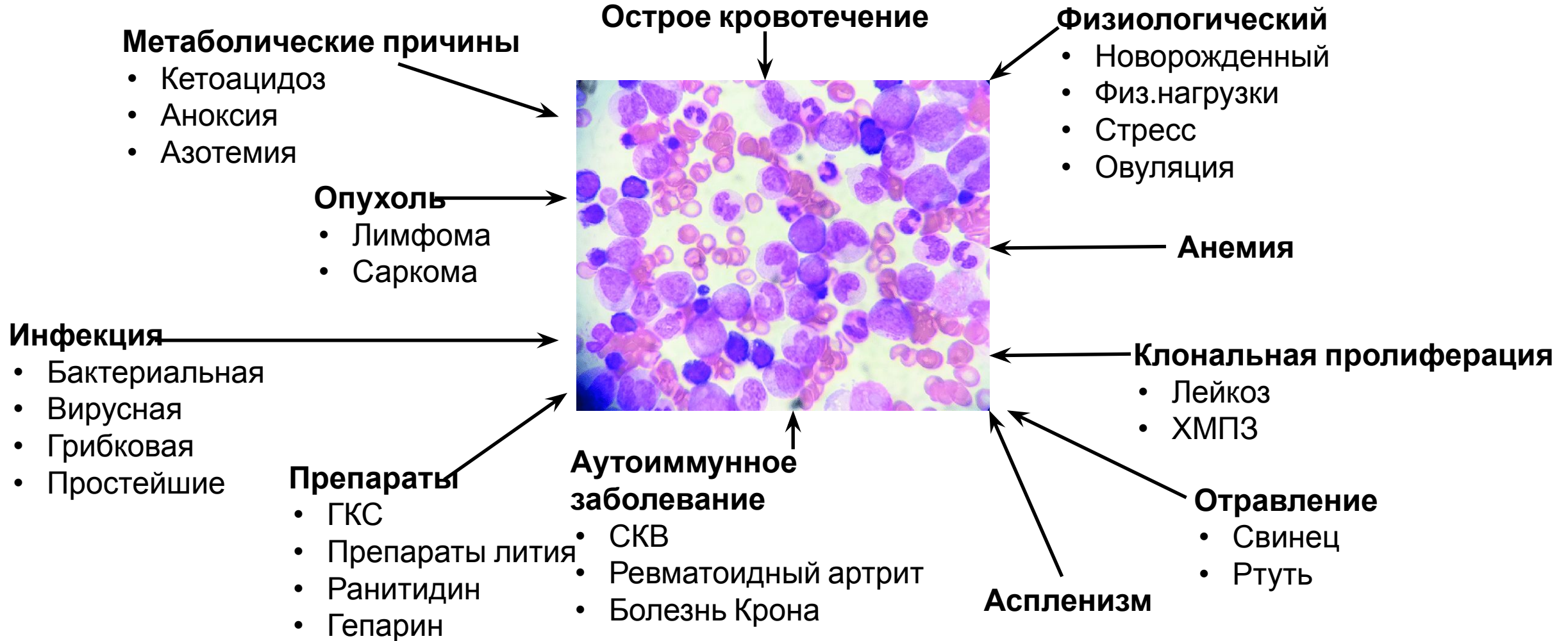


Лейкоциты. Особенности нейтрофилопоза у новорожденных и детей раннего возраста.

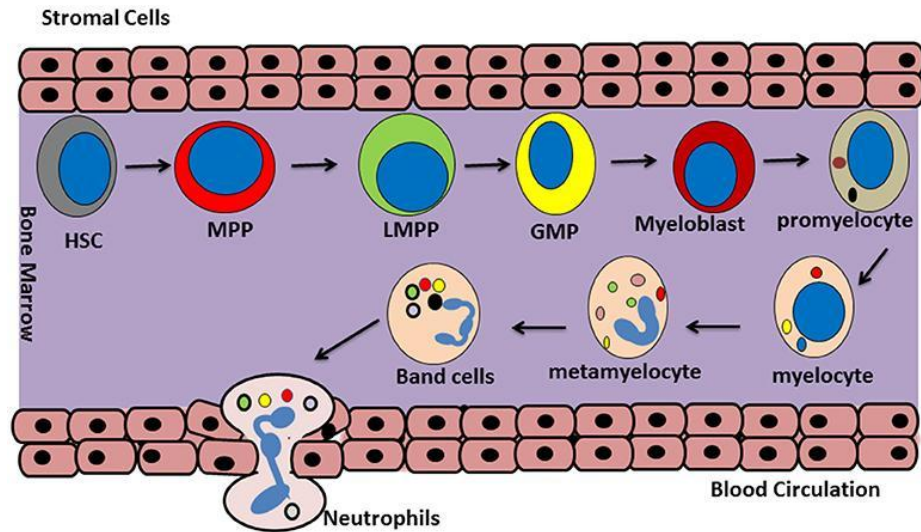
- Снижен костно-мозговой резерв
- Нарушена способность к хемотаксису и адгезии к клеткам эндотелия сосудов
- Снижена секреторная и микробицидная функция нейтрофилов
- Нарушена адекватная функция фагоцитоза, дегрануляции и слияния фагосом с лизосомами
- Нейтрофильная (транзиторная) недостаточность наблюдается у здоровых доношенных детей до 3 месяцев и у недоношенных до 6 месяцев жизни.

Транзиторное нарушение слияния фагосом и лизосом сопровождается все вирусные инфекции! Быстрое присоединение вторичных инфекций и распространение инфекционных агентов в тканях с помощью нейтрофилов с несостоятельным фагоцитозом.

Лейкоцитоз

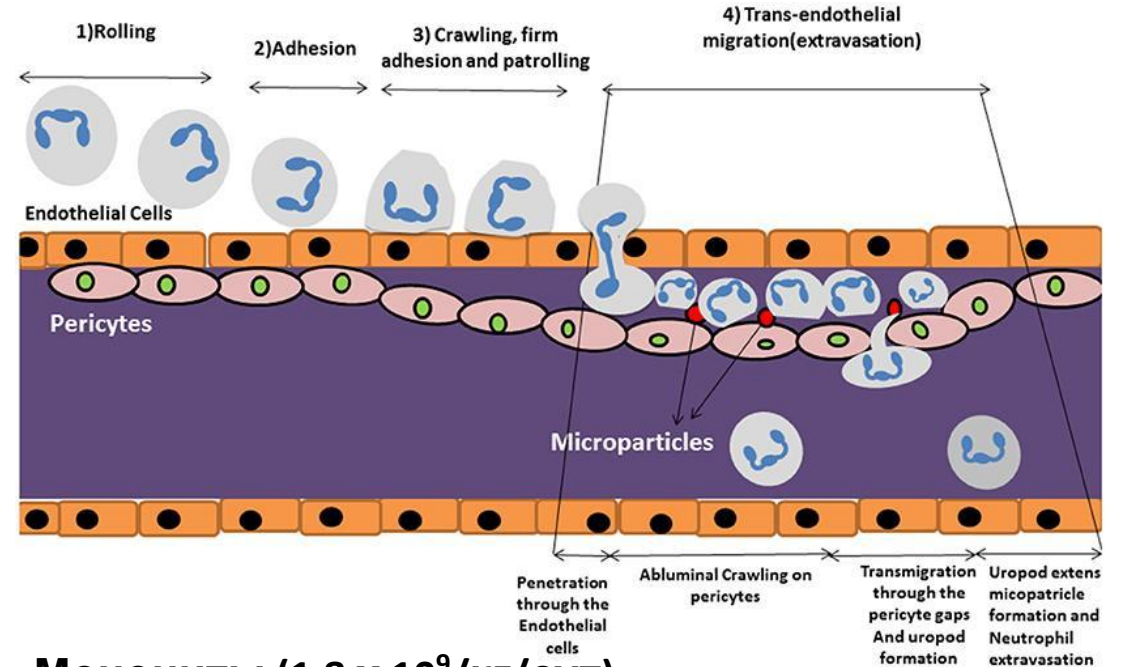


Кинетика нейтрофилов и моноцитов



Нейтрофилы ($1,8 \times 10^8$ /кг/сут)

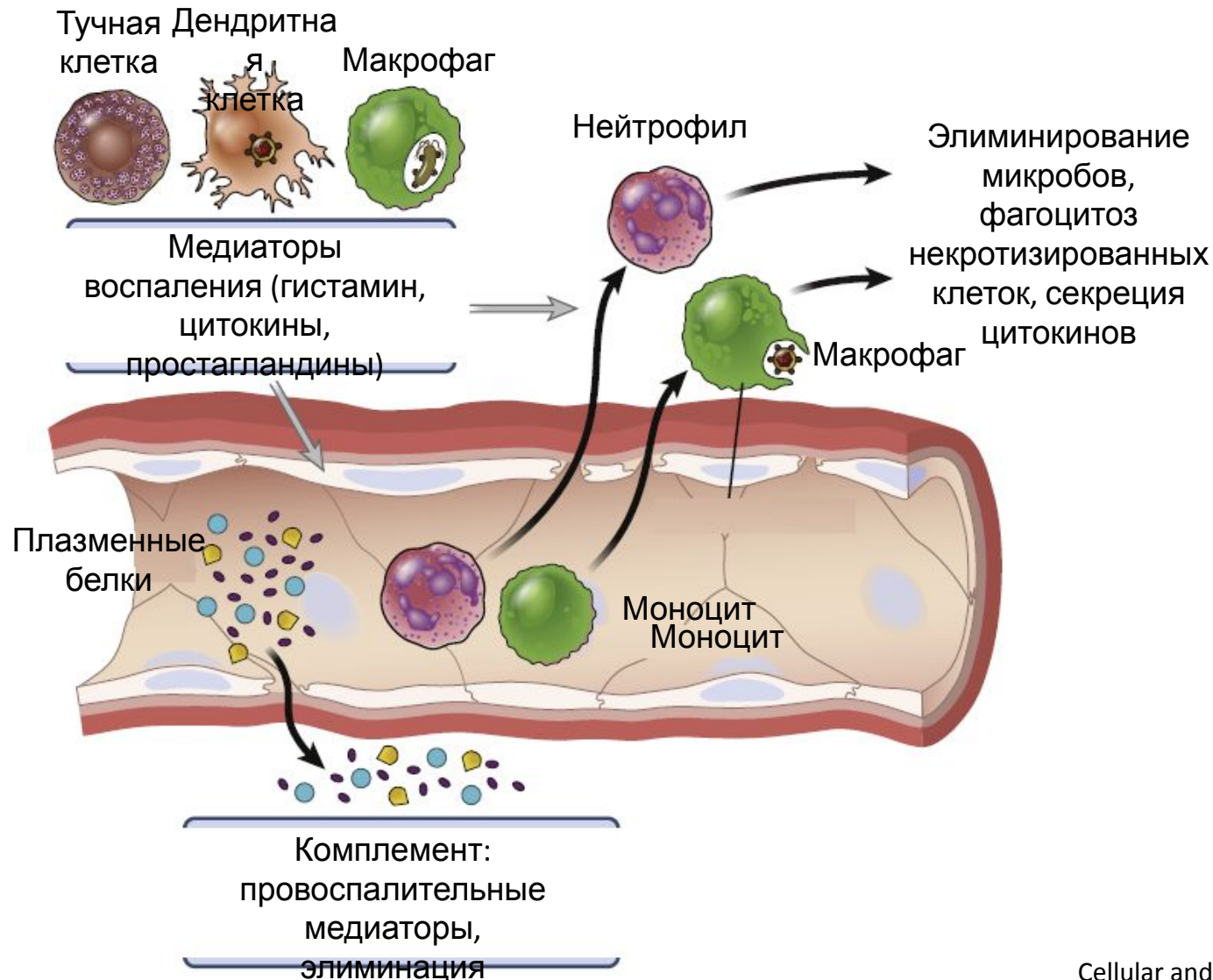
- Митоз (миелобласт-миелоцит) 7-9 дней
- Созревание 3-7 дней
- Циркуляция ($3,2 \times 10^8$ /кг) 4-10 часов
- Маргинализация ($3,3 \times 10^8$ /кг) 4-10 часов



Моноциты ($1,8 \times 10^9$ /кг/сут)

- Митоз (миелобласт-миелоцит) 30-48 часов
- Моноцит в к/м 24 часа
- Моноцит в циркуляции ($1,8 \times 10^7$ /кг) 36-104 часа
- Тканевые макрофаги: от нескольких дней до месяцев

Воспалительный ответ



- Активация рецепторов врожденного иммунитета
- Секреция медиаторов, повышающих проницаемость сосудов и активирующих экспрессию рецепторов адгезии
- Секреция хемокинов

Причины нейтрофильного лейкоцитоза

Повышение скорости деления

- Хроническая инфекция
- Хроническое воспаление (НЯК)
- Опухоль (цитокины)
- Восстановление после нейтропении
- Клональная пролиферация
- Лекарства (препараты лития, ранитидин)

Выброс из костномозгового пула

- ГКС
- Стресс
- Гипоксия
- Острая инфекция

Подавление маргинализации

- Стресс
- Инфекция
- Физическая нагрузка
- Дефекты адгезии

Подавление выхода из циркуляции

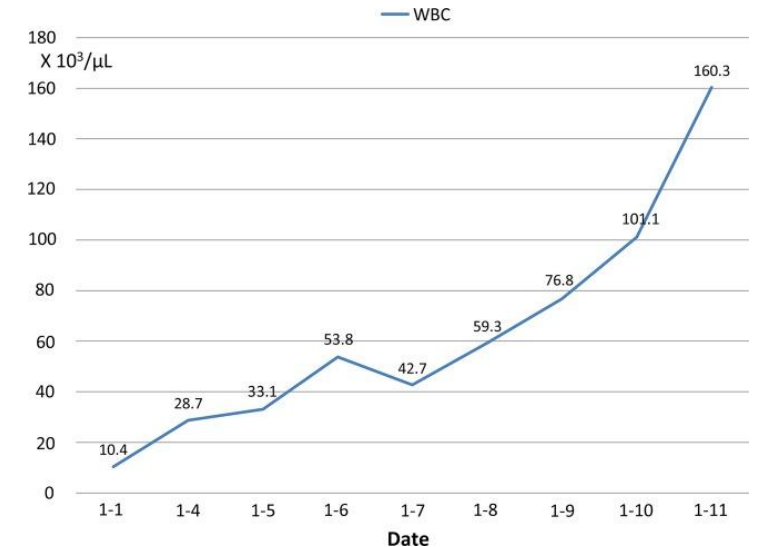
- ГКС
- Спленэктомия
- Дефекты адгезии

Длительность нейтрофильного лейкоцитоза

| Тип | Причина | Пример |
|---------------------------|---|--|
| Острый приобретенный | Бактериальные инфекции Операция Острый стресс Препараты | Ожоги, диабетический кетоацидоз, тепловой шок, восстановление после нейтропении, физ.нагрузка ГКС, эпинефрин, ростовые факторы, препараты лития |
| Хронический приобретенный | Хроническое воспаление Персистирующая инфекция Хронический стресс Другие причины | НЯК/болезнь Крона, ревматоидный артрит, васкулит Туберкулез Хроническая кровопотеря, гипоксия, хронический гемолиз Спленэктомия, лимфома Ходжкина, солидная опухоль |
| Пожизненный | Врожденный аспленизм Врожденные заболевания | Врожденная нейтрофилия, дефекты адгезии, синдромы периодической лихорадки |

Клинический случай

| Day | WBC | HgB | Platelet | Blast | Myelo | Meta | Band | Seg | Eo | Lymph | Mono | NRBC |
|-----|------|------|----------|-------|-------|------|------|-----|----|-------|------|------|
| 1 | 10.4 | 13.9 | 329 | 0 | 0 | 0 | 0 | 45 | 2 | 45 | 7 | 0 |
| 3 | 28.7 | 13.5 | 354 | 0 | 1 | 4 | 3 | 61 | 4 | 24 | 3 | 0 |
| 4 | 33.1 | 13.0 | 356 | 0 | 0 | 7 | 3 | 56 | 2 | 30 | 2 | 0 |
| 5 | 53.8 | 13.6 | 332 | 0 | 2 | 1 | 12 | 48 | 2 | 34 | 1 | 0 |
| 6 | 42.7 | 12.5 | 238 | 0 | 1 | 1 | 6 | 38 | 0 | 49 | 5 | 6 |
| 7 | 59.3 | 13.4 | 198 | 0 | 0 | 8 | 17 | 23 | 6 | 41 | 5 | 1 |



Девочка 6 лет. Поступление в инфекционное отделение.

Анамнез: Рецидивирующие синуситы, кашель, лихорадка в течение 1 месяца. Лечение пероральными антибиотиками без эффекта. За 2 дня до поступления отмечается увеличение шейных л/у.

Осмотр: Двустороннее увеличение миндалин, шейные л/у 2×2 см, болезненные, другие л/у не увеличены. Селезенка +3 см.

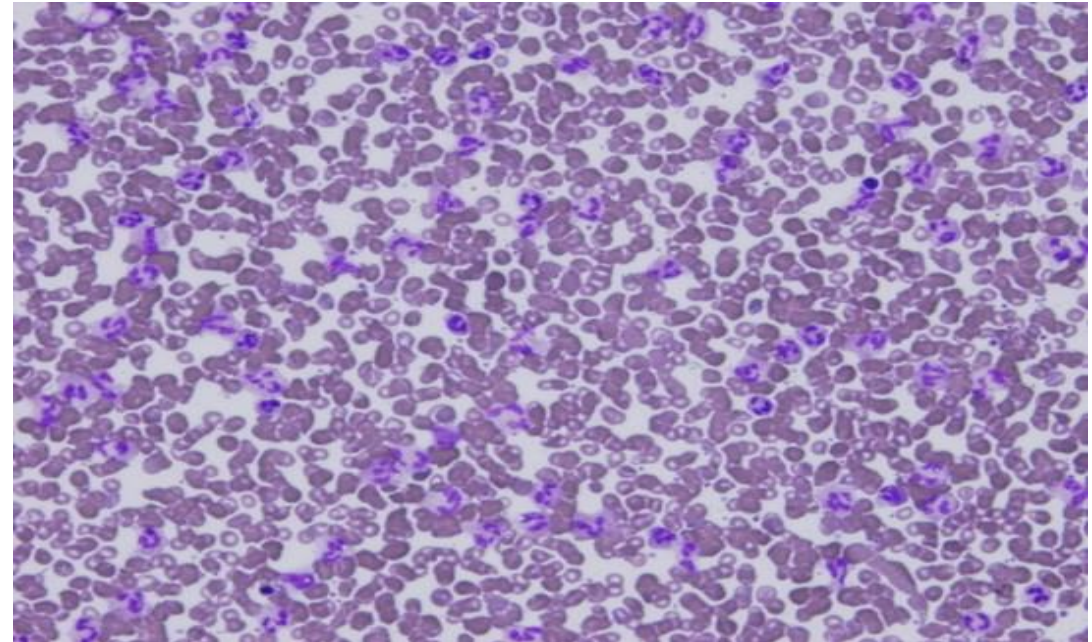
КТ ОГК: без особенностей.

Диагноз?

Лейкемоидная реакция

Лейкемоидная реакция (ЛР) - персистирующий нейтрофильный лейкоцитоз > 50 тыс. в мкл. Выраженный сдвиг влево в лейкоцитарной формуле.

