

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).

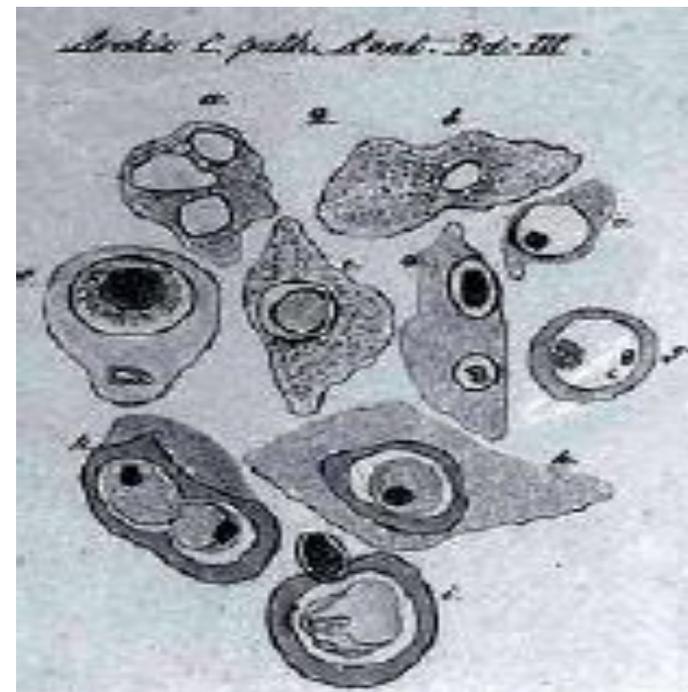


(1821-1902), немецкий ученый, один из основоположников клеточной теории, иностранный член-корреспондент Петербургской АН (1881).

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

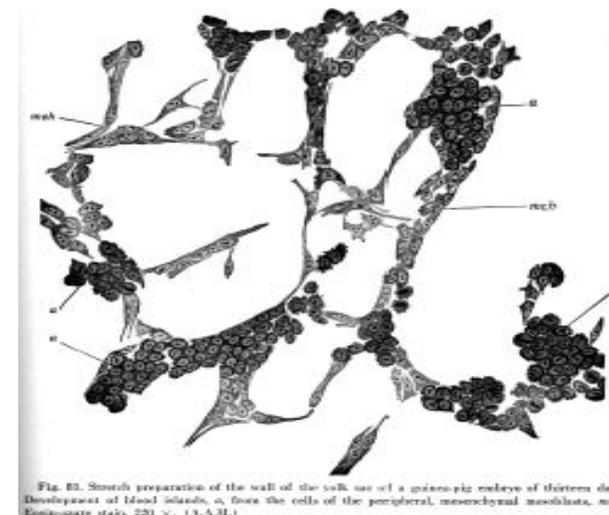
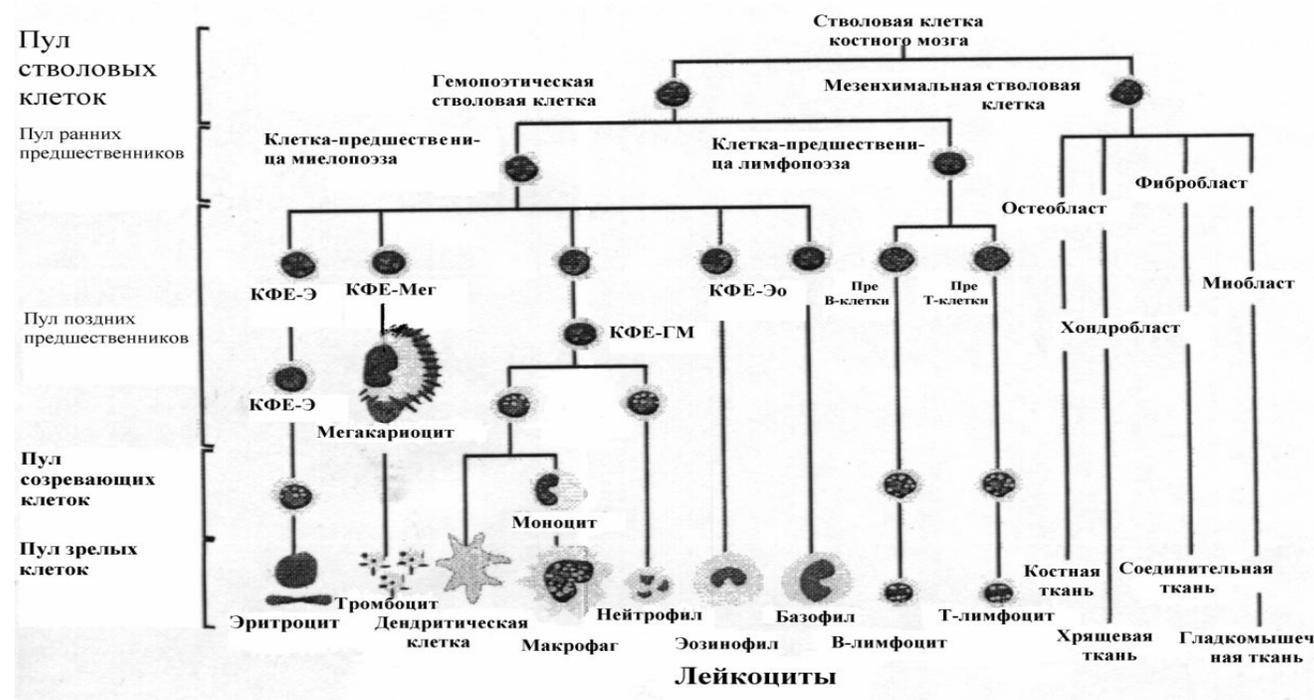
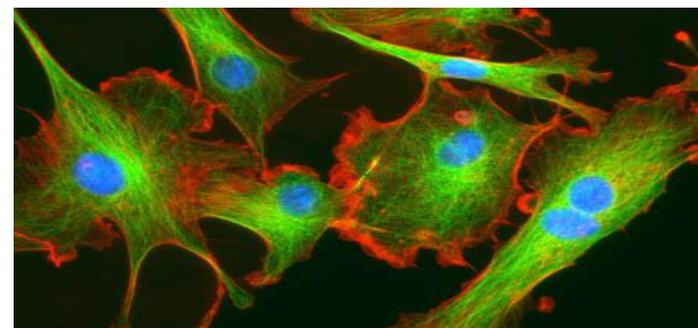
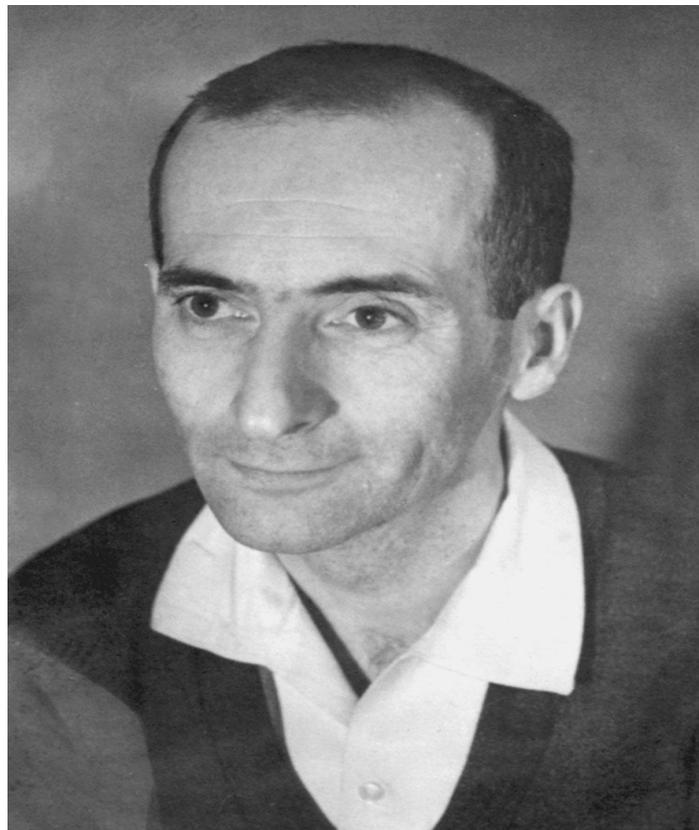