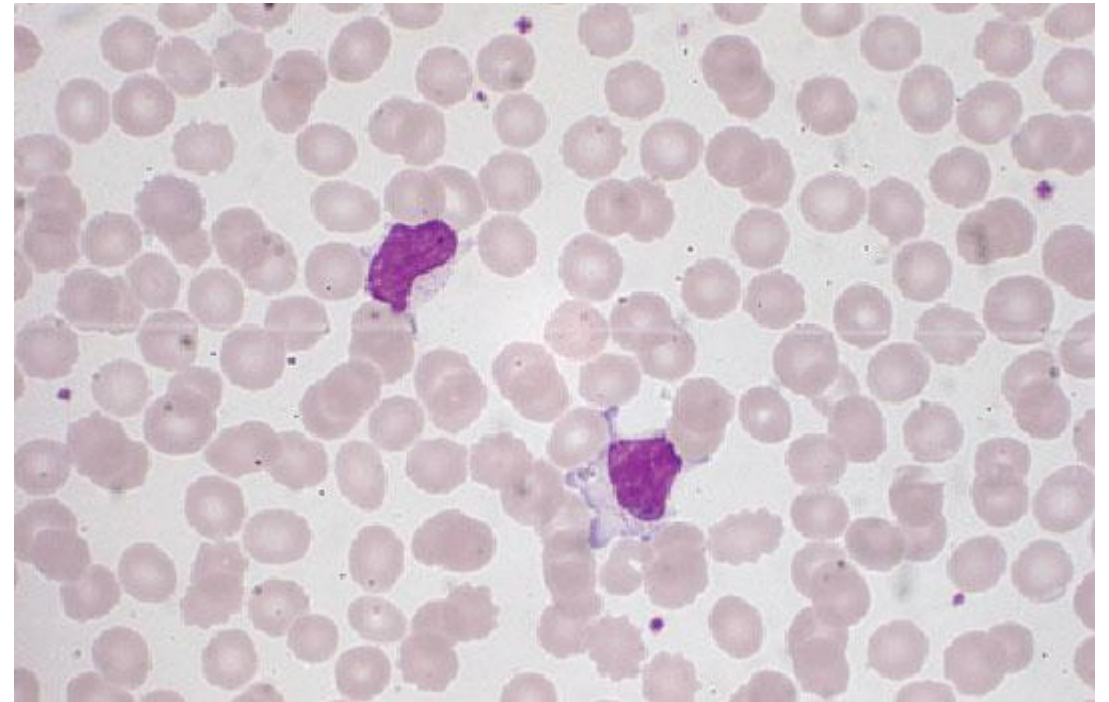
Этиология: тяжелые инфекции, ятрогения (ГКС, Ш-КСФ и т.д.), опухоль, гемолиз.



Дифф.диагноз между лейкемоидной реакцией и лейкозом

| Клинический признак | Лейкемоидная реакция | Лейкоз |
|--------------------------|-----------------------------------|---|
| Основные симптомы | Клиника инфекции | Гепатоспленомегалия Лимфаденопатия |
| ОАК | Нет анемии Нет тромбоцитопении | Анемия Тромбоцитопения |
| Костный мозг | Нормальный, гиперклеточный | Бласты Угнетение эритроидного и мегакариоцитарного ростков |
| Лейкоцитарная ЩФ | Повышена | Норма (повышена при ХМЛ) |

Клинический случай



Мальчик 1 год 7 мес. Обследование перед плановой вакцинацией.

Анамнез: Перинатальный период без особенностей. Дважды эпизоды ОРВИ.

Осмотр: Без особенностей.

Лабораторные данные: WBC 7,200/ μ L (нейтрофилы 4%, лимфоциты 82%), в мазке выраженная нейтропения, СОЭ 8 мм/ч, CRP 4,2 мг/дл, антитела к нейтрофилам не выявлены.

Диагноз?

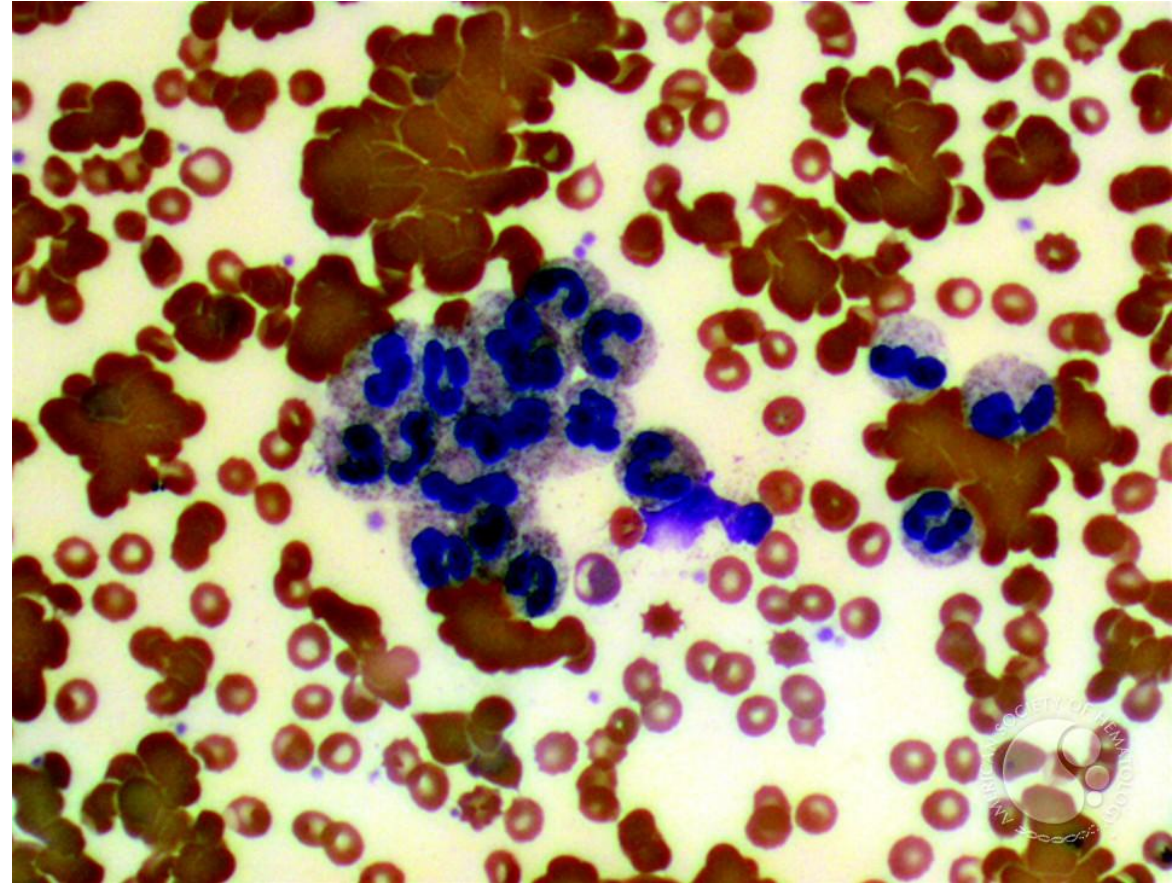
Нейтропения и инфекции

- Увеличение риска тяжёлых инфекций при уровне нейтрофилов менее 500 тыс в мкл
- На риск развития тяжелых инфекции также влияет способность костного мозга образовывать нейтрофилы
Отсутствие такой способности (химиотерапия) – выше риск
Наличие (аутоиммунная патология) – ниже риск
- В детском возрасте нейтропения обычно является следствием инфекции (транзиторная или временная). Обычно она разрешается в течение 1-3 недель.
- Реже встречается хроническая нейтропения (длительностью ≥ 3 месяцев).

Псевдонейтропении

Лабораторный феномен:

- Сгусток
- ЭДТА-индуцированная агрегация
- гиперхиломикронемия (вариант гиперлипидемии)
- Недостаточность миелопероксидазы (в случае использования анализаторов, которые распознают нейтрофилы с помощью цитохимических реакций)



Причины приобретенной нейтропении

| Причина | Патогенез | Частота | Дополнительные находки |
|-----------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Идиопатическая нейтропения | Снижение или неэффективность продукции нейтрофилов | Часто | Обычно бессимптомная Дифф.диагноз с врожденными формами |
| Инфекция | Вирусная миелосупрессия, вирус-ассоциированная иммунная нейтропения Миелосупрессия на фоне бактериальной инфекции (эндотоксины) | Часто Относительно редко | ЭБВ, парвовирус, ВПГ 6 типа, другие вирусы Тяжелая бактериальная инфекция |
| Лекарственная | Прямая миелосупрессия Иммунное разрушение | Часто Редко | Основное заболевание |
| Аутоиммунная | Первичная (сходство мишеней) Вторичная (СКВ, синдром Эванса) | Часто | Часто сопутствующий моноцитоз |
| Секвестрация | Гиперспленизм | Спленомегалия | Различные причины спленомегалии |
| Замещение костного мозга | Инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, гранулемами, миелофиброз | Редко | Зависят от первичного заболевания |
| Аллоиммунное поражение | Сенсибилизация материнскими антигенами Перенос материнских антител | Редко | Несовместимость по антигенам Материнские антитела |
| Алиментарная | Дефицит витамина В12 или фолатов Дефицит меди | Редко у детей | Гиперсегментация нейтрофилов Избыток цинка |

Причины нейтропении

Угнетение деления клеток

- Этническая нейтропения
- Врожденные нейтропении: спорадическая (аутосомно-доминантная), синдром Костманна (аутосомно-рецессивная)
- Циклическая нейтропения
- Врожденные синдромы, ассоциированные с недостаточностью поджелудочной железы (синдром Швахмана-Даймонда, Пирсона)
- Метаболические синдромы: гликогенозы, синдром Барта, идиопатическая гиперглицинемия и т.д.
- Врожденные аплазии: анемия Фанкони, врожденный дискератоз
- Аплазия
- Инфильтрация костного мозга

Врожденные нейтропении

Описана шведским педиатром Рольфом Костманном в 1956 году (серия клинических случаев)¹

Основные характеристики

- Частота 1-10 на 1 млн
- Хроническая тяжелая нейтропения (нейтрофилы менее 0.5×10^9)
- Блок созревания нейтрофилов на уровне промиелоцита/миелоцита
- Частые инфекции, высокий риск трансформации в МДС/ОМЛ
- Генетическая гетерогенность, большая часть случаев обусловлена гетерозиготной мутацией генов ELANE и HAX1
- Аутосомно-рецессивное, аутосомно доминантное наследование, спорадические формы



Rolf Kostmann (1909-1982)²

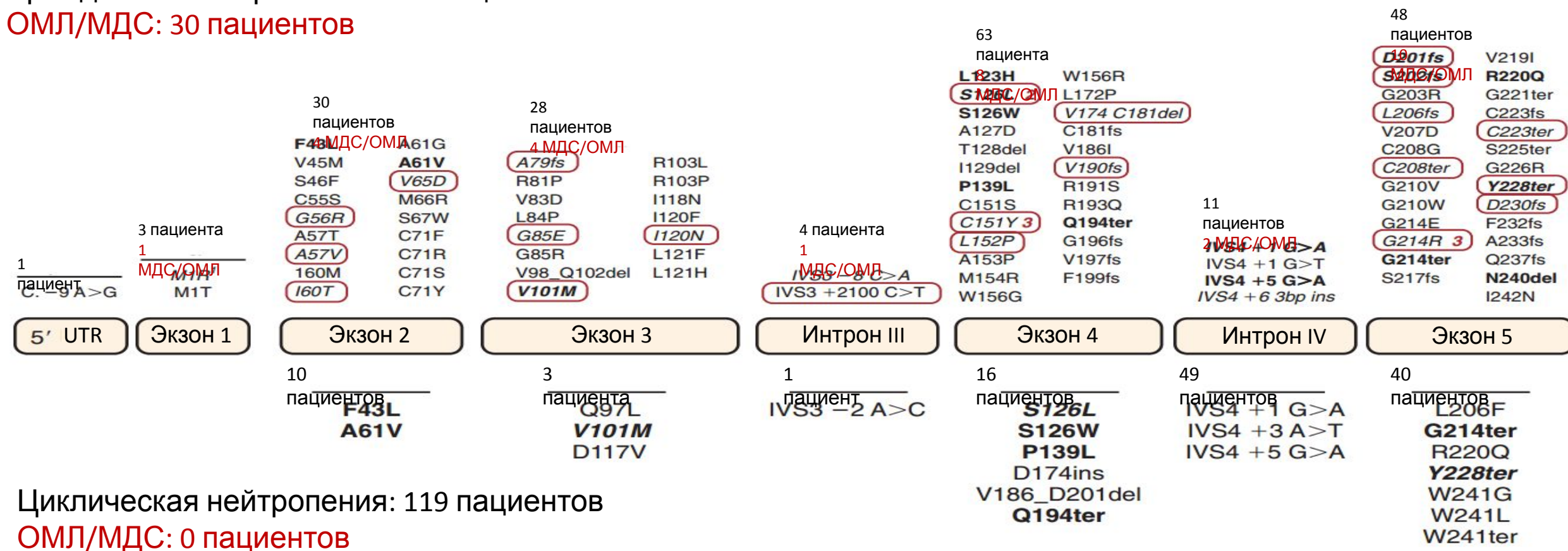
¹ Acta Paediatr Suppl 45:1-78, 1956.

² Acta Paediatr 2017 Jul;106(7):1070-1072.

Возможные мутации гена ELANE

Врожденная нейтропения: 188 пациентов

ОМЛ/МДС: 30 пациентов

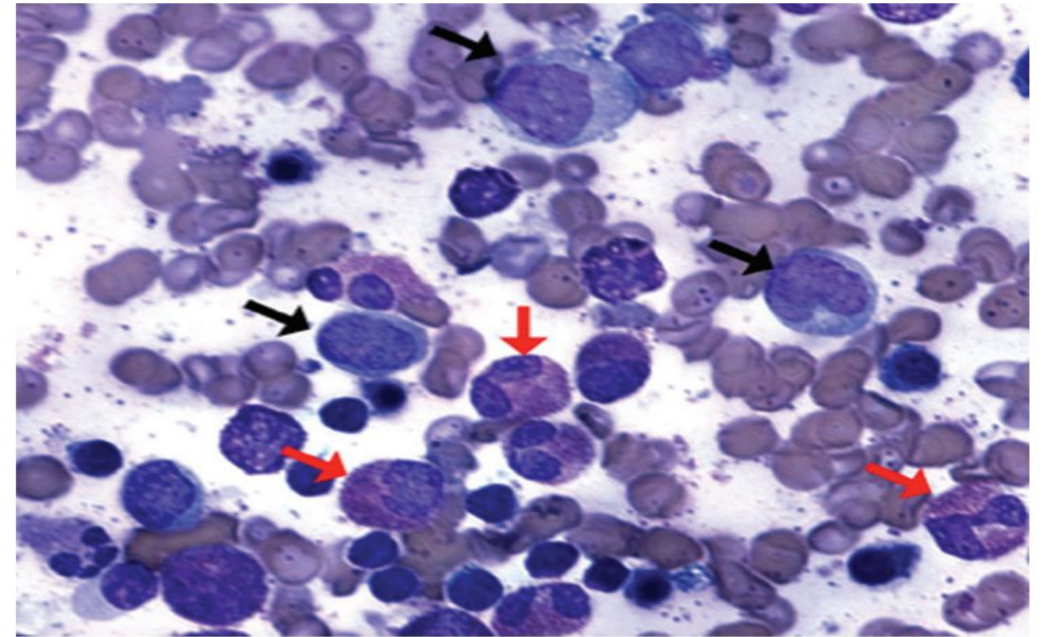


Циклическая нейтропения: 119 пациентов

ОМЛ/МДС: 0 пациентов

Клинические проявления

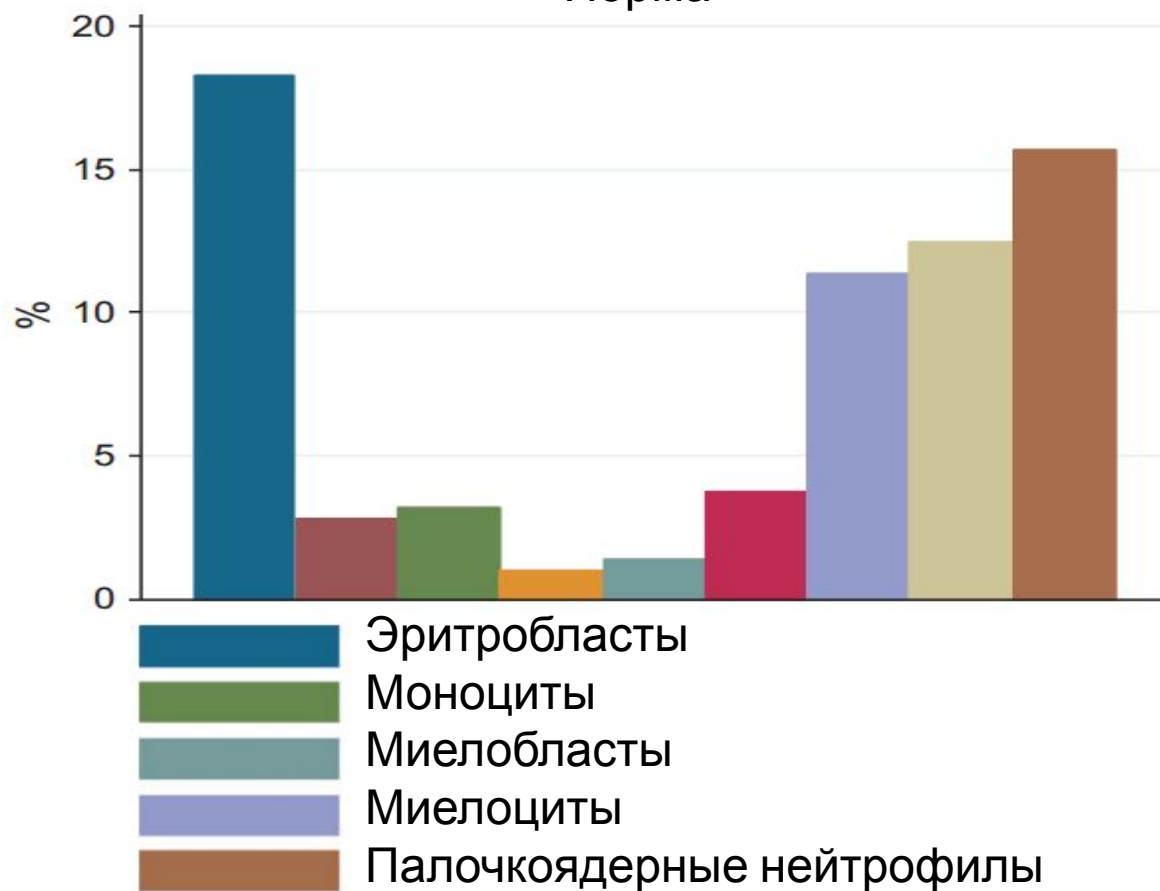
- Тяжелая нейтропения с рождения, характерные изменения в костном мозге
- Ранние эпизоды инфекции (омфалиты), тяжелые инфекционные эпизоды (пневмонии, абсцессы) в первые 6 мес. у 90%
- Остеопения



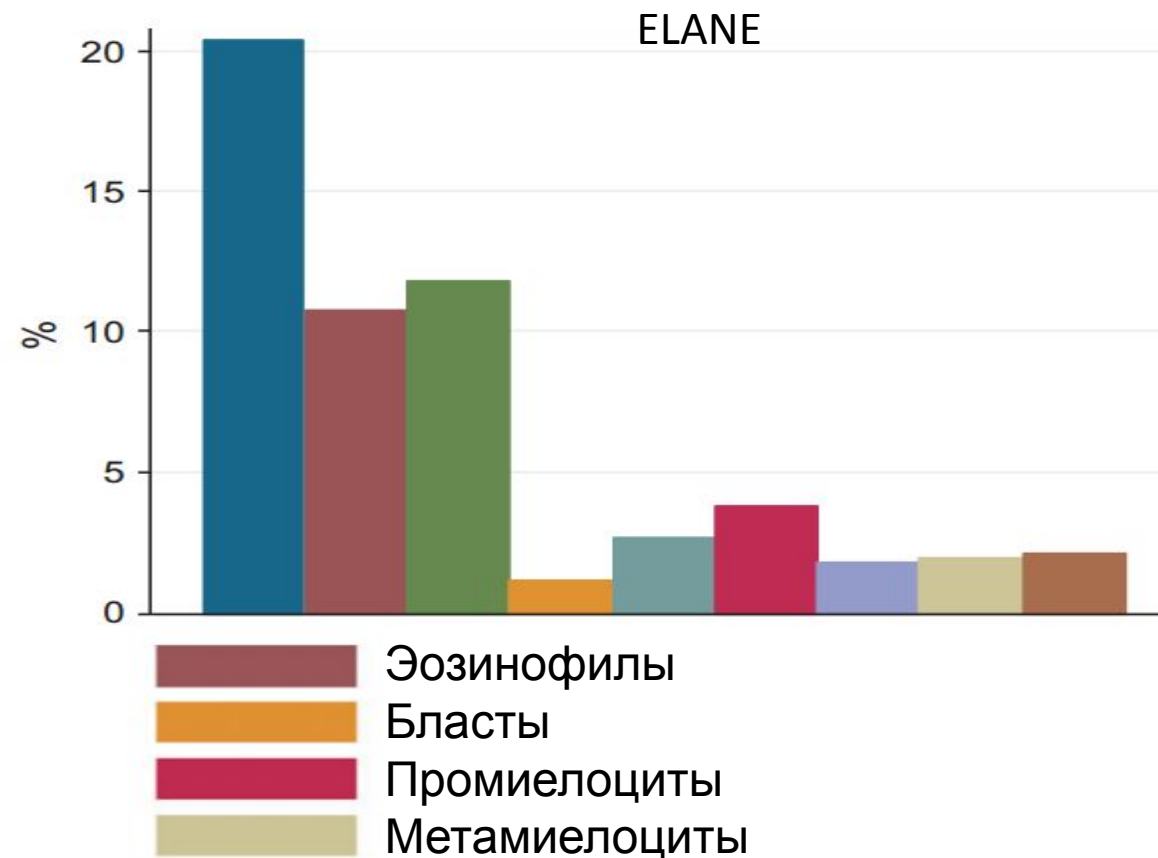
Черные стрелки = промиелоциты
Красные стрелки = эозинофилы

Изменения в миелограмме

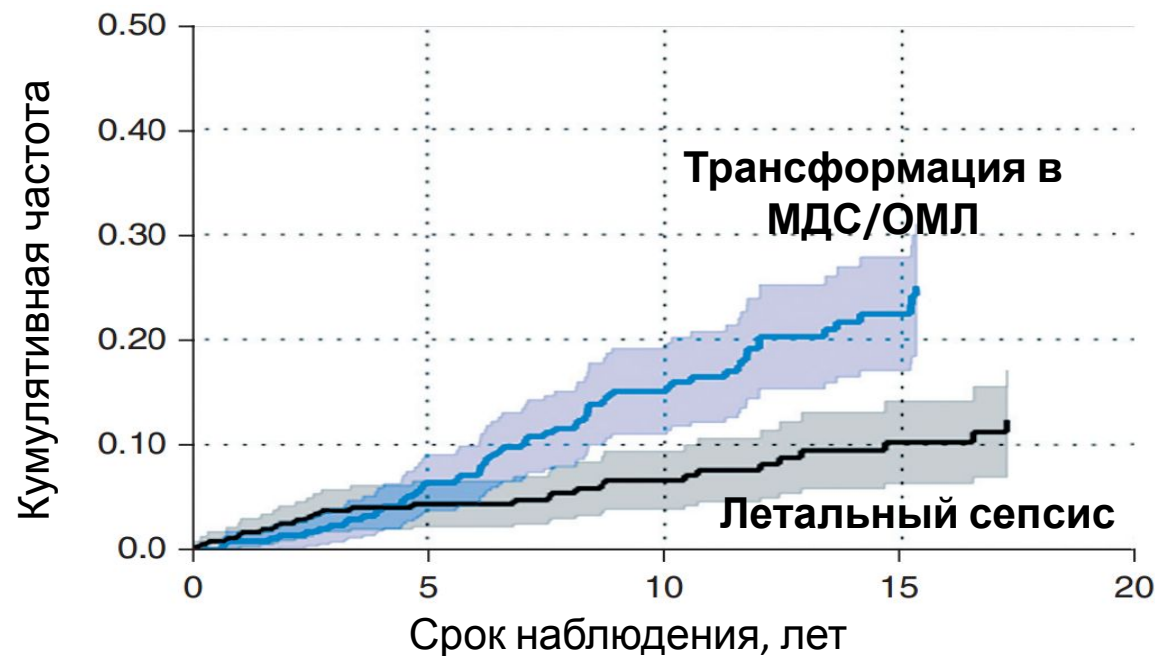
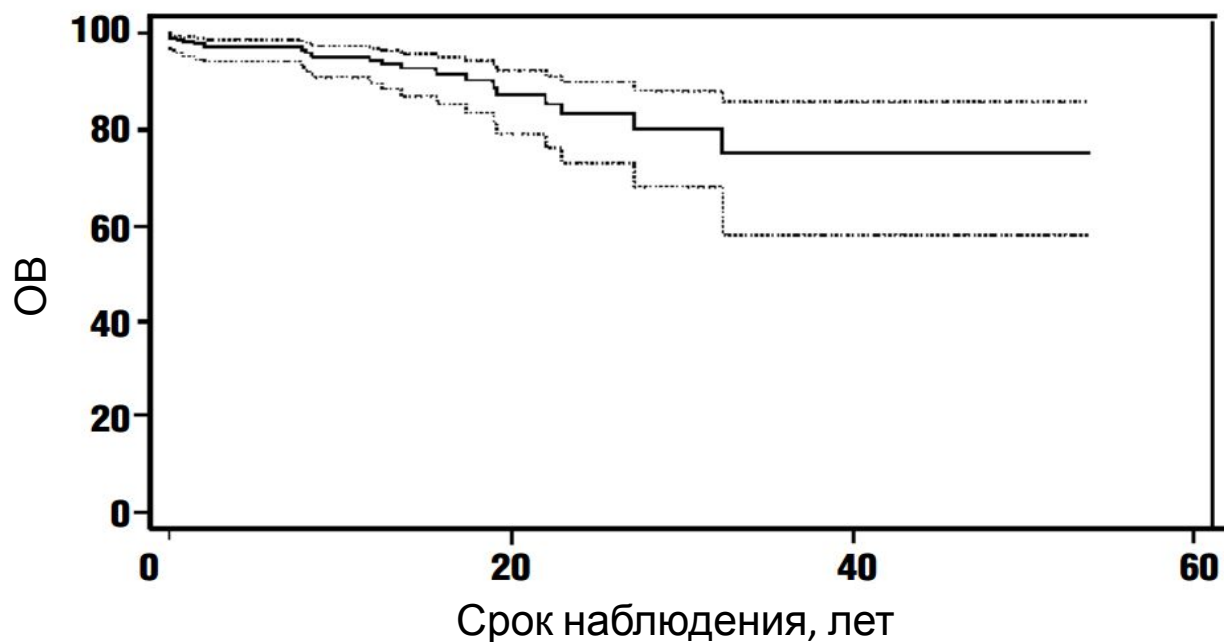
Норма



Врожденная нейтропения с мутацией ELANE



Прогноз

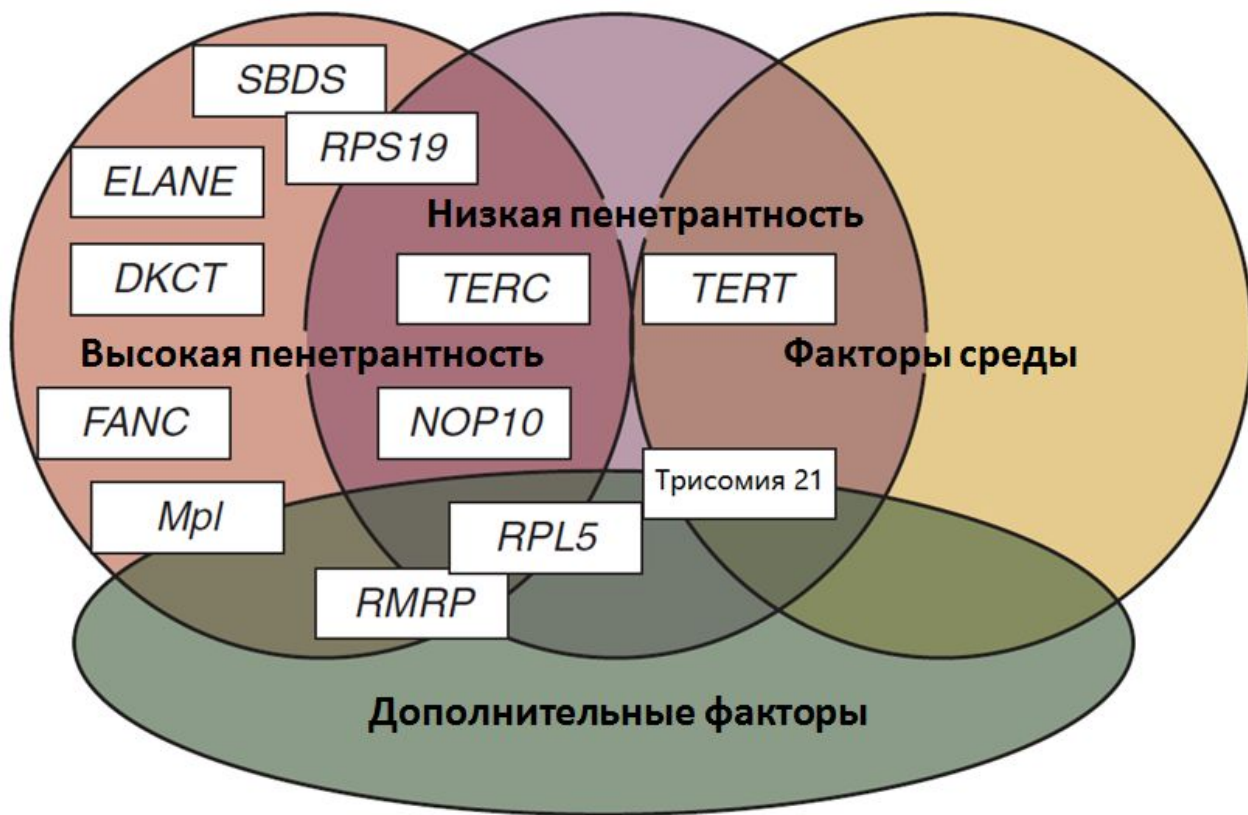


- Без терапии 50% умирают на первом году жизни от инфекции
- Относительно благоприятный прогноз при использовании Г-КСФ
- При развитии рефрактерности к Г-КСФ или трансформации в МДС/ОМЛ необходимо выполнение алло-ТГСК

Патогенез

Врожденная АА

Приобретенная АА



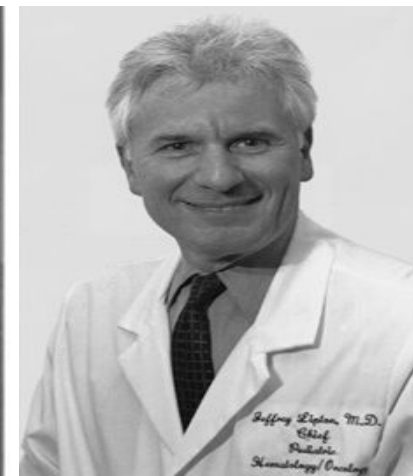
- Дефект генов «домашнего хозяйства» (housekeeping genes), отвечающих за базовые функции клеточного гомеостаза
- Большое число мутаций с низкой пенетрантностью
- Ранее вовлечение системы гемопоза (ассоциация с активацией p53)
- Ассоциация с развитием злокачественных заболеваний

Синдром Швахмана-Даймонда

Описан американским педиатром Гарри Швахманом и детским гематологом Луисом Даймондом в 1964 году как клинический синдром, сочетающий недостаточность функции костного мозга и поджелудочной железы¹



Harry Shwachman
(1932-1986)

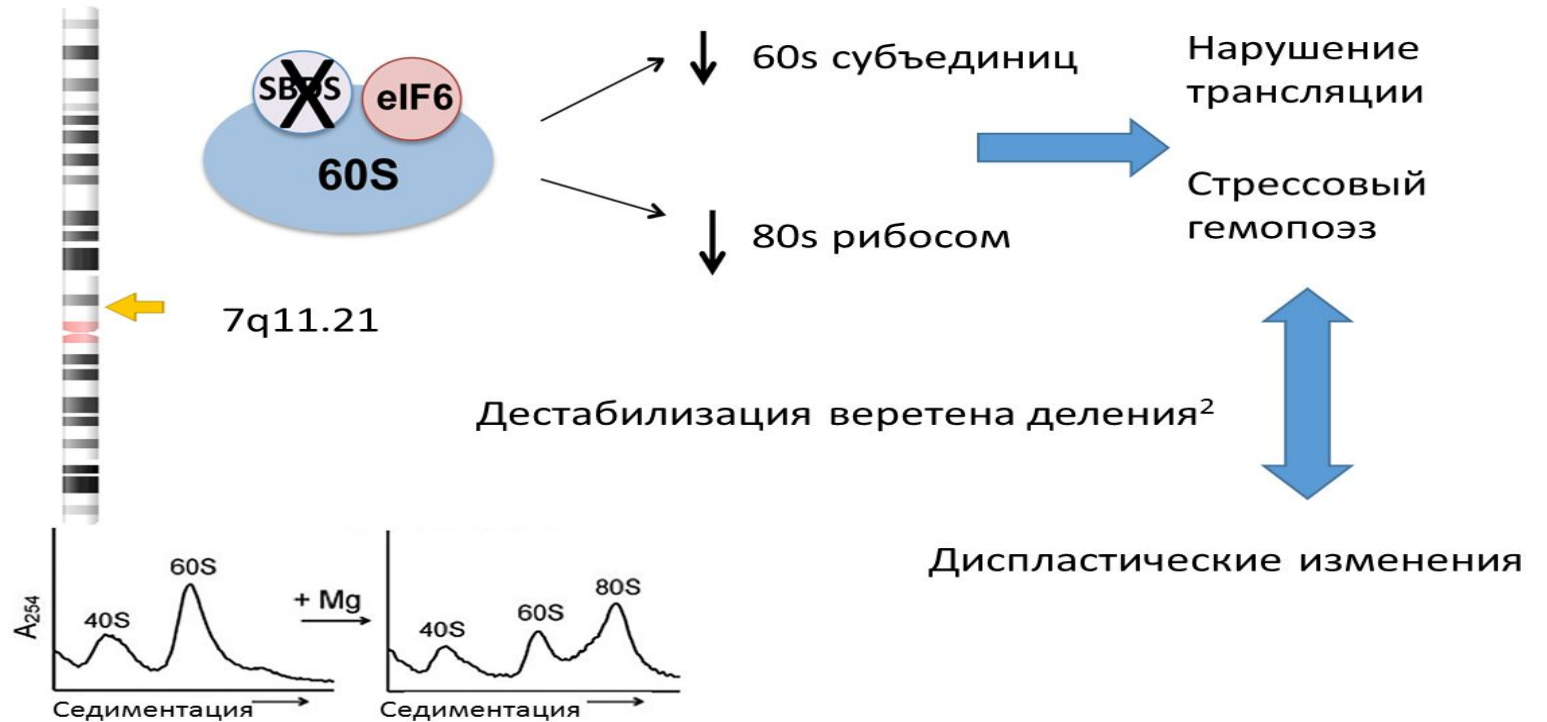
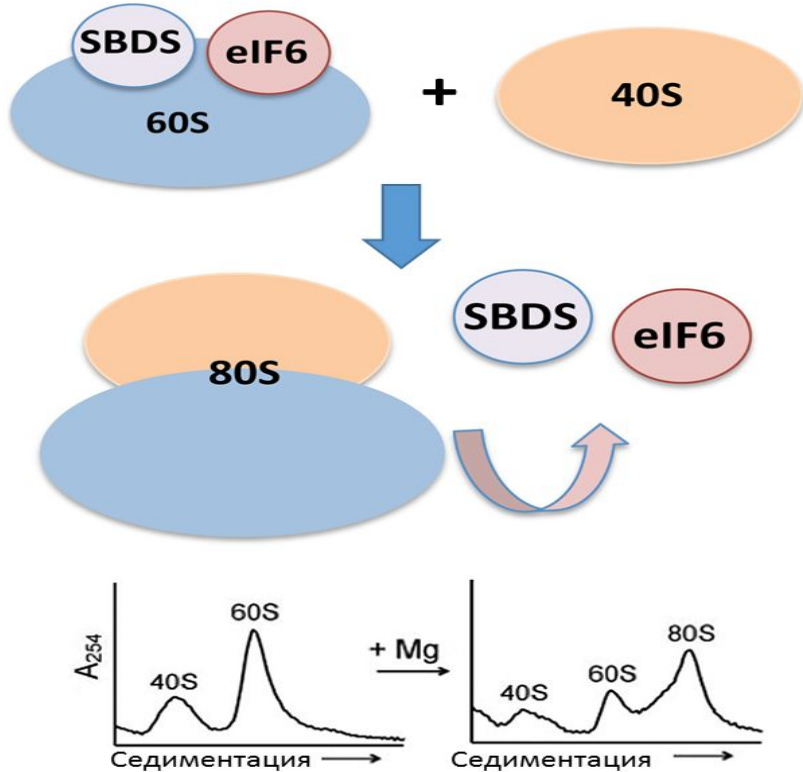


Louis K. Diamond
(1902-1999)

- Основные характеристики
- функциональная недостаточность кроветворения
 - экзокринная недостаточность поджелудочной железы
 - низкорослость
 - пороки развития костной системы
 - Повышение вероятности развития МДС/ОМЛ

¹ J Pediatr 65:645–663, 1964.

Патогенез



¹ Blood. 2012 Dec 20; 120(26): 5143–5152.

² J Clin Invest. 2008 Apr 1; 118(4): 1511–1518.

Причины нейтропении

Разрушение

- Разрушение вследствие врожденных дефектов: ОВИН, гипер-IgM, синдром Дубовиц
- Иммунные: алло/изоиммунные, первичные, вторичные (СКВ, ревматоидный артрит, ВИЧ)
- Лекарственные нейтропении
- Инфекции (вирусные, бактериальные, риккетсии)
- Вторичные: токсические, дефицит нутриентов
- Гиперспленизм

Хроническая доброкачественная нейтропения детского возраста (ХДНДВ).

Медиана возраста возникновения ХДНДВ 12 месяцев (3-30).
Спонтанное выздоровление происходит к 5 годам.

Это первичная нейтропения (нейтропения является единственным симптомом заболевания).

Инфекции обычно протекают легко и не сопровождаются тяжелыми осложнениями.

Отмечается хорошее общее самочувствие пациентов.

Обусловлена аутоиммунными причинами.