Fig. 11. Stomach preparation of the wall of the yolk sac of a quince-size embryo of thirteen days. Development of blood islands, a, from the cells of the peripheral, mesenchymal mesoblasts, mch. Eosin-carate stain. 250 X. (U.S.A.M.)



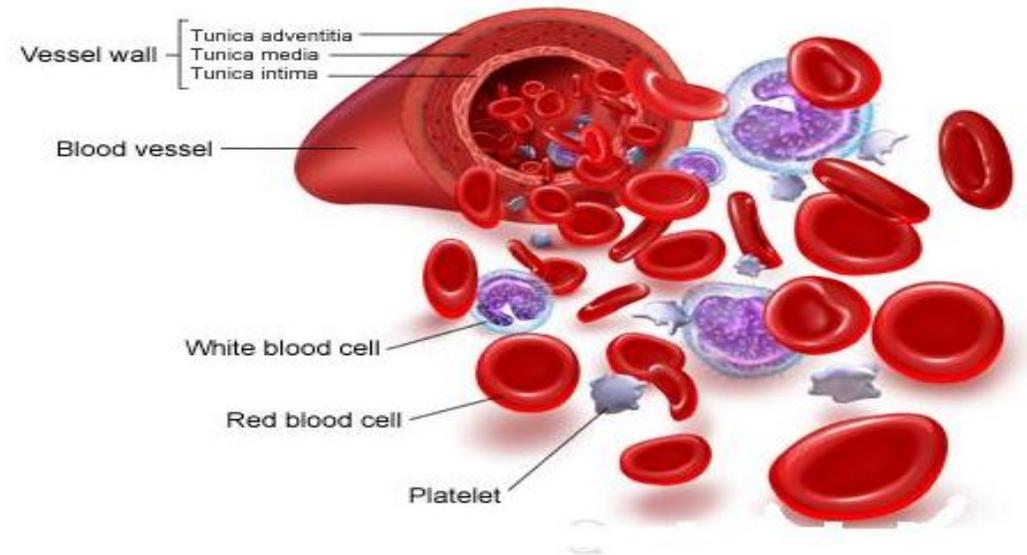
Фриденштейн Александр Яковлевич



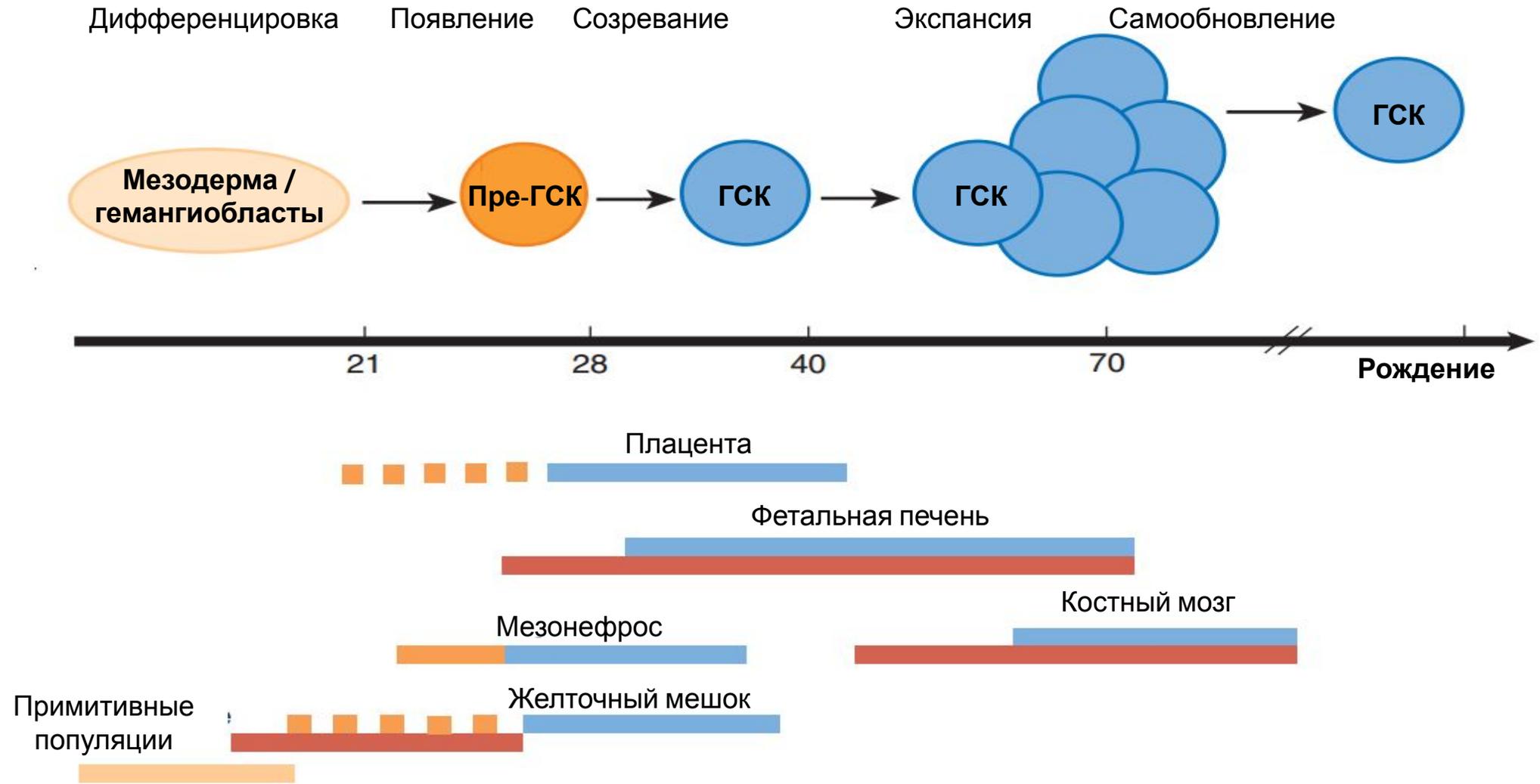
(24 июня 1924, Киев — 31 августа 1997, Москва) — ученый, гистолог, гематолог, иммунолог, член-корреспондент АМН СССР и РАМН. Впервые описал и экспериментально подтвердил существование в костном мозге и лимфоидных органах стволовых стромальных клеток, получивших в последующем международное название —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

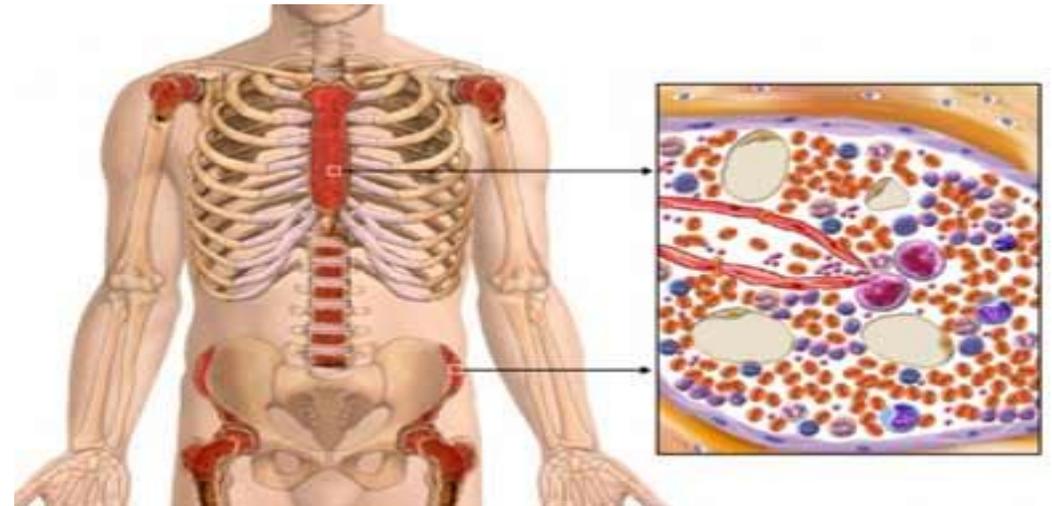
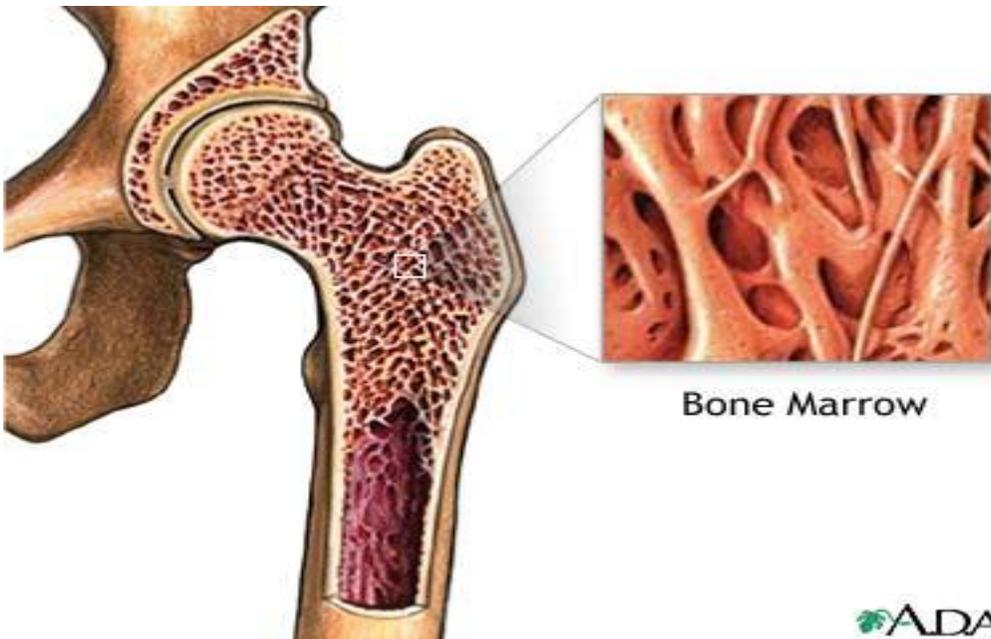