В случае возникновения нейтропении у детей старше 5 лет ее не следует трактовать как ХДНДВ.

Причины лекарственной нейтропении

| | Иммунная | Токсическая | Гиперчувствительность |
|-------------------------------------|--|--|---|
| Препараты | Пенициллины, пропилтиоурацил | Фенотиазины, клозапин | Фенитоин, фенобарбитал |
| Время с момента воздействия фактора | От нескольких дней до нескольких недель | От нескольких недель до нескольких месяцев | От нескольких недель до нескольких месяцев |
| Клиническая картина | Острое течение, резкое появление симптомов | Часто бессимптомная, постепенное начало | Часто на фоне лихорадки, сыпи, поражения легких |
| Повторный контакт с фактором | Малая доза вызывает быстрый рецидив | Латентный период, большая повторная доза | Латентный период, большая повторная доза |
| Лабораторные данные | Анинейтрофильные АТ, гиперплазия к/м | Гипоплазия миелоидного ростка | Гипоплазия миелоидного ростка |

Циклическая нейтропения

Заподозрить - циклическое возникновение инфекции (особенно верхних дыхательных путей, ротовой полости).

Длительность одного цикла обычно 19-21 день, длительность нейтропии 3-6 дней.

Во время нейтропии самочувствие обычно страдает из-за лихорадки и инфекционных осложнений.

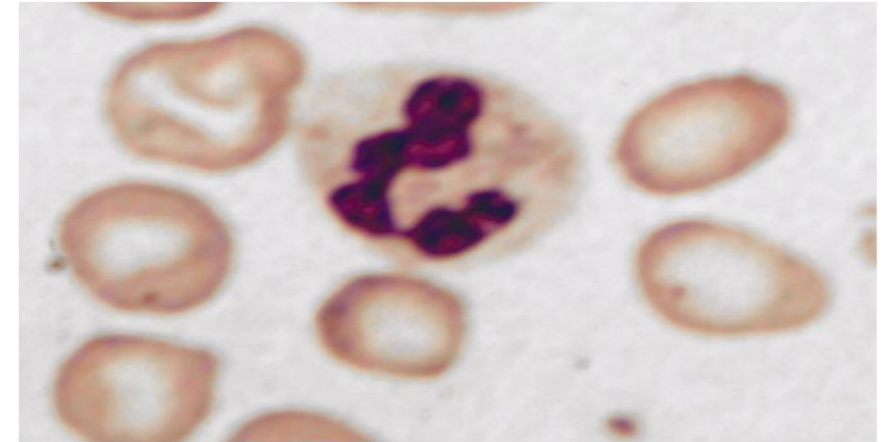
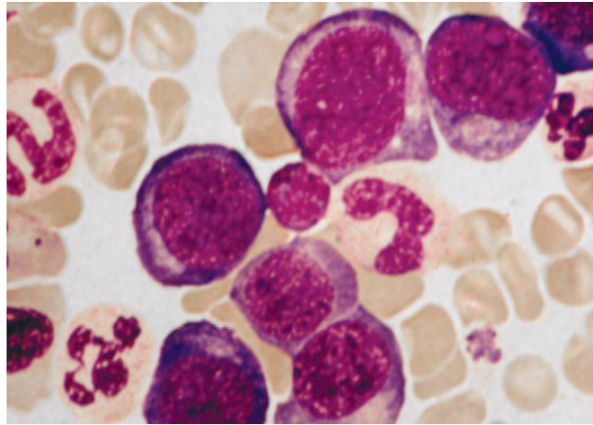
С возрастом у части пациентов исчезает периодичность и нейтропения приобретает постоянный характер.

В целом, циклическая нейтропения не сопровождается более частым развитием онкогематологических заболеваний.

Циклическость может наблюдаться и при других заболеваниях (например, синдром Швахмана-Даймонда и миелодиспластический синдром).

Генетика (ELA-2)

Дефицит нутриентов



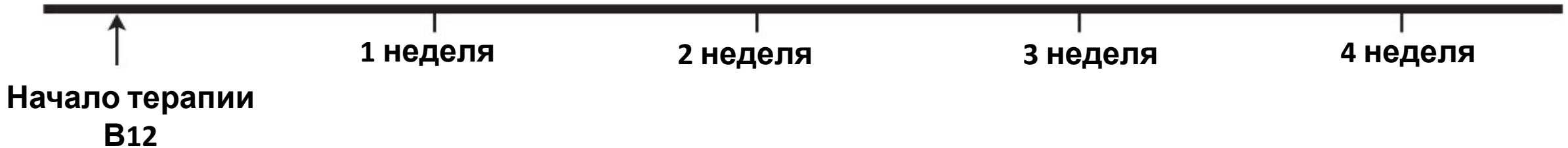
Снижение на 50%
сывороточного железа и
ЛДГ

Повышение числа
ретикулоцитов

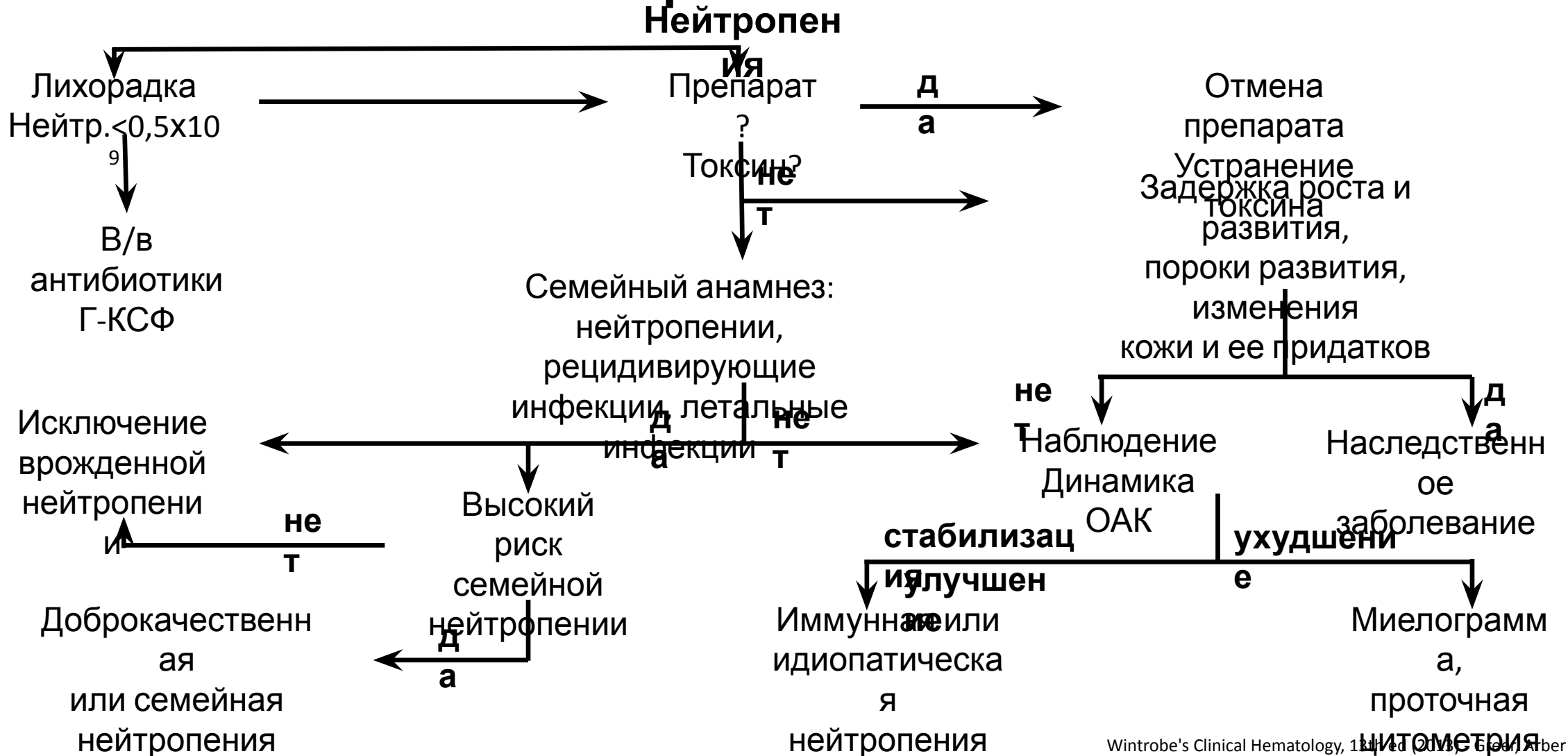
Коррекция
тромбоцитопении
Коррекция нейтропении
Снижение уровня
метилмалоновой кислоты
Снижение уровня
гомоцистеина

Коррекция анемии

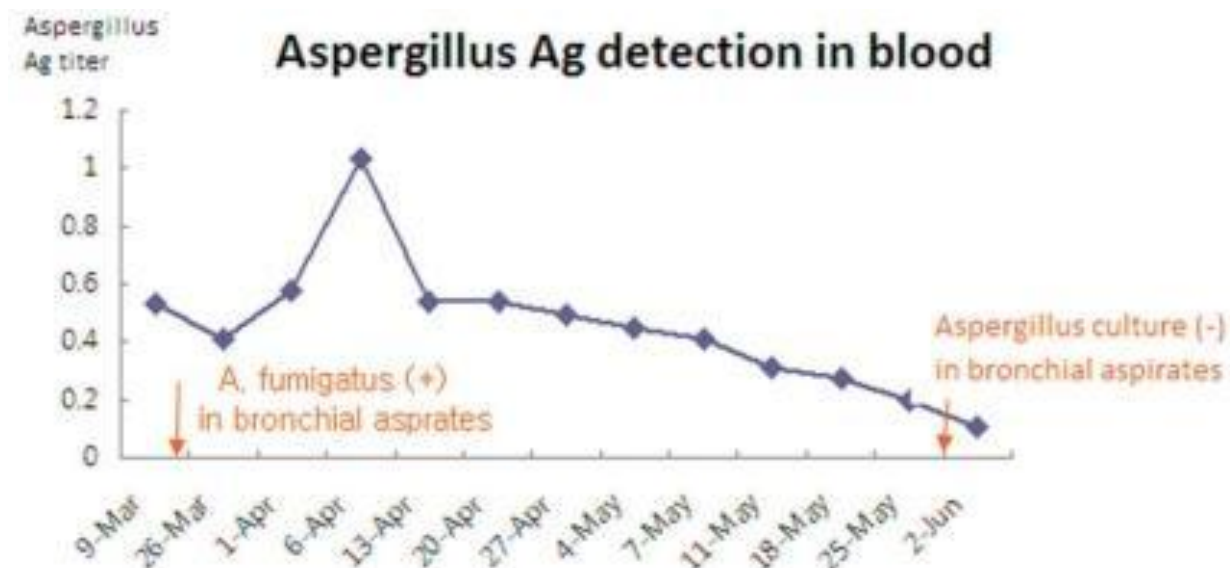
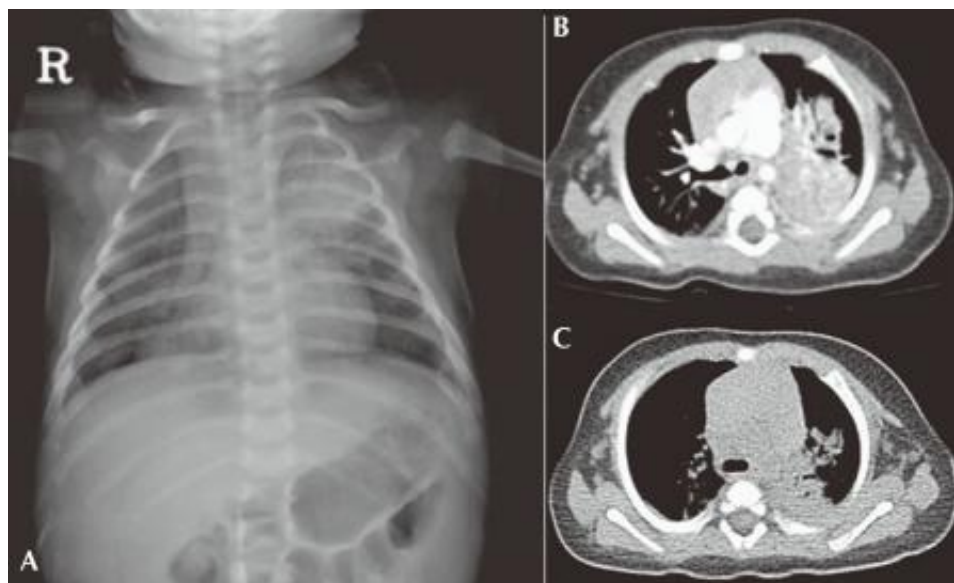
Снижение степени
сегментации
нейтрофилов



Диагностический алгоритм при нейтропении



Клинический случай



Девочка 2 мес. Поступление в инфекционное отделение в связи с подозрением на пневмонию.

Анамнез: Сепсис, острый гастроэнтерит, длительная терапия антибиотиками, появление одышки на фоне терапии.

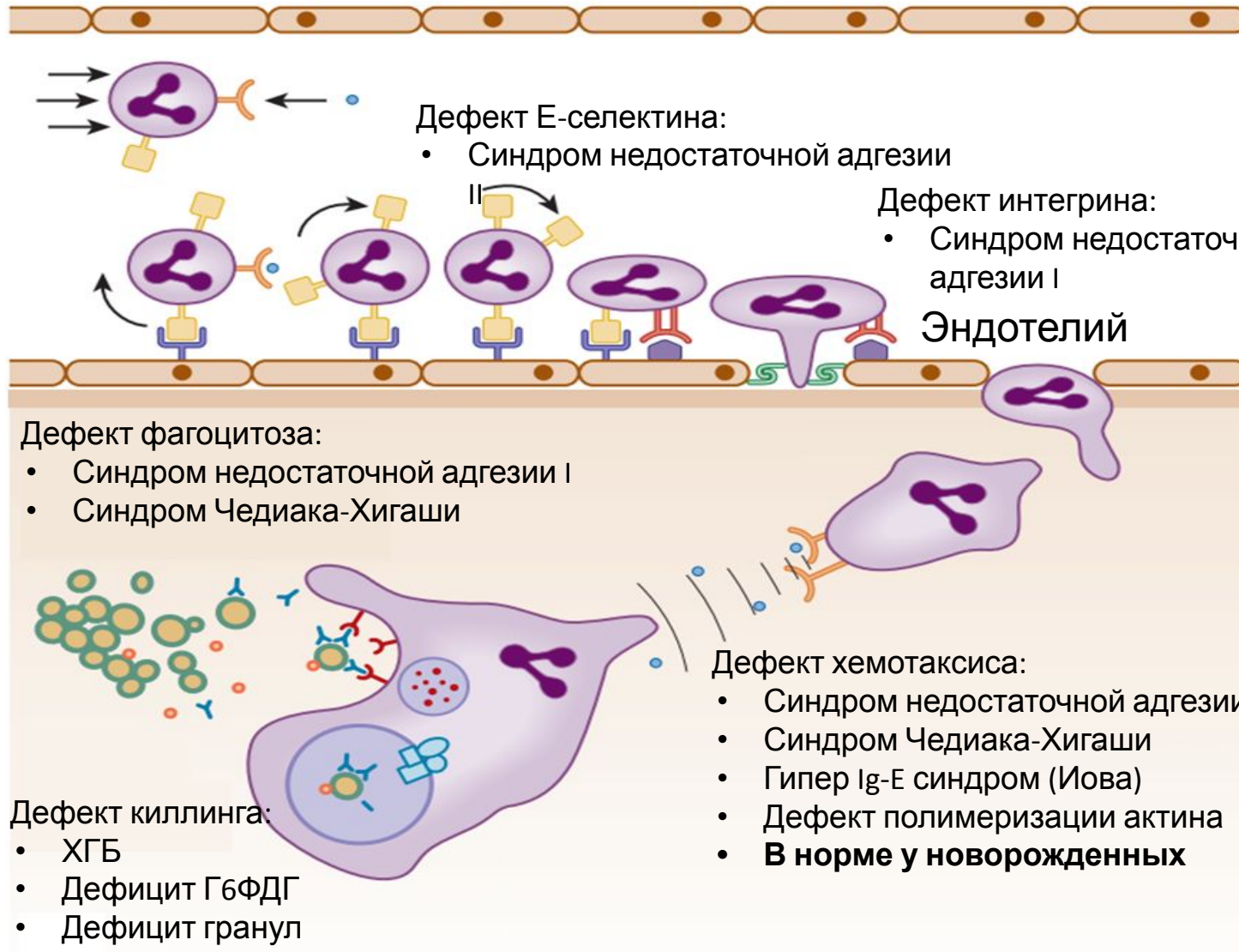
Осмотр: «Отставание» дыхания справа. При аускультации с обеих сторон влажные хрипы.

Лабораторные данные: WBC 10,500/ μ L (нейтрофилы 34%, лимфоциты 52%), СОЭ 12 мм/ч, CRP 3,54 мг/дл, АСТ 174 МЕ/л, АЛТ 398 МЕ/л, нормальные уровни IgG, IgA, IgM, IgE, C3, C4 и CH50, нормальное соотношение субпопуляций Т- и В- лимфоцитов, положительный аспергиллезный антиген.

КТ ОГК: обширные инфильтративные изменения.

Диагноз?