Внутриутробный гемопоэз



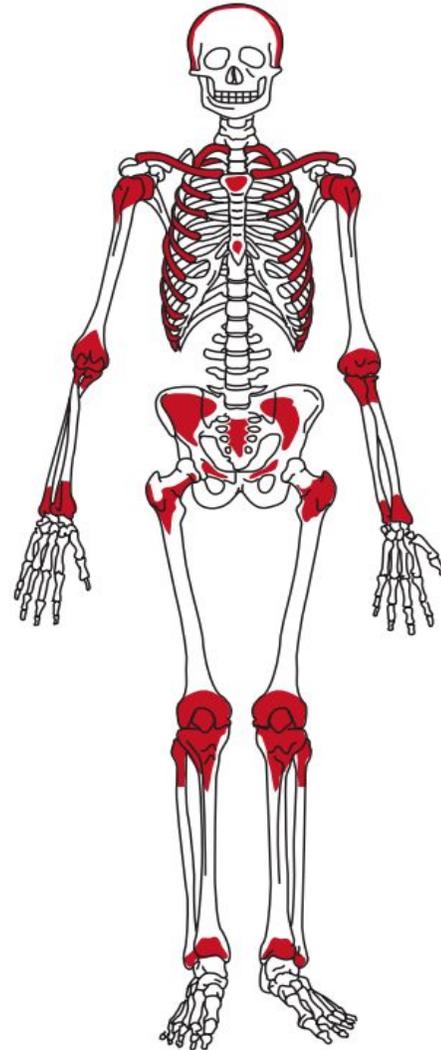
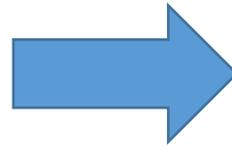
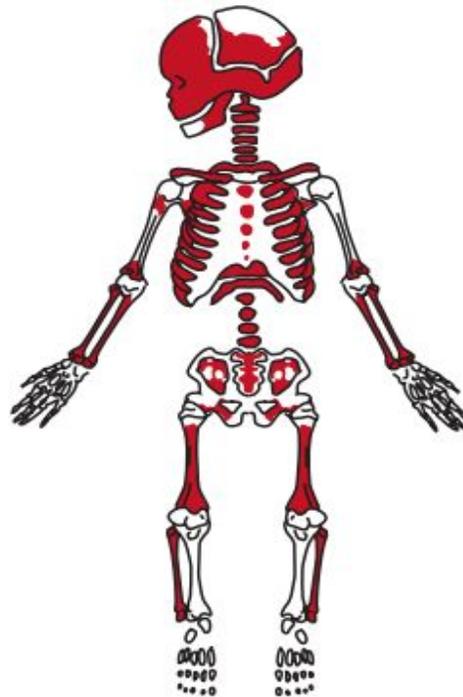
Гемопозез после рождения

- 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



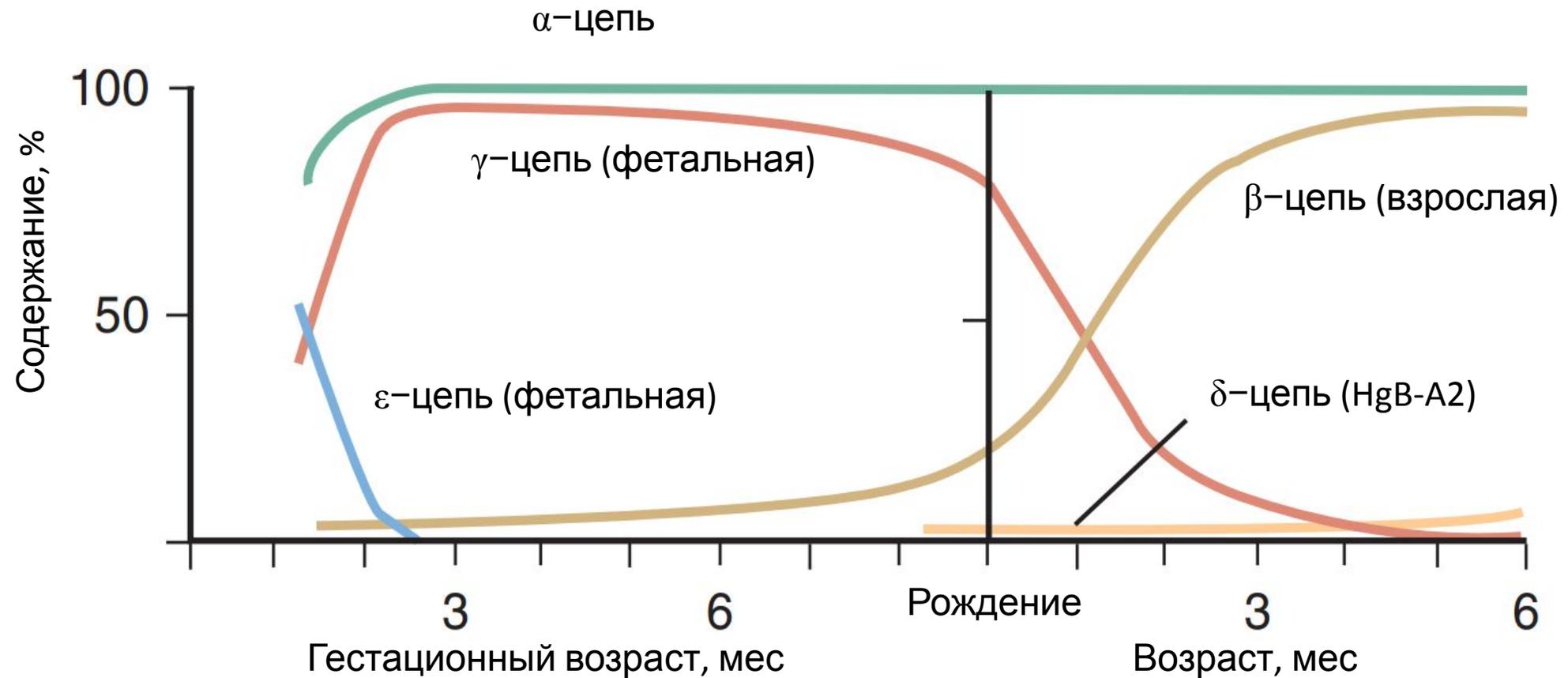
Объем компартментов
2600–4000 мл
Активный костный мозг
1200–1500 г