Функциональные нарушения



-  CD15 (сиалил-Льюис)
-  Селектины
-  Рецепторы хемотаксиса
-  Лиганды хемотаксиса
-  Рецепторы интегринов
-  ICAM 1, 2
-  PECAM-1
-  Антитело
-  Fc-рецептор
-  Комплемент
-  Бактерия
-  НАДФ-оксидаза
-  Специфические гранулы

Клиника функциональных дефектов нейтрофилов

Кожные инфекции у пациента с дефектом адгезии лейкоцитов I типа



Поражение десен у пациента с дефектом адгезии лейкоцитов I типа



Функциональные тесты

| Функция | Заболевание | Генетические дефекты | Исследование |
|-------------------------|---|--|---|
| Адгезия | Дефект адгезии | LAD1-ITGB2 (CD18) LAD2-SLC35C1 LAD3-FERMT3 | ИФТ (CD11b/CD18) ИФТ (CD15x) Оценка адгезии нейтрофилов и тромбоцитов |
| Хемотаксис | Гипер-IgE | STAT3, DOCK8, TYK2 | Плазменный Ig-E > 2500 МЕ/мл |
| Опсонизация | Дефицит комплемента, иммуноглобулинов | | Титр компонентов комплемента Титр иммуноглобулинов Титр специфических АТ после вакцинации |
| Дегрануляция | Чедиак-Хигаши Дефицит гранул | CHS1 C/EBPε | Выявление характерных гранул Характерная морфология, цитохимия |
| Оксидативный метаболизм | Дефицит МПО ХГБ Дефицит Г6ФДГ | MPO CYBA, CYBB, NCF1, NCF2, NCF4 G6PD | Окраска на миелопероксидазу Бурст-тест Оценка активности фагоцитоза |

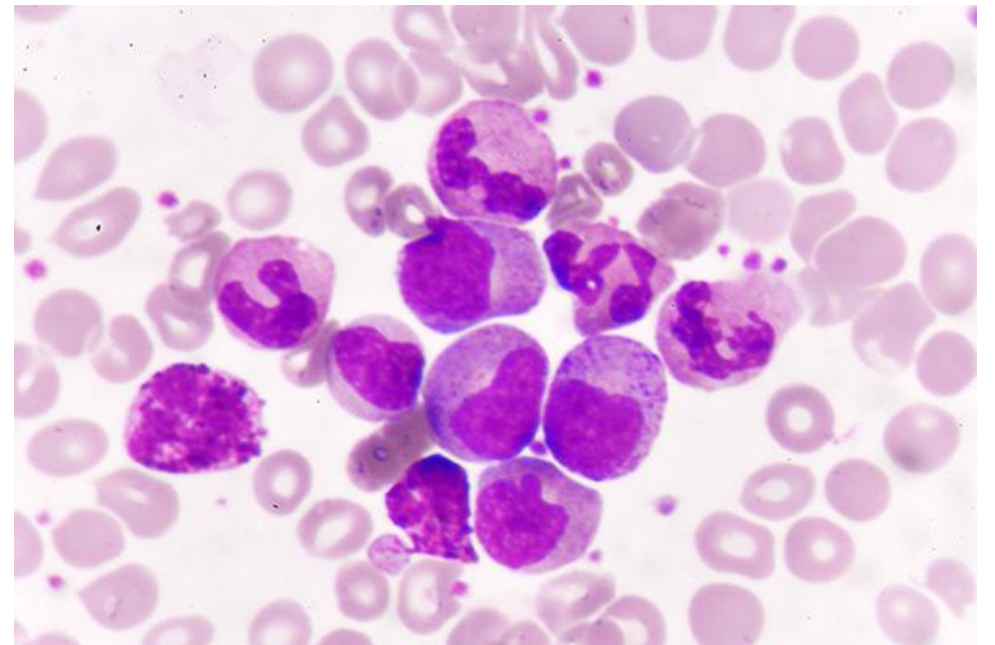
Моноцитоз и моноцитопения

Моноцитоз

- Инфекция (туберкулез, сифилис, подострый бактериальный эндокардит)
- Клональная пролиферация (ОМЛ, ХМПЗ, МДС, лимфома)
- Аутоиммунное заболевание (СКВ, ревматоидный артрит, миозит, болезнь Крона, НЯК, саркоидоз)
- Болезнь Нимана-Пика

Моноцитопения

- Инфекции с эндотоксемией
- Ятрогенные причины (ГКС)



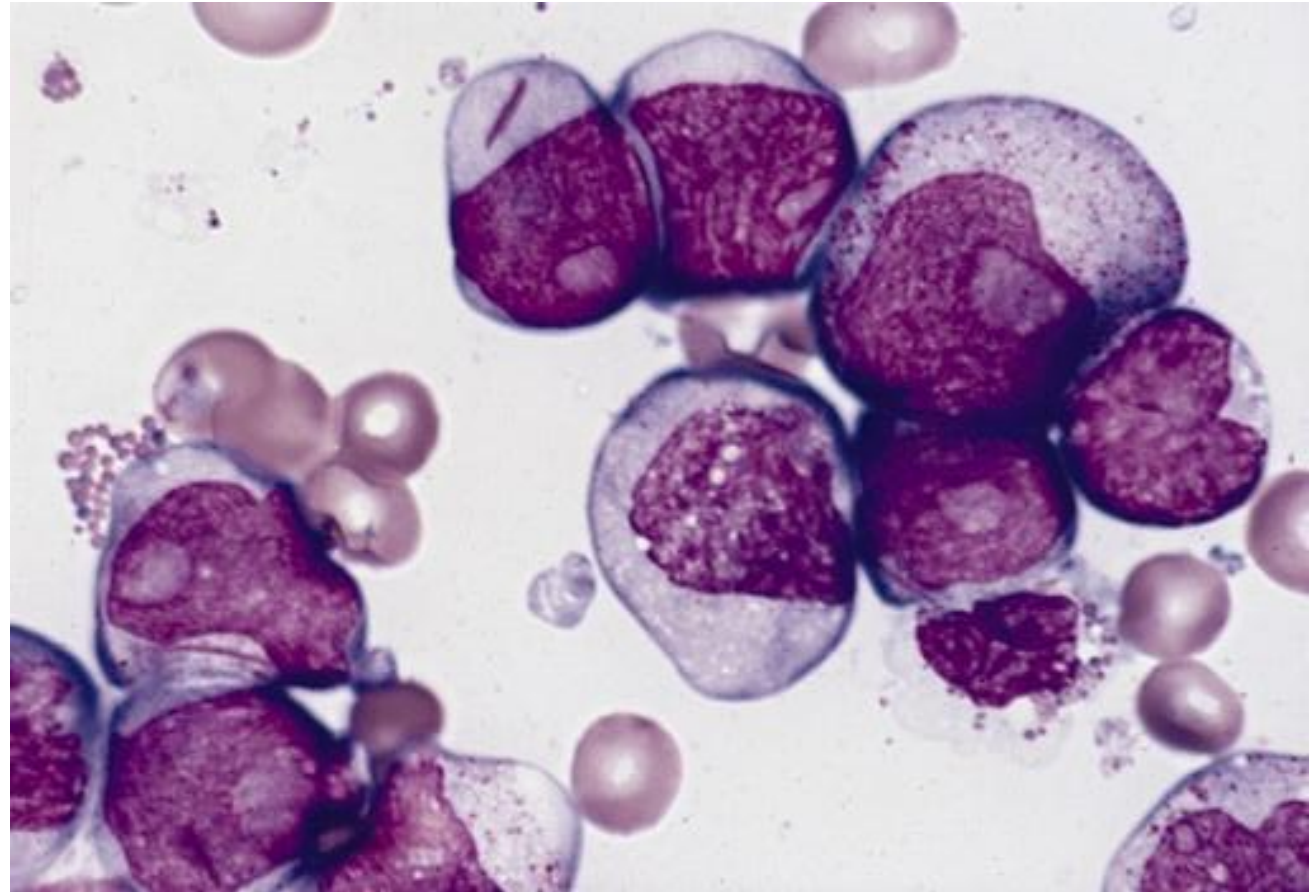
Базофилия

Незначительная

- Реакции гиперчувствительности (пищевые аллергии, крапивница)
- Глистные инвазии
- Инфекции (корь, ветряная оспа, грипп)
- Аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, болезнь Крона)

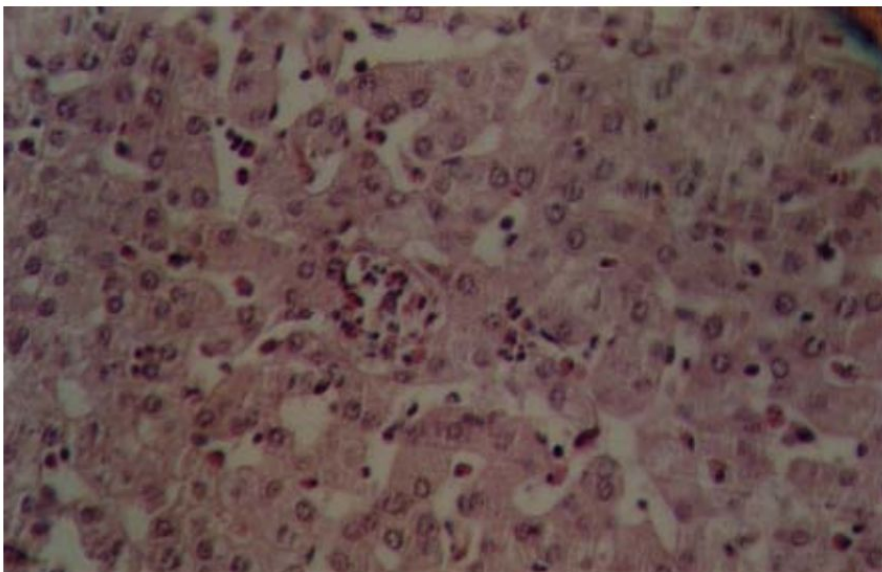
Выраженная

- ХМЛ
- МДС
- ОМЛ (крайне редко)

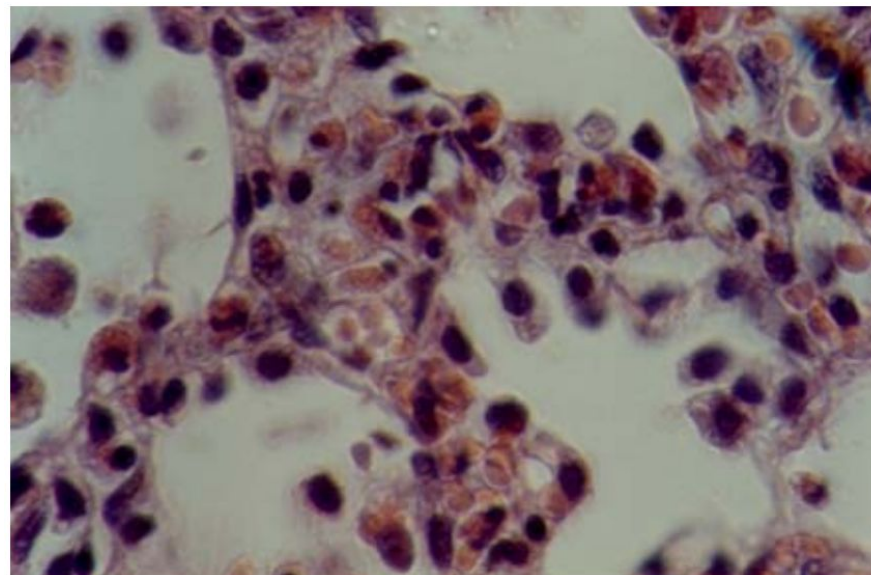


Клинический случай

Биоптат печени



Биоптат легкого



Мальчик 3,5 лет. Поступление в педиатрическое отделение с лихорадкой.

Анамнез: Периодически лихорадка и кашель в течение 3 мес, а/б без эффекта. Появление одышки.

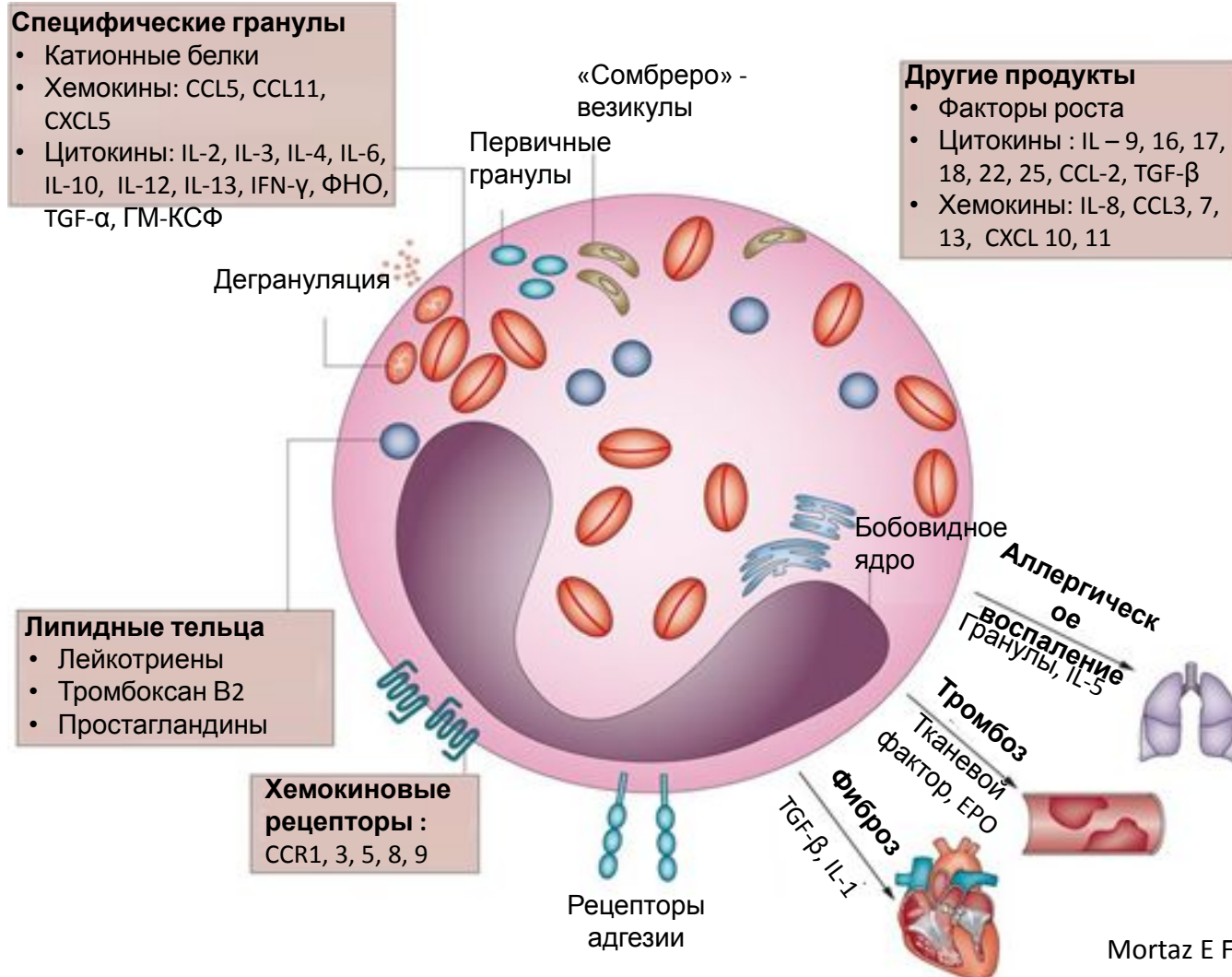
Осмотр: ЧСС 120/мин, ЧД 52/мин. Двусторонняя крепитация. Печень +4, селезенка +3.

Лабораторные данные: Hgb 77 г/л, Plt 273×10^9 , WBC 28,200/ μL (нейтрофилы 10%, лимфоциты 10%, эозинофилы 71%), СОЭ 12 мм/ч, костный мозг: гиперплазия миелоидного ростка, повышение числа эозинофилов, нормальный уровень иммуноглобулинов.

КТ: диффузные инфильтративные изменения легких, гепатомегалия.

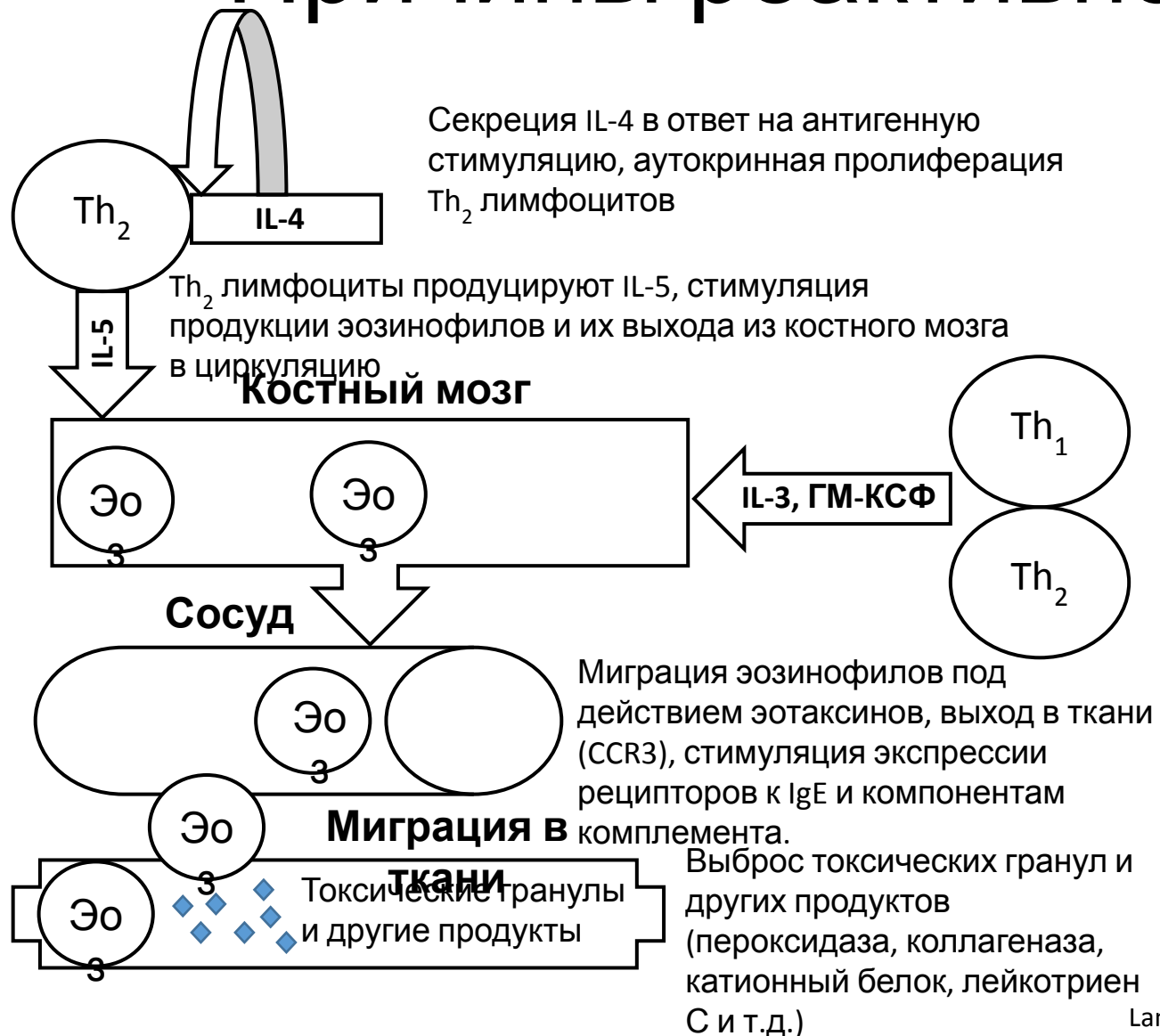
Диагноз?