Эритроциты

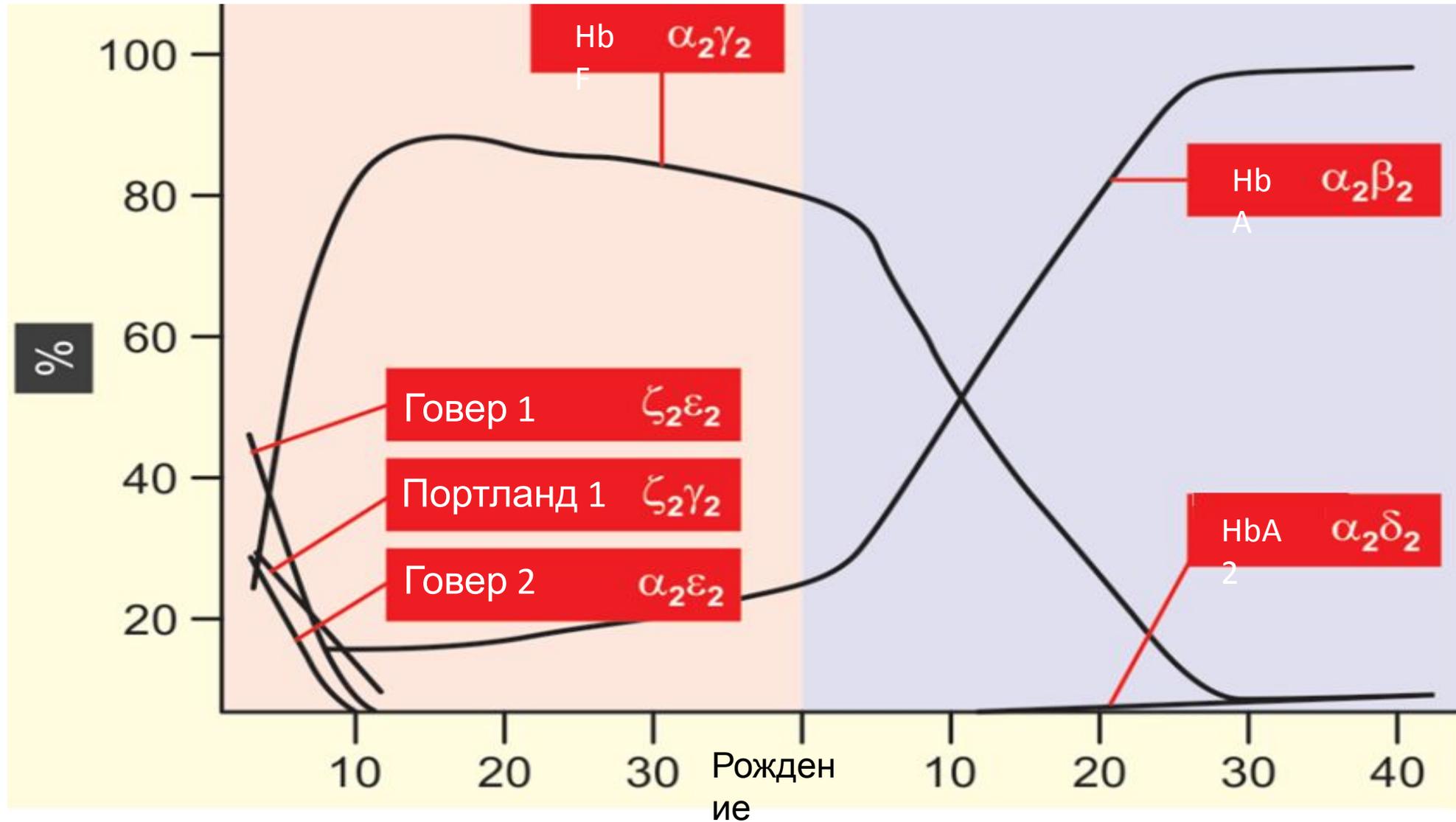
Эритроциты

- 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.

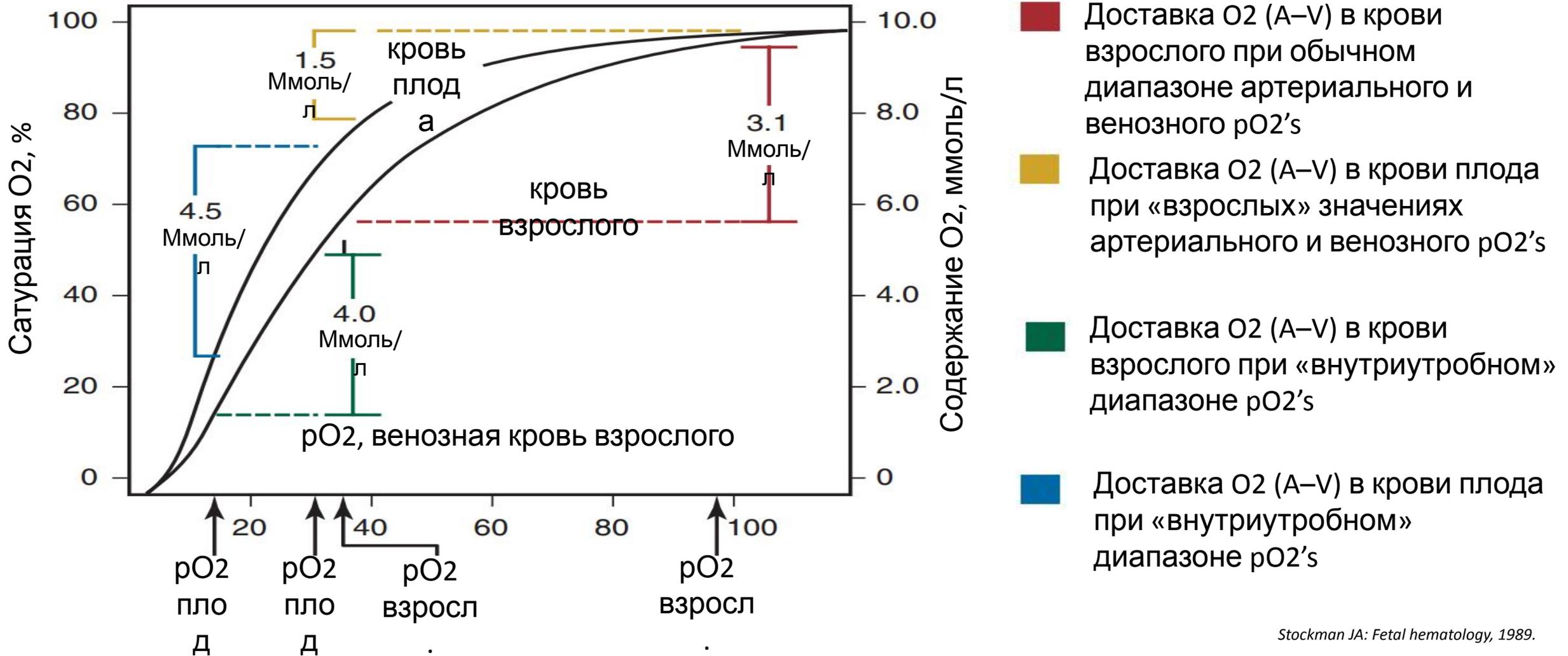
Синтез цепей гемоглобина



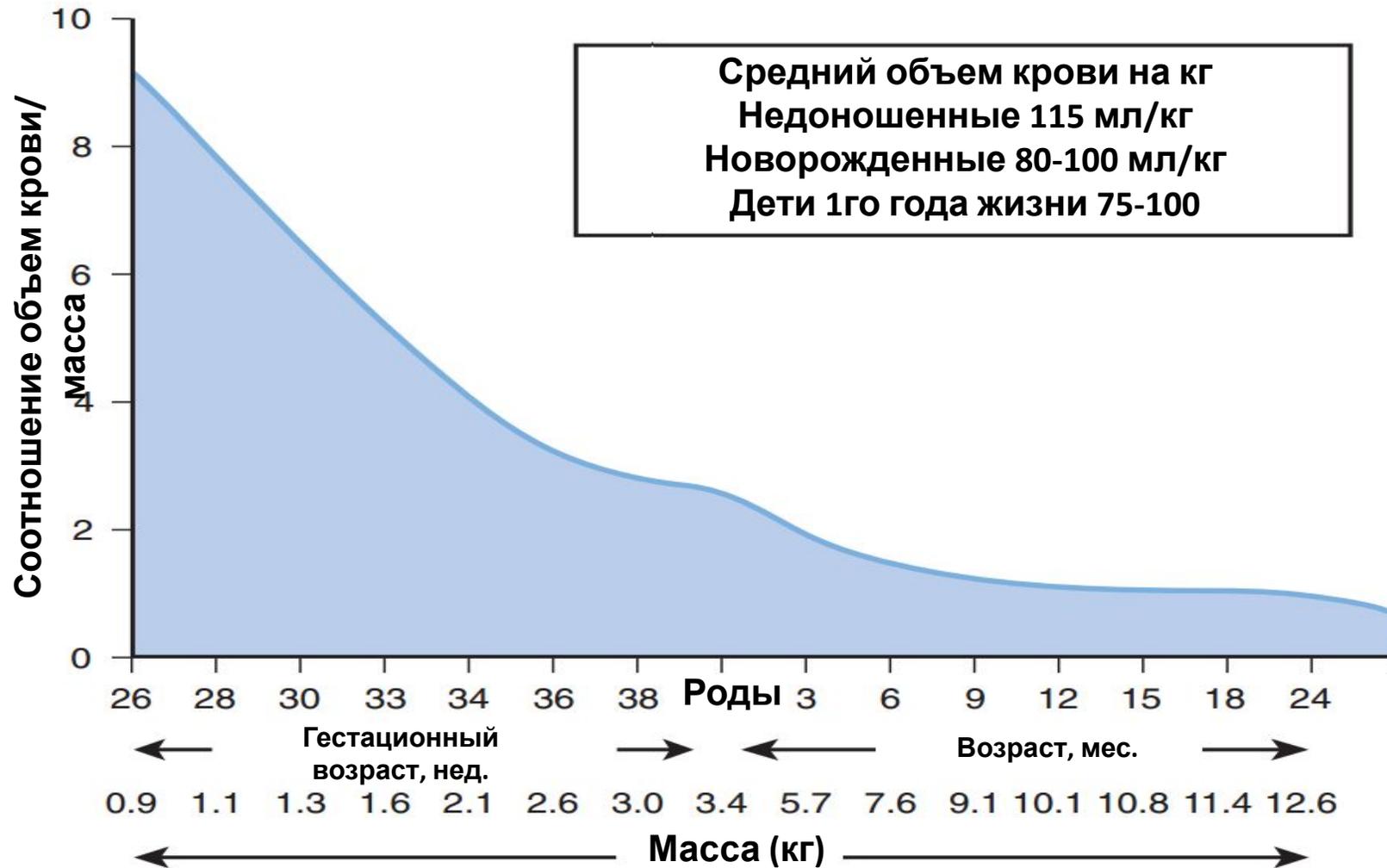
Смена гемоглобинов



Динамика сродства к кислороду



Объем крови на килограмм



Клинический случай

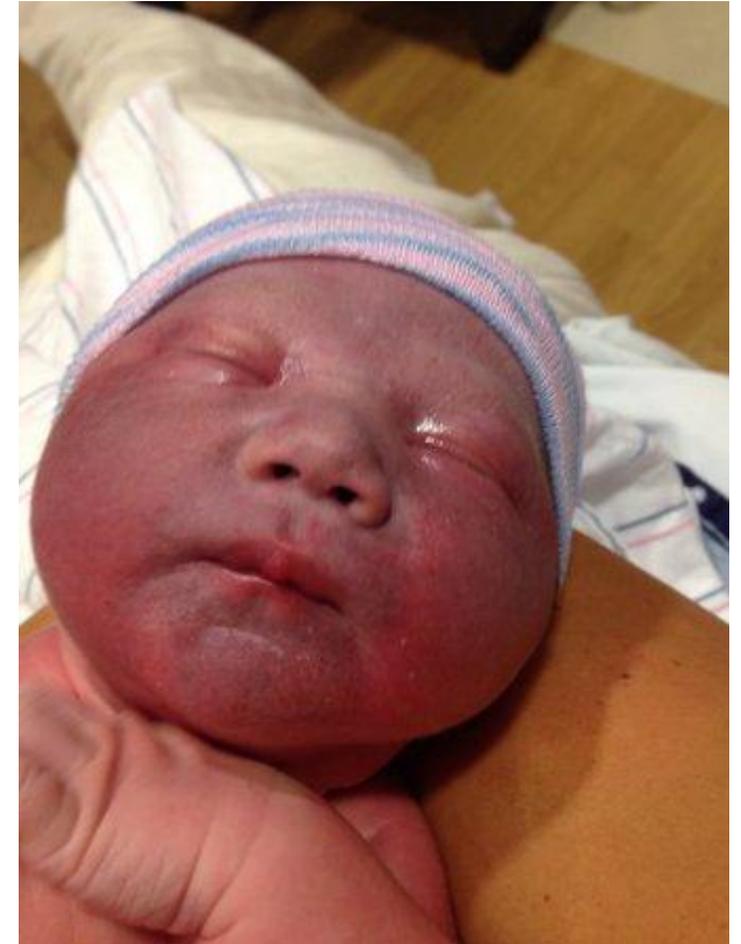
Ребенок, первый день жизни.