Функции эозинофилов



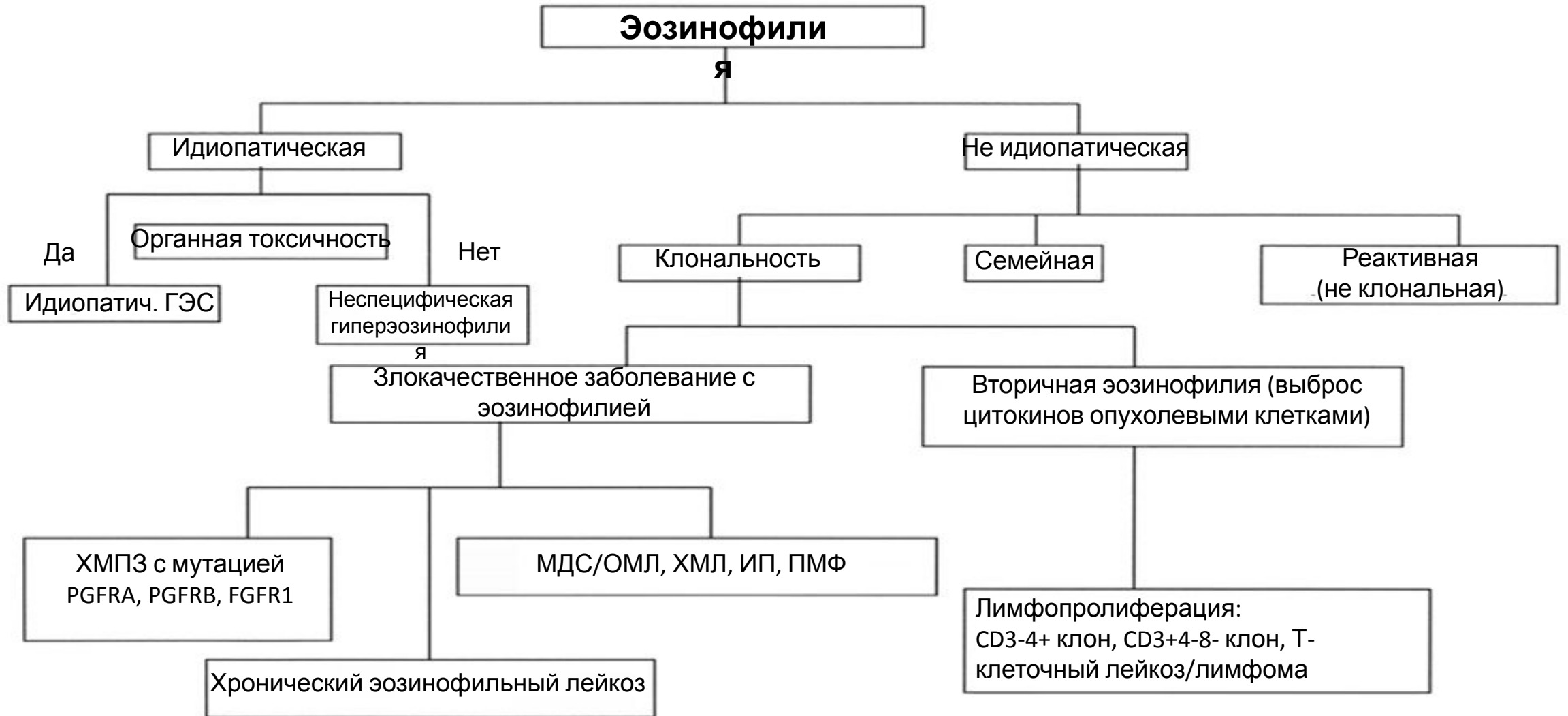
- Защита от гельминтов: связывание с поверхностью, перекисное окисление, выброс токсических гранул
- Подавление реакций гиперчувствительности: захват гранул, выброс простогландинов, гепариназы, плазминогена, фосфолипазы D

Причины реактивной эозинофилии



- Аллергические заболевания: астма, сенная лихорадка, крапивница
- Иммунодефициты: синдром Оменн, гипер-IgE синдром
- Паразитарные инвазии: гельминты, малярийные плазмодии
- Вирусные инфекции: ЭБВ, ВИЧ
- Грибковые инфекции: аспергиллы, пневмоцисты
- Опухоли: лимфома Ходжкина
- Семейные эозинофилии
- Идиопатические эозинофилии

Другие причины эозинофилии



Иммунная система

Лимфоцитоз и лимфопения

Лимфоцитоз

- Физиологический (4 мес. – 4 года)
- Инфекции (вирусные, бруцеллез, туберкулез, сифилис, токсоплазмоз)
- Клональная пролиферация (ОЛЛ, лимфома)
- Гиперчувствительность к препаратам (фенитоин)

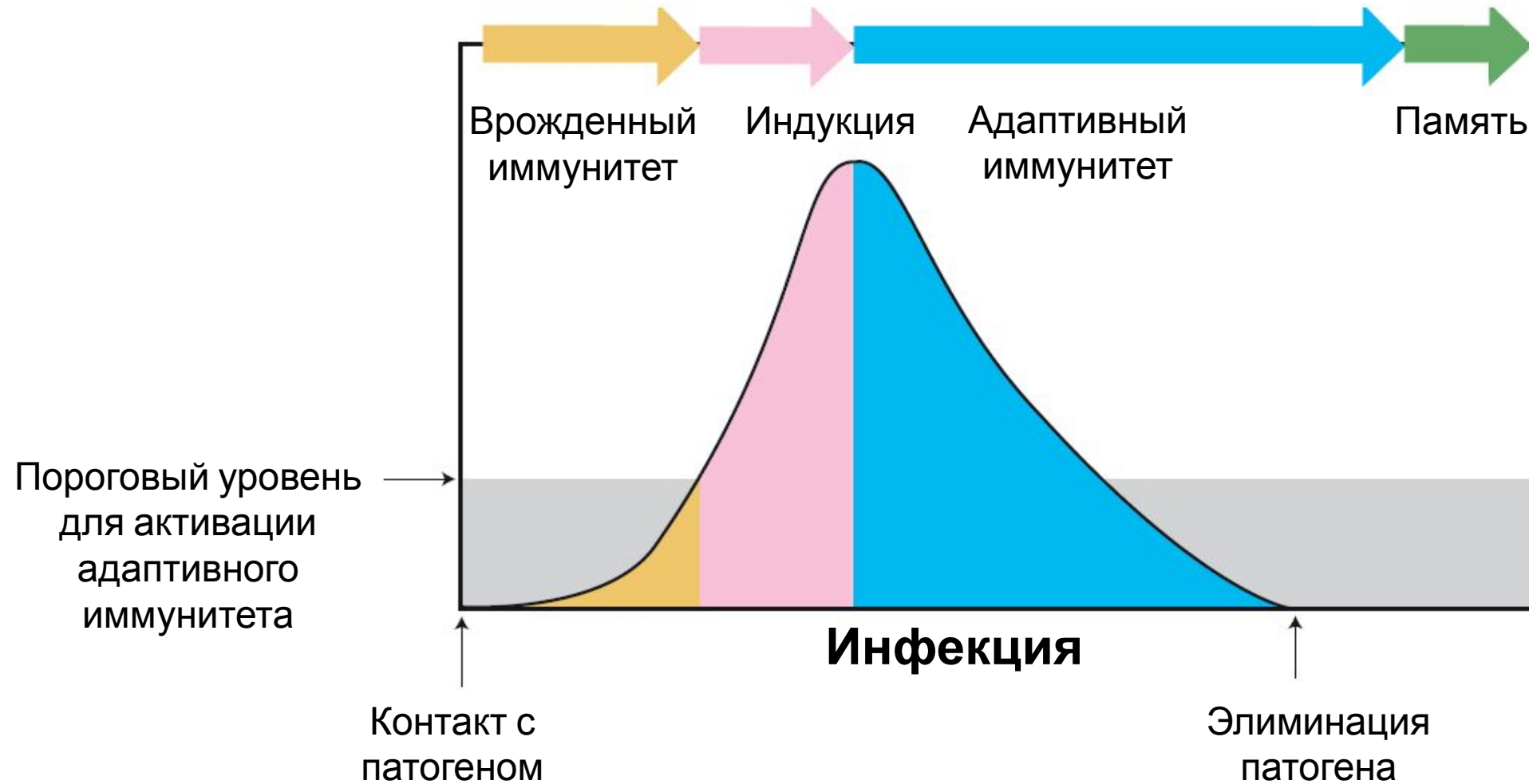
Лимфопения

- Инфекции (ВИЧ, гепатит, грипп, туберкулез)
- Ятрогенные причины (ГКС, цитостатики, иммуносупрессия)
- Опухоли (лимфома Ходжкина)
- Аутоиммунные заболевания (СКВ, имастения гравис, саркоидоз)
- Апластическая анемия
- Дефицит нутриентов
- Врожденные заболевания (врожденные аплазии, ТКИН, тимома, синдром Вискотта-Олдрича)

Врожденный и адаптивный иммунитет

| Характеристика | Врожденный иммунитет | Адаптивный иммунитет |
|---|--|--|
| Специфичность | Классы соединений, характерные для патогенов и измененных клеток | Широкий спектр микробных и немикробных антигенов |
| Разнообразие рецепторов | Ограниченное | Значительное |
| Функция памяти | Нет | Да |
| Аутореактивность | Нет | Нет |
| Компоненты | | |
| Анатомические и физиологические барьеры | Эпителий, локальные факторы | Эпителиальные лимфоциты, секреторные антитела |
| Сывороточные белки | Комплемент, неспецифические факторы | Антитела |
| Клеточный компонент | Фагоциты, гранулоциты, НК-клетки | Лимфоциты |

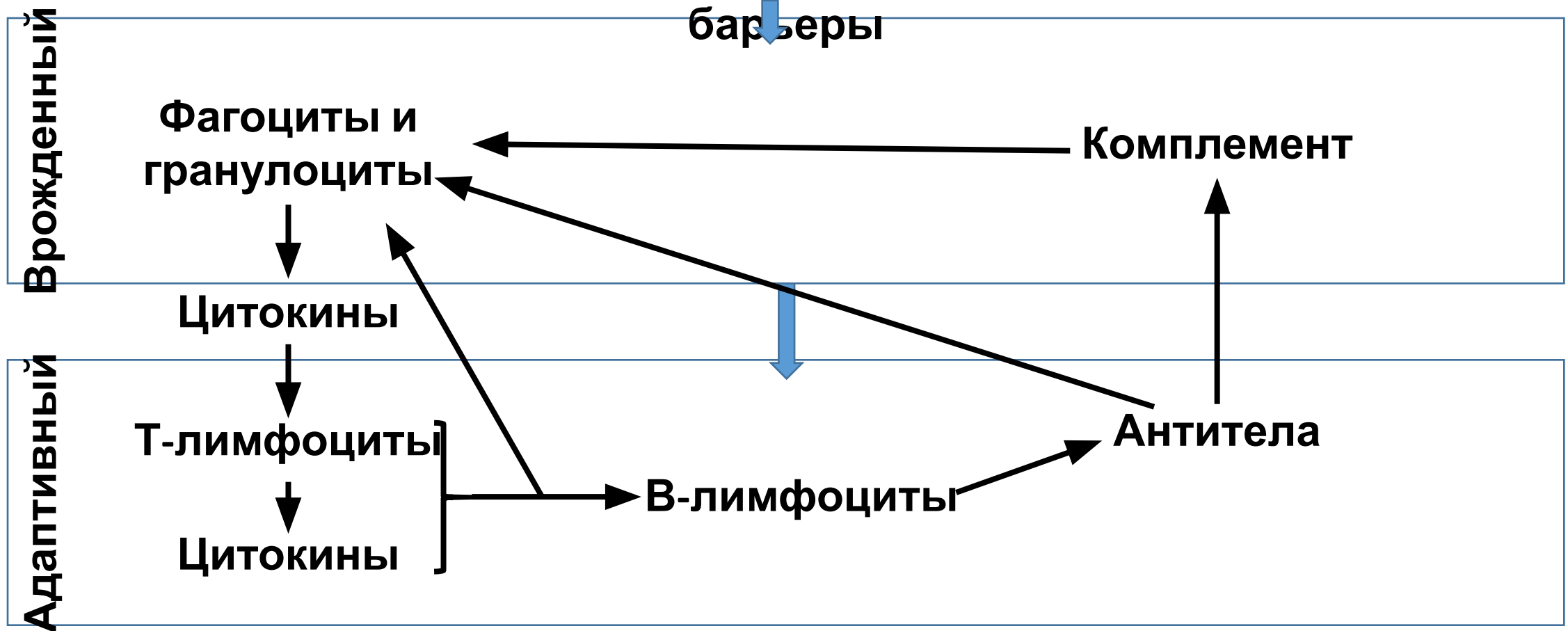
Активация компонентов иммунной системы



Взаимодействие компонентов ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

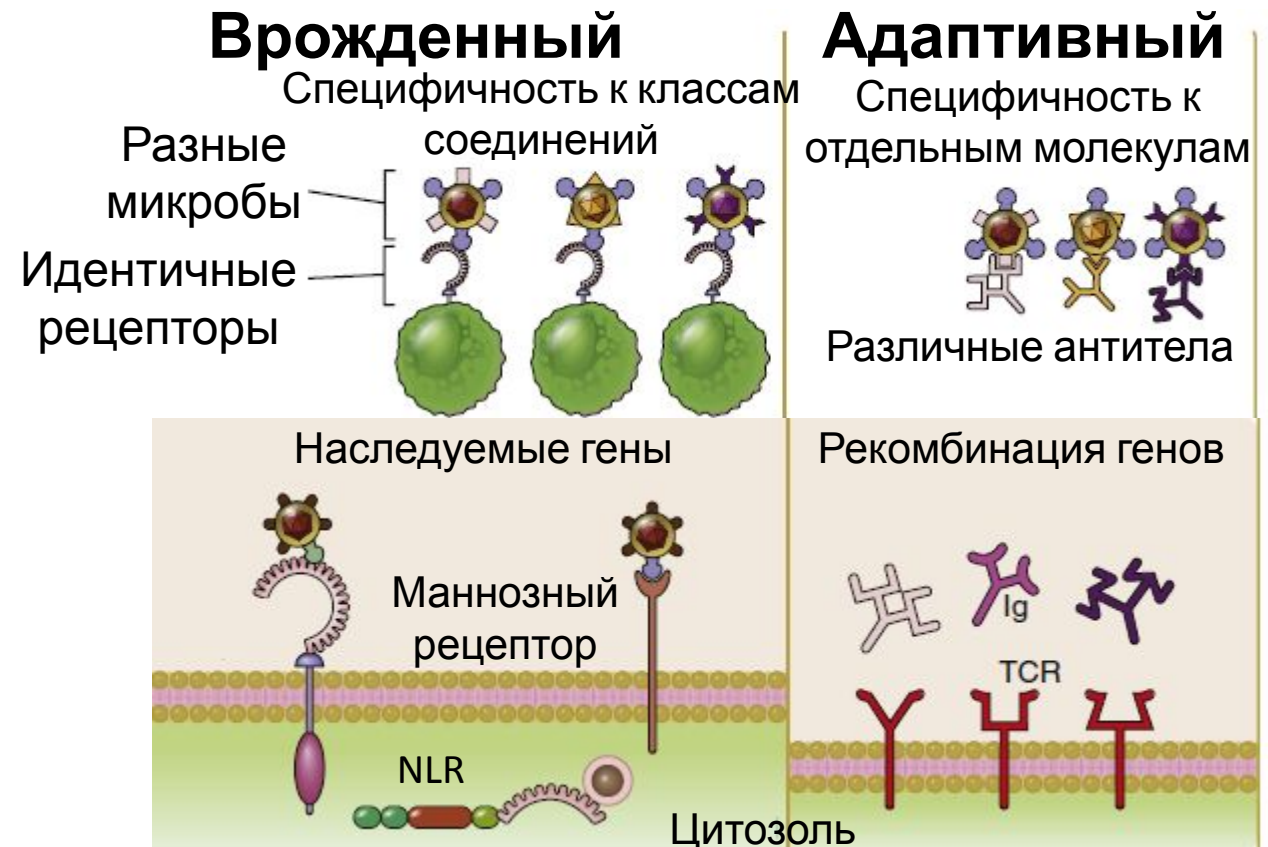
Анатомические и
физиологические

барьеры



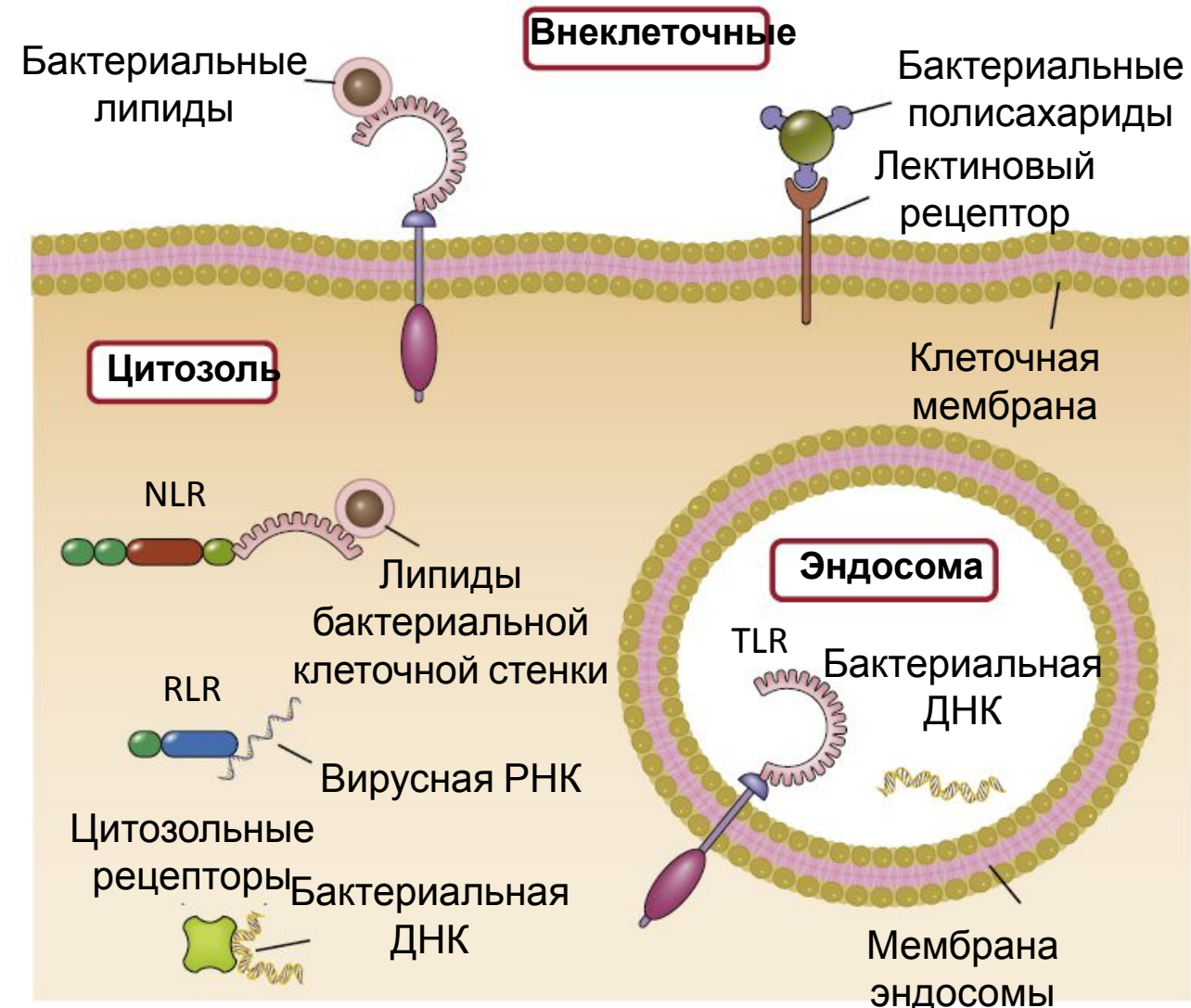
Специфичность к антигенам

- Клетки врожденного иммунитета характеризуются одинаковым набором рецепторов
- Адаптивная иммунная система представлена значительным числом клонов лимфоцитов
- Клетки врожденной иммунной системы не распознают собственные антигены, существует ряд молекул, ограничивающих врожденный иммунный ответ
- Клетки адаптивной иммунной системы способны формировать толерантность на основании позитивной и негативной селекции