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, .

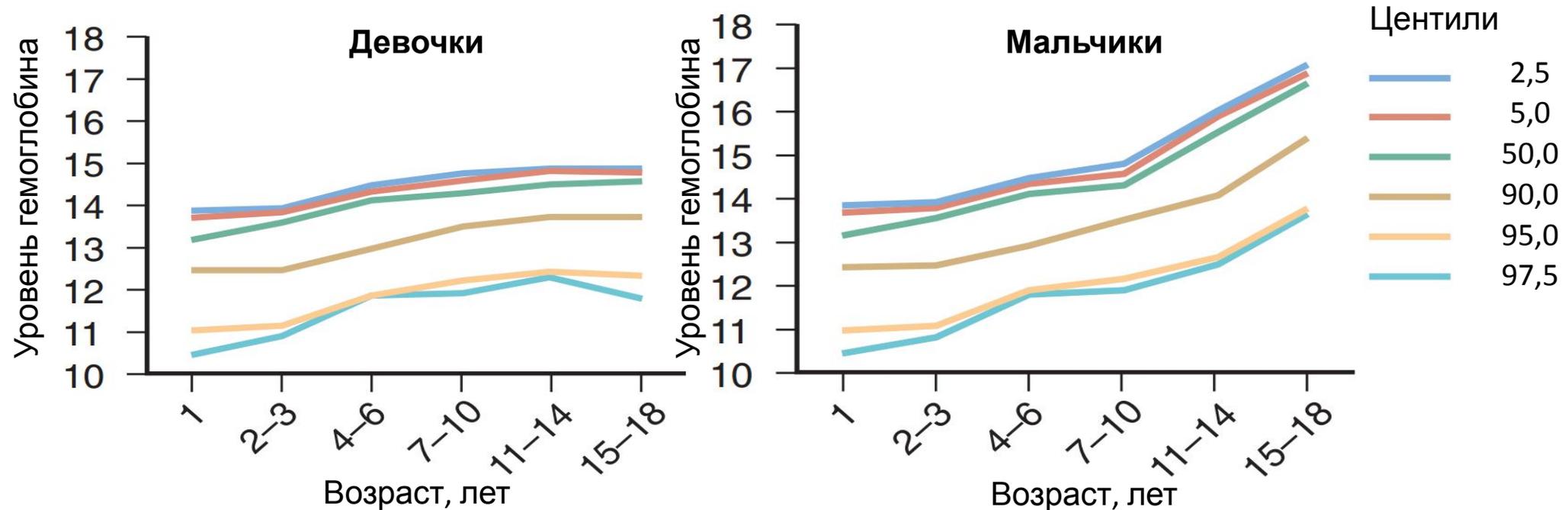
Диагноз?



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%)