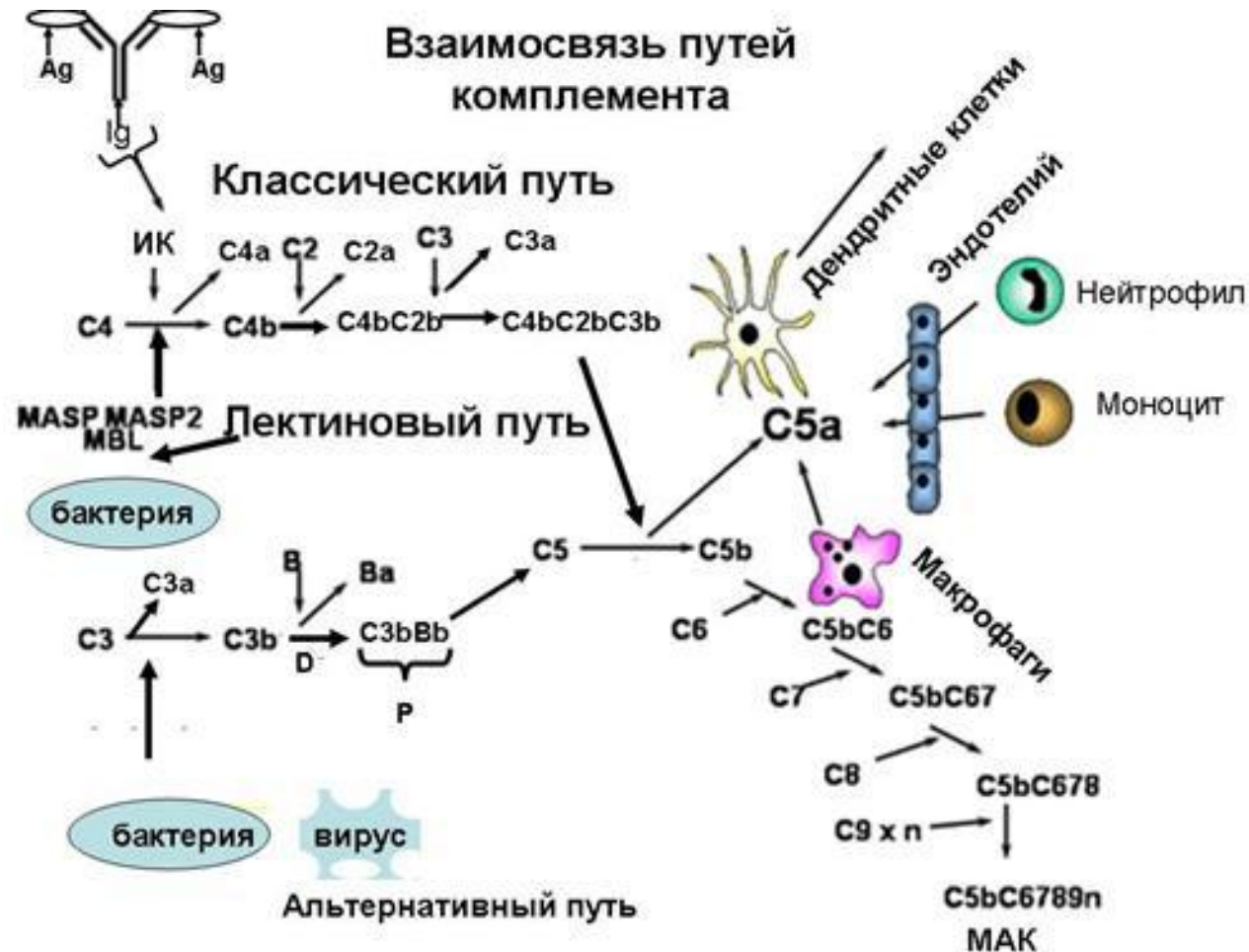


Рецепторы врожденного иммунитета

- Внешние рецепторы к компонентам клеточной стенки; инициируют воспаление и рекрутирование компонентов адаптивной иммунной системы
- Несколько классов цитозольных рецепторов к компонентам клеточной стенки и нуклеиновым кислотам
- Эндосомные рецепторы к структурным компонентам фагоцитированных патогенов
- Внутренние рецепторы способны активировать синтез интерферонов

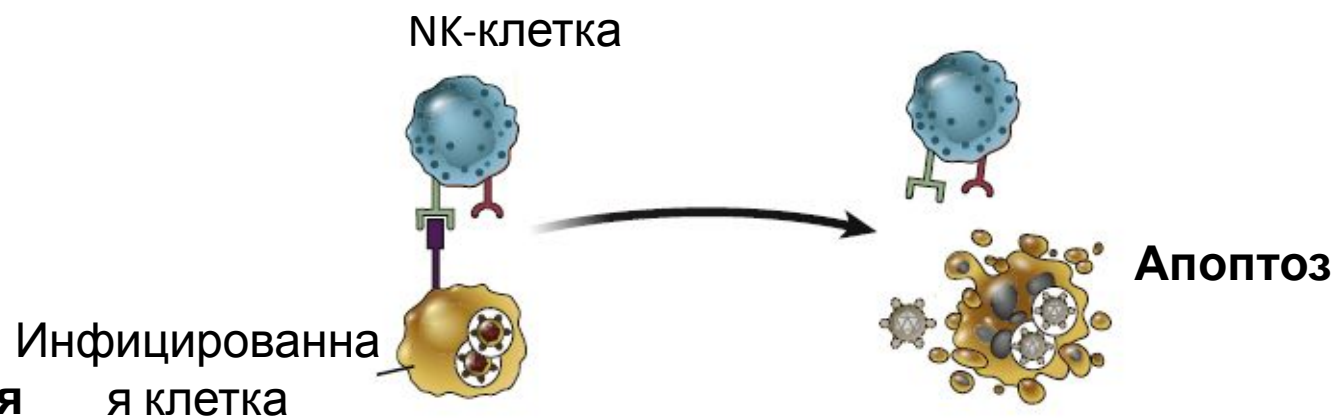
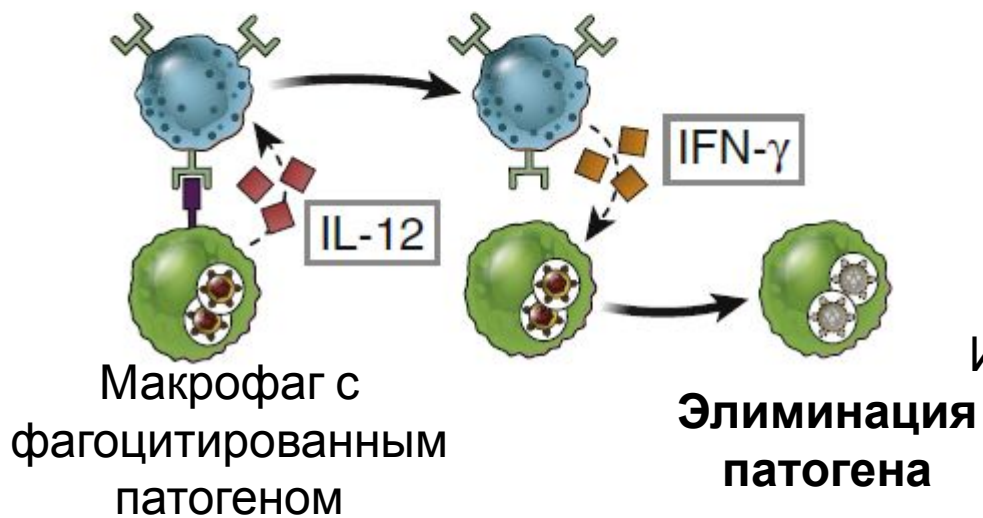
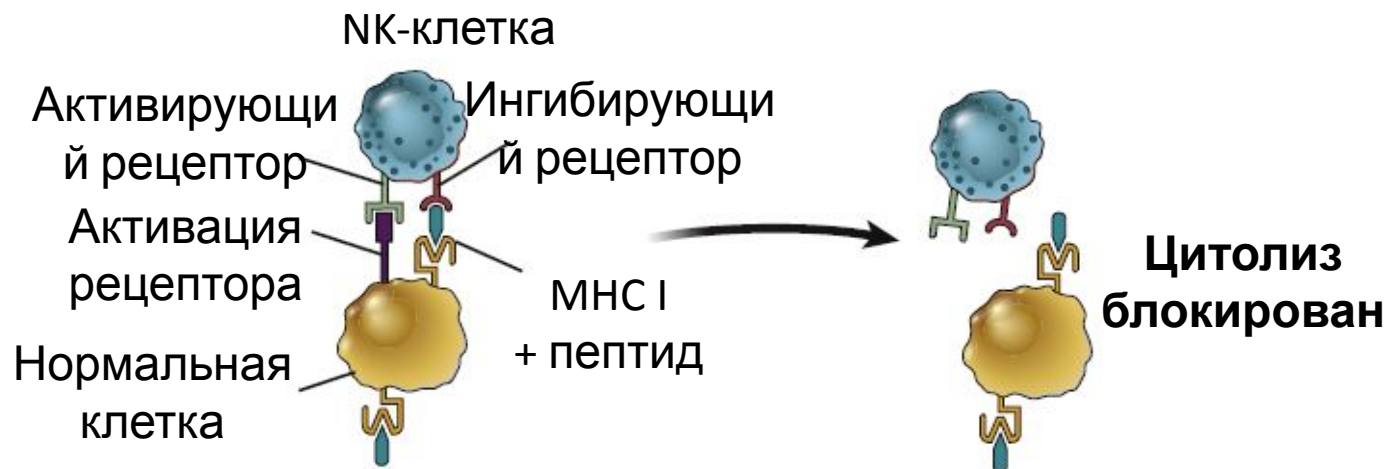
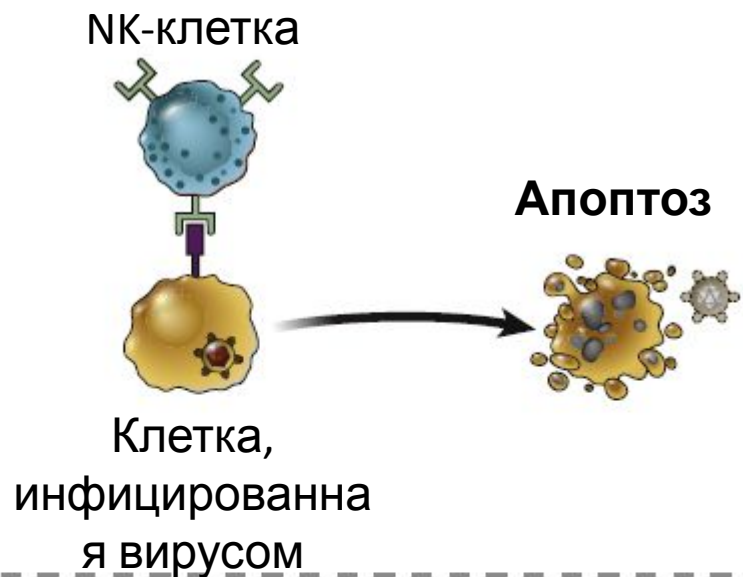


Система комплемента

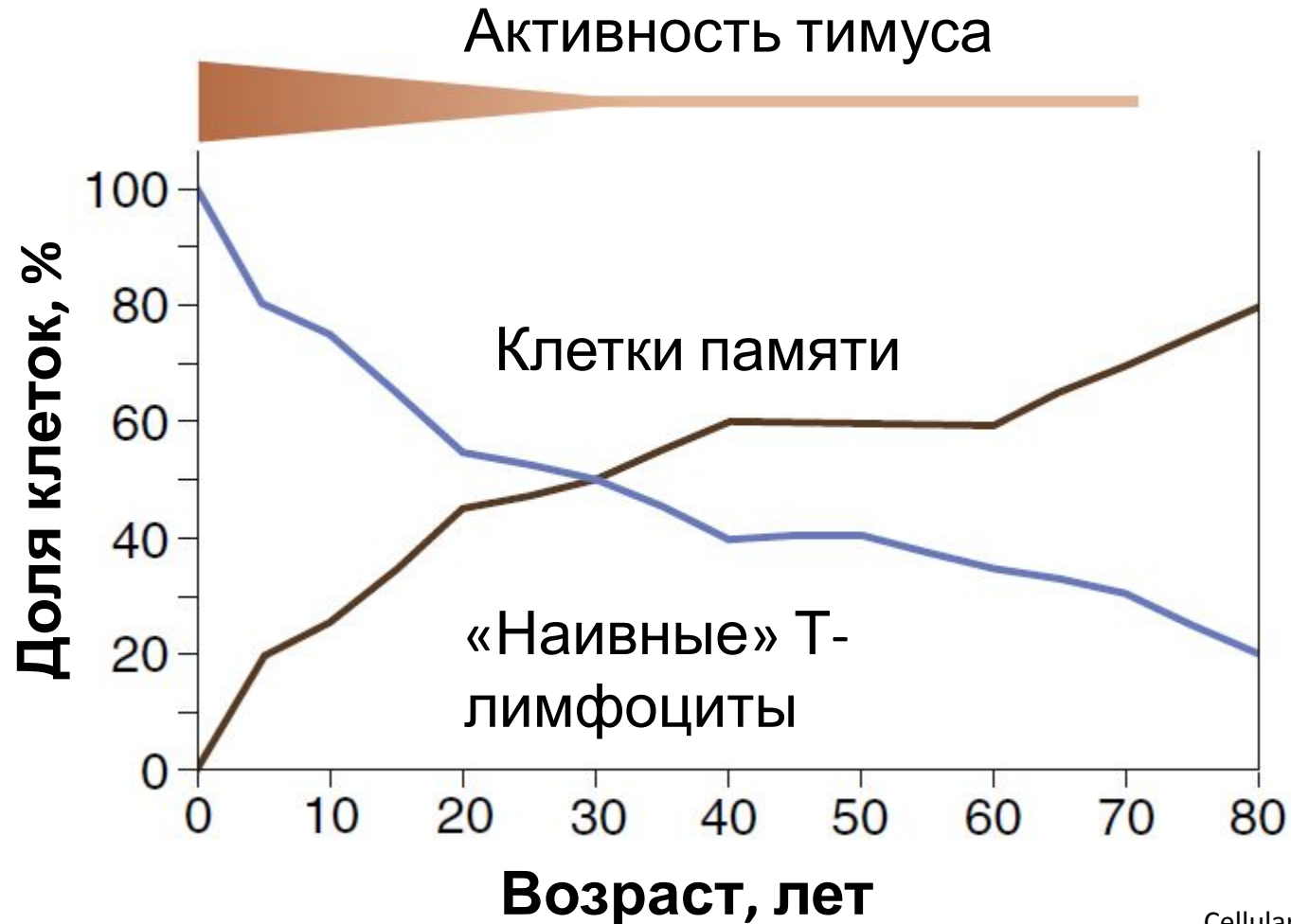


- Каскад протеолитических ферментов
- Три пути активации
- Альтернативный и лектиновый пути эволюционно более древние
- Классический путь функционально связывает систему комплемента с адаптивным иммунным ответом

НК-клетки

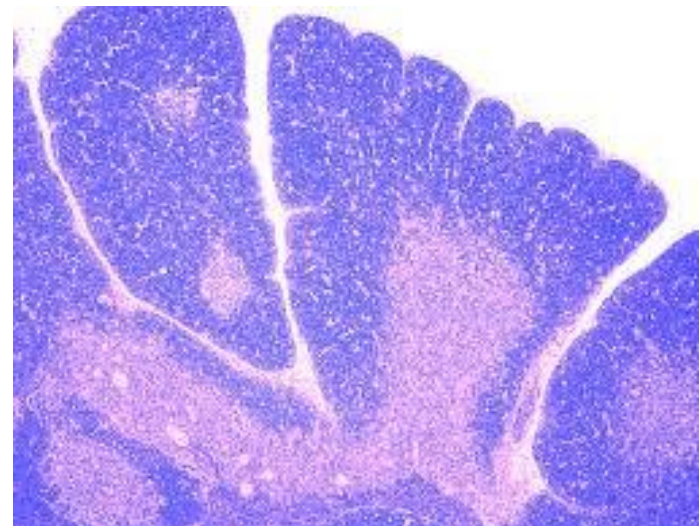
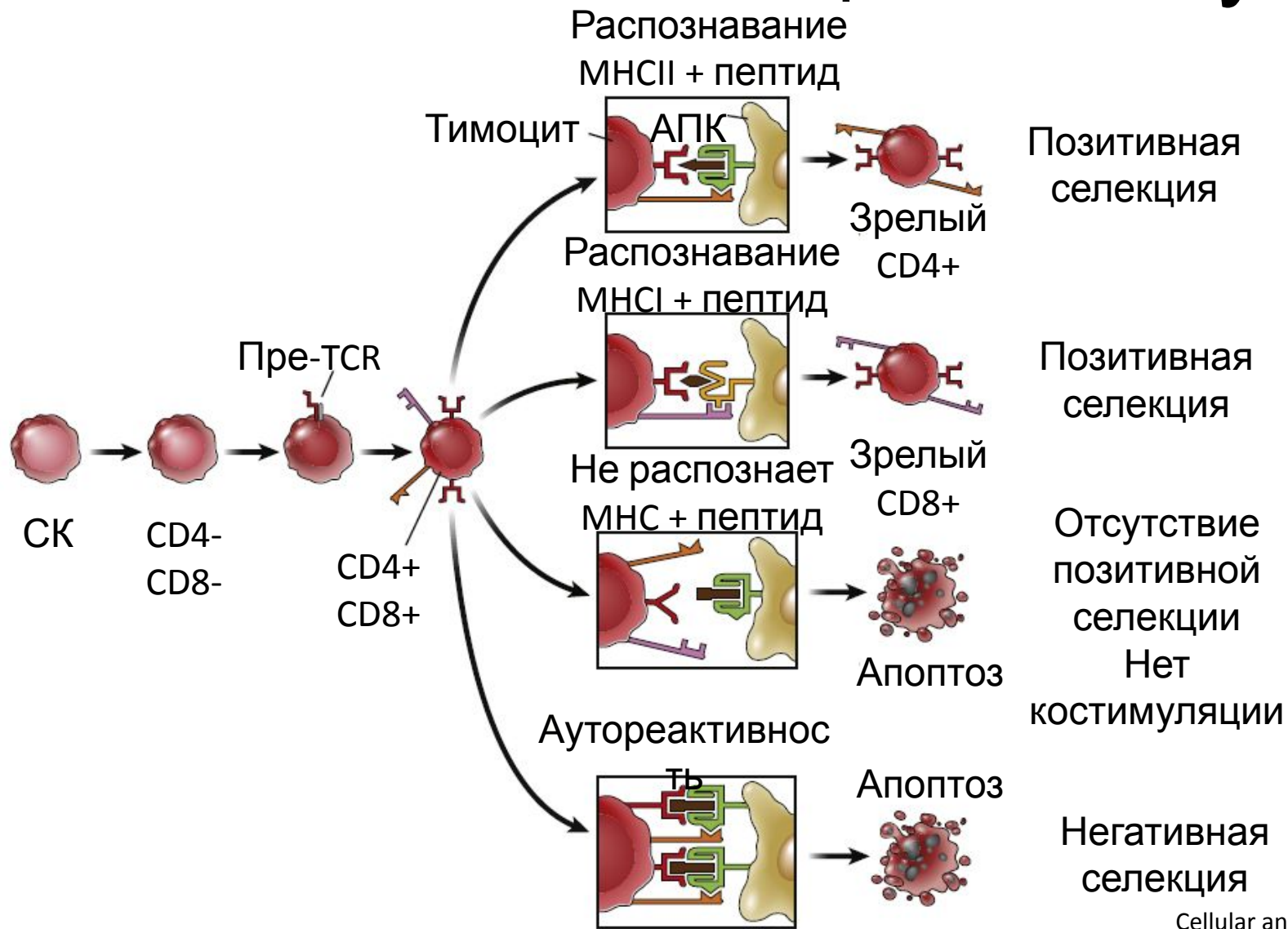


Динамика субпопуляций

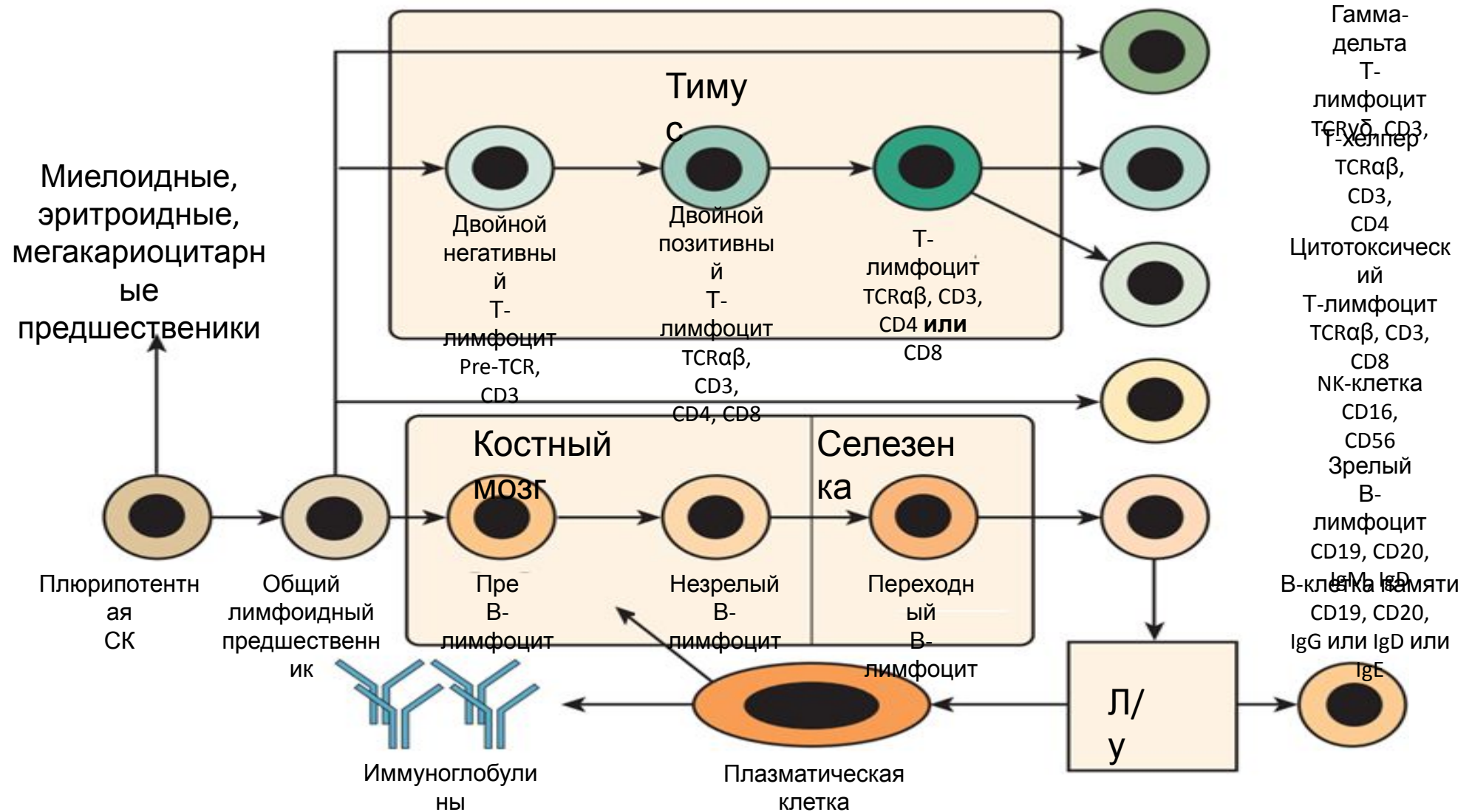


| Орган | Число лимфоцитов |
|--------------|-------------------|
| Селезенка | 70×10^9 |
| Лимфоузлы | 190×10^9 |
| Костный мозг | 50×10^9 |
| Кровь | 10×10^9 |
| Кожа | 20×10^9 |
| Кишечник | 50×10^9 |
| Печень | 10×10^9 |
| Легкие | 30×10^9 |

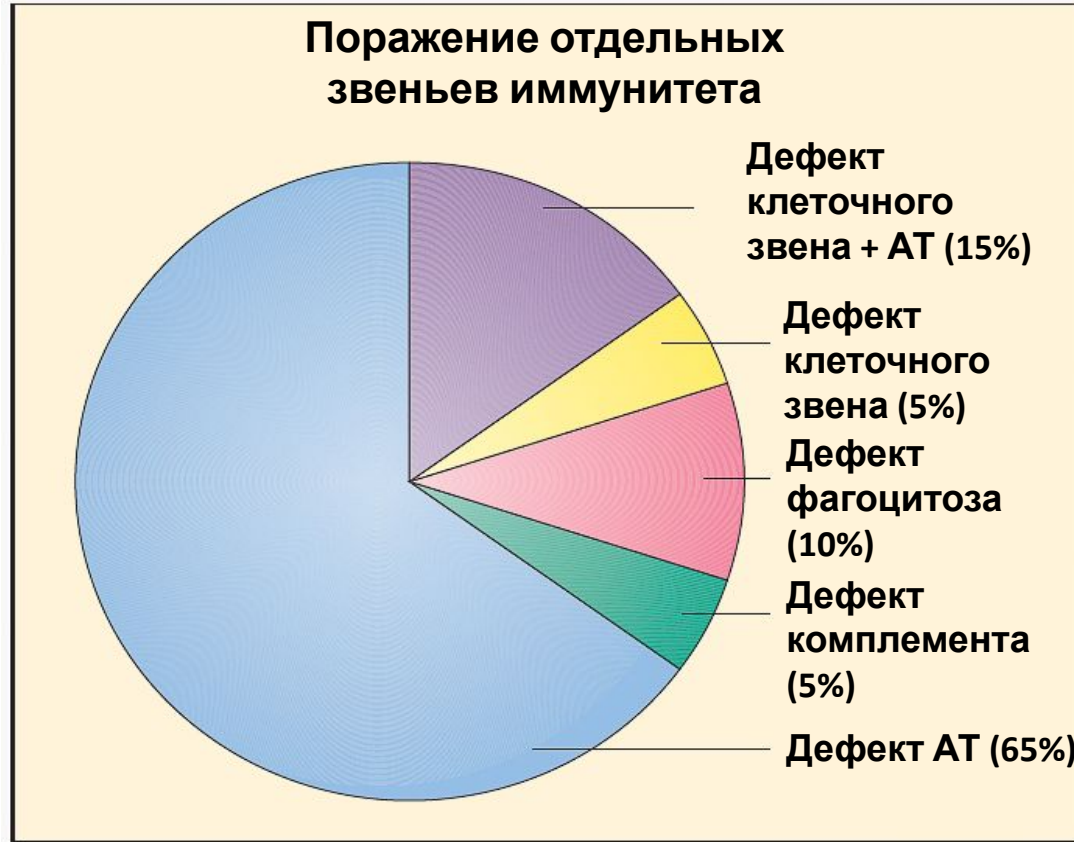
Селекция в тимусе



Клеточный иммунитет



Эпидемиология врожденных иммунодефицитов

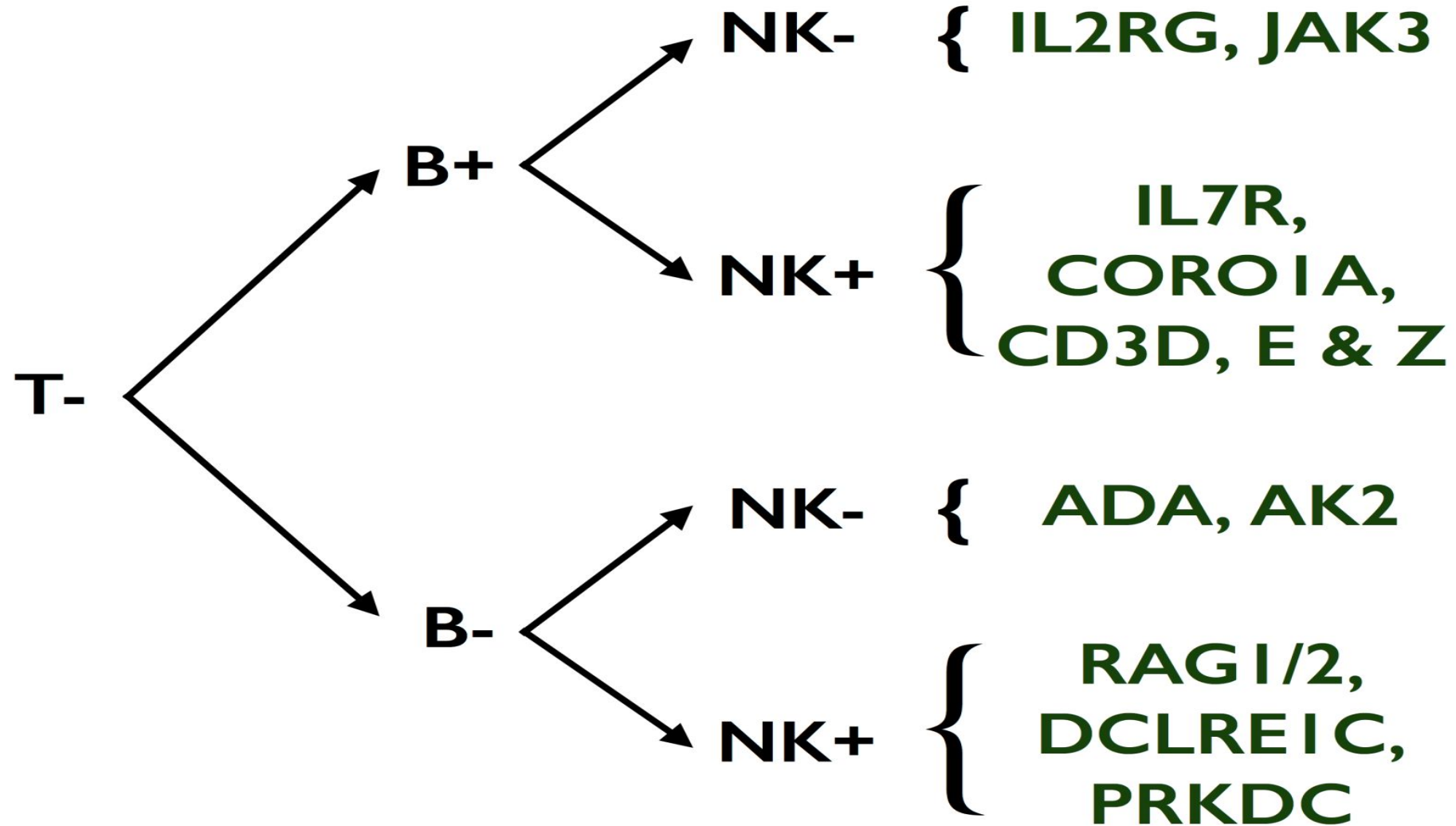


- Около 200 первичных иммунодефицитов с установленным генетическим дефектом, число постоянно растёт
- Ожидаемая частота ПИД составляет 86 на 100 000 (6 млн человек во всем мире)
- Только небольшая часть пациентов с наиболее тяжелыми формами ПИД зарегистрированы в регистрах
- Только у небольшого процента детей развивается тяжелый комбинированный иммунодефицит (порядка 1 на 100 000)²

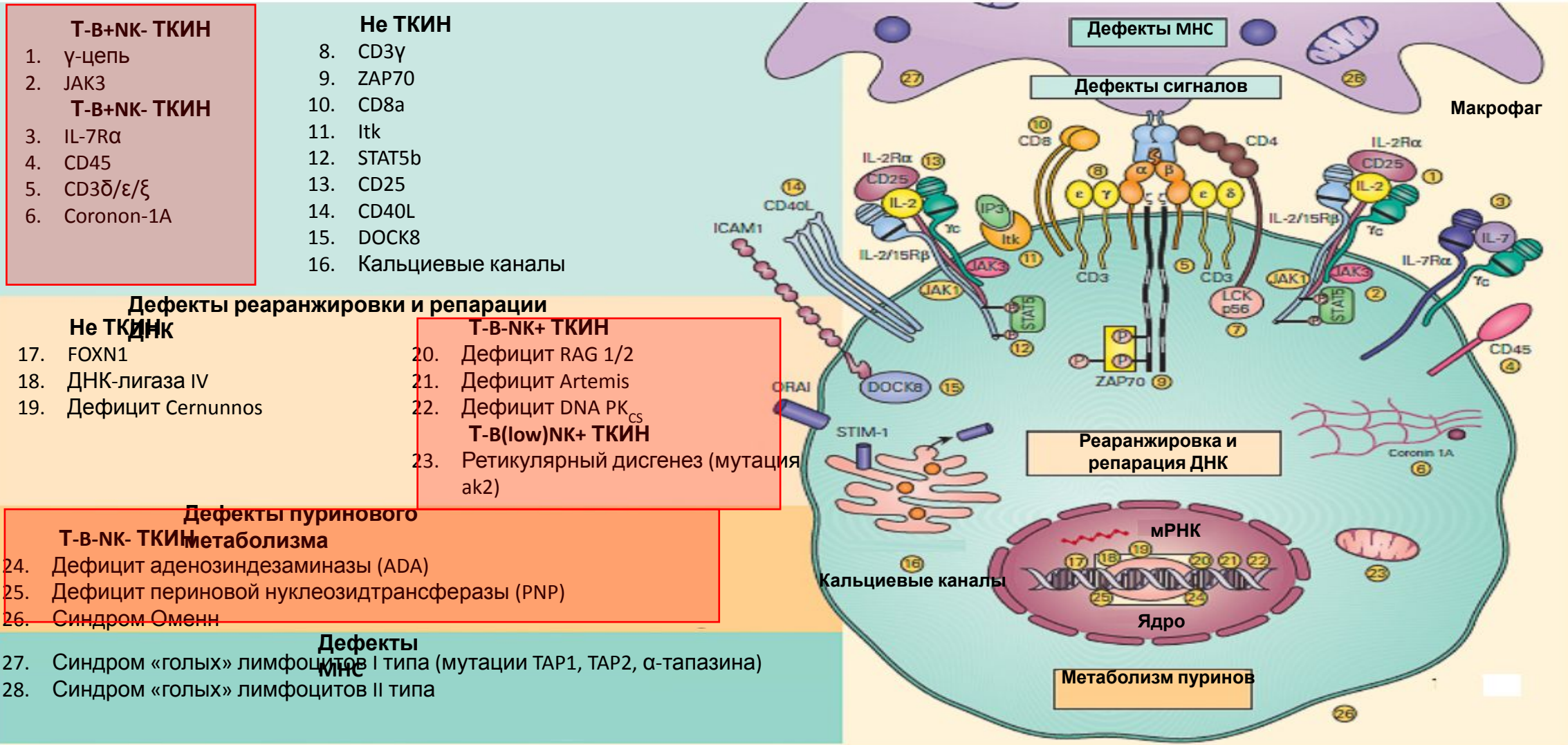
¹ J Clin Immunol. 2007;27:497-502.

² Clin Epidemiol. 2013; 5: 363-369.

Поражение клеточных популяций



Возможные механизмы развития первичных иммунодефицитов



Клинические проявления

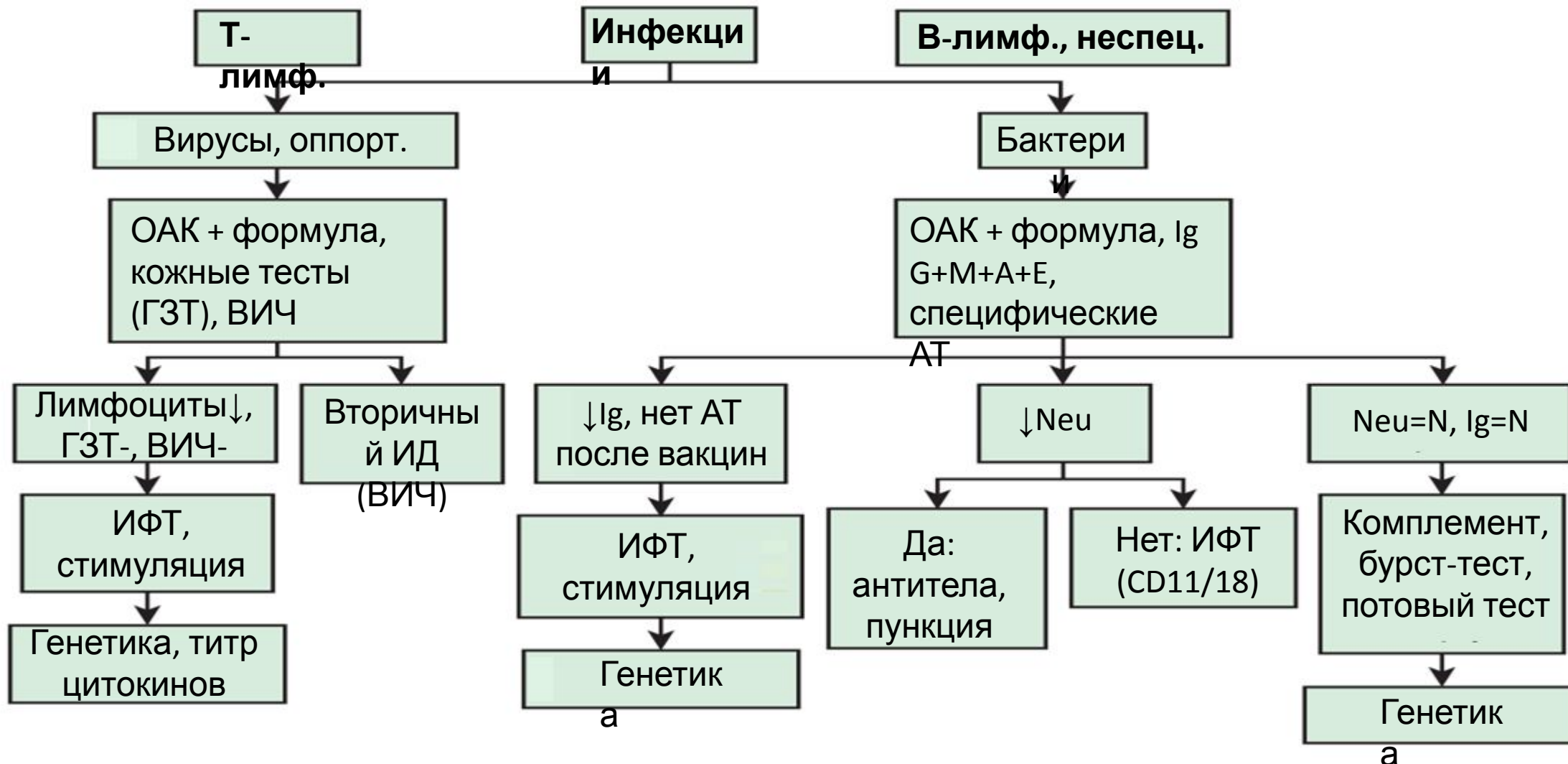


- Персистирующая диарея, синдром мальабсорбции
- Частые инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые, пневмоцистные) с поражением кожи, слизистых, ЖКТ, респираторного тракта
- Отставание в росте и физическом развитии
- Гипоплазия лимфоидной ткани
- Посттрансфузионная РТПХ
- Локализованный или генерализованный БЦЖит

Лабораторные данные

- Лимфопения
- Агаммаглобулинемия (не всегда)
- Отсутствие специфических АТ (вакцинальные, инфекционные)
- Снижение пролиферативной активности лимфоцитов
- Иногда гематологические нарушения (тромбоцитопения, анемия, нейтропения)
- Оценка TRECs (маркер рекомбинации рецепторов)

Диагностический алгоритм



Спасибо за внимание