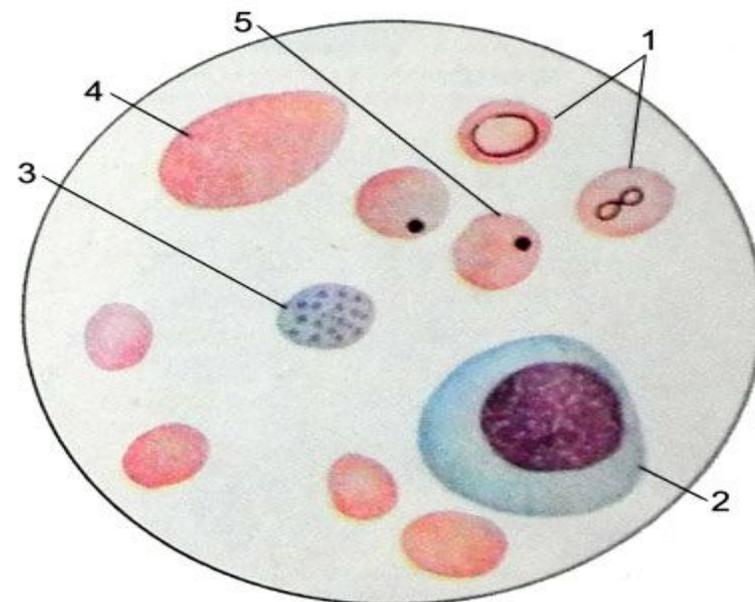
Морфология эритроцитов

- 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

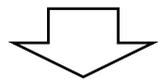
Микро-, макро- и нормоцитарные анемии

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

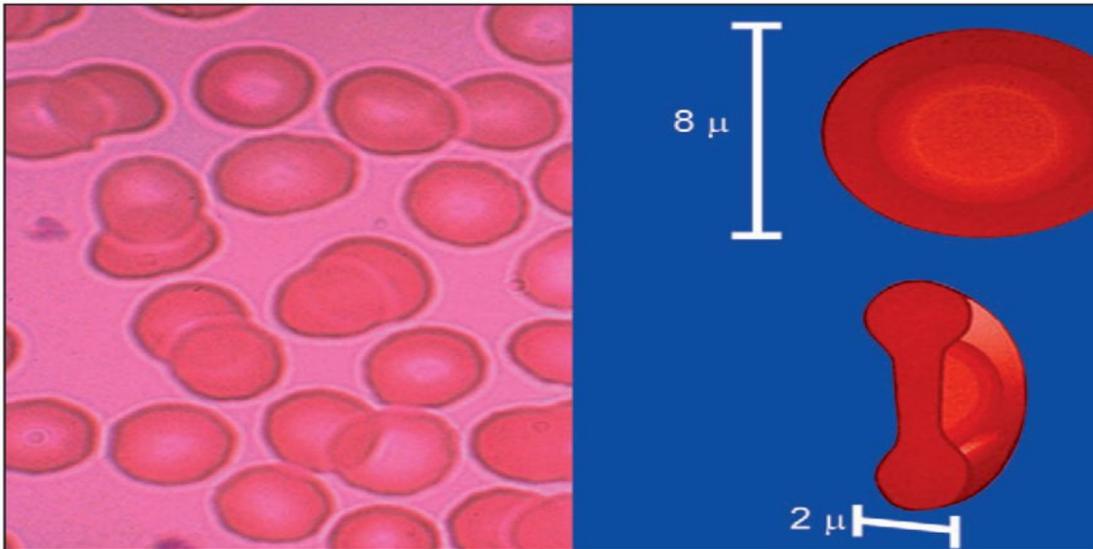
я

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

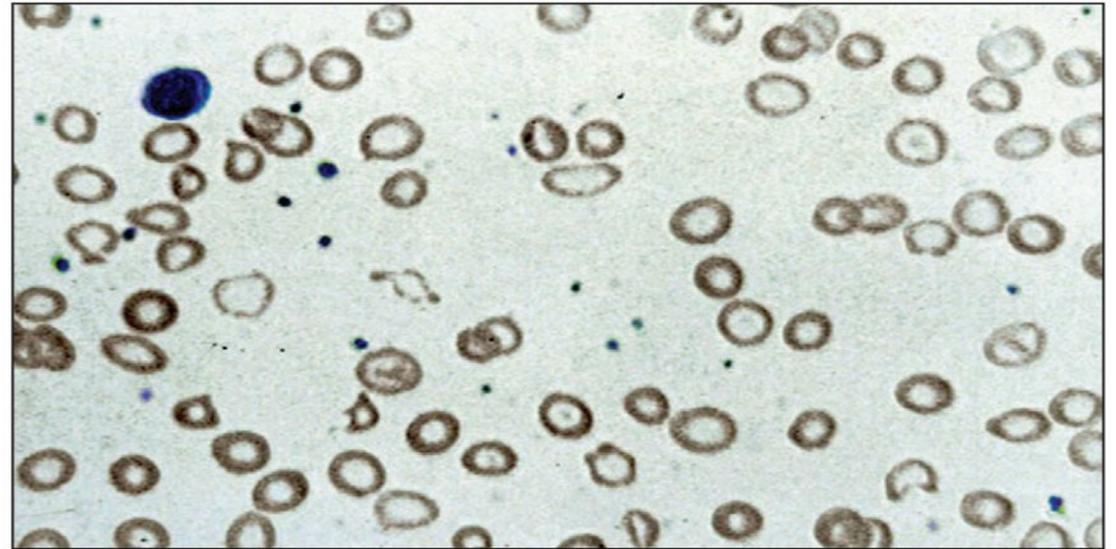


- Б/х анализ крови
- Гормоны щитовидной железы
- Электрофорез гемоглобина
- Фолиевая кислота, В12
- Миелограмма

Микроцитарная анемия



Размеры нормального эритроцита



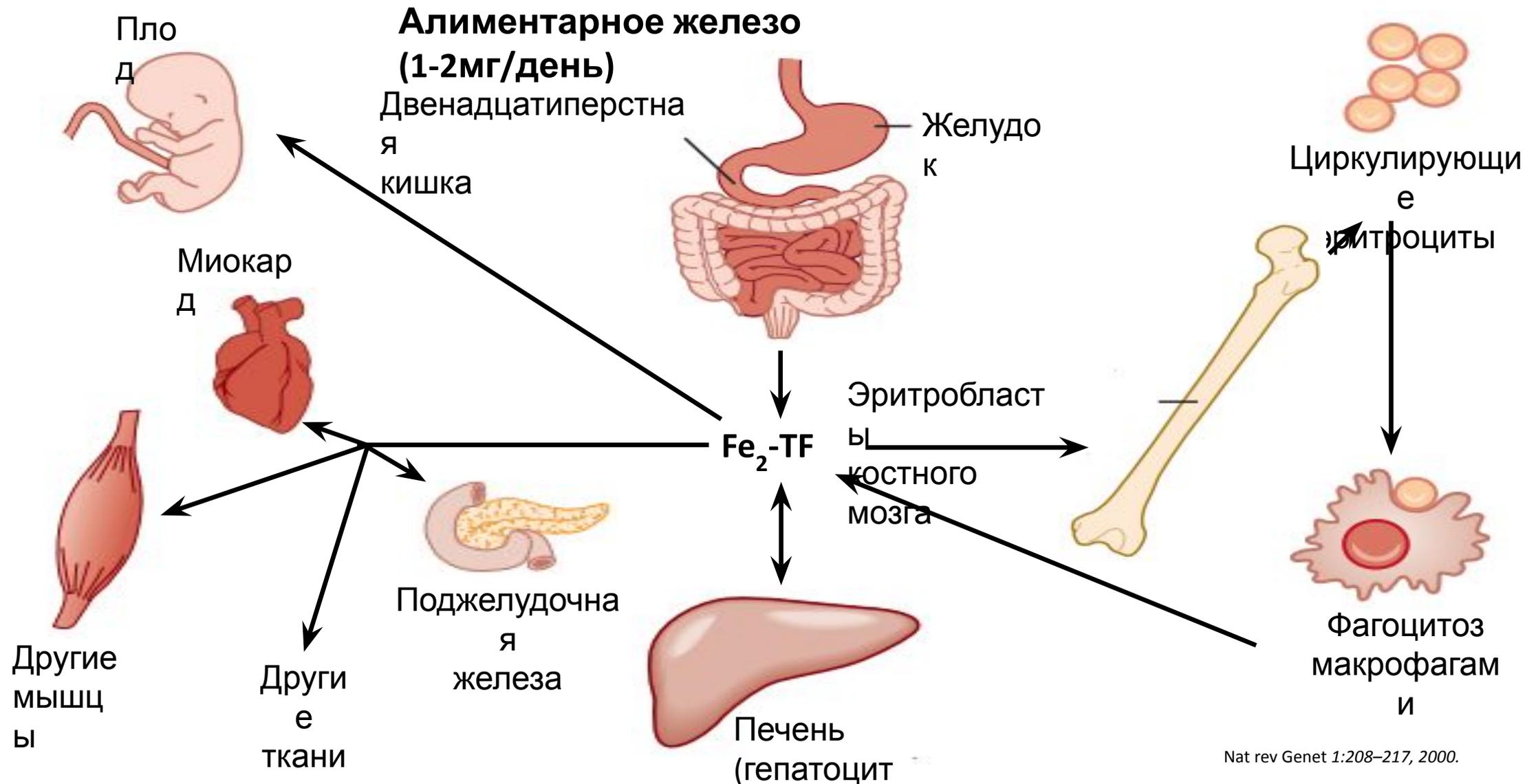
Микроцитарная гипохромная анемия:

- Эритроциты меньше, чем ядро лимфоцита
- Бледная центральная часть

Алгоритм действий при микроцитарной анемии



Метаболизм железа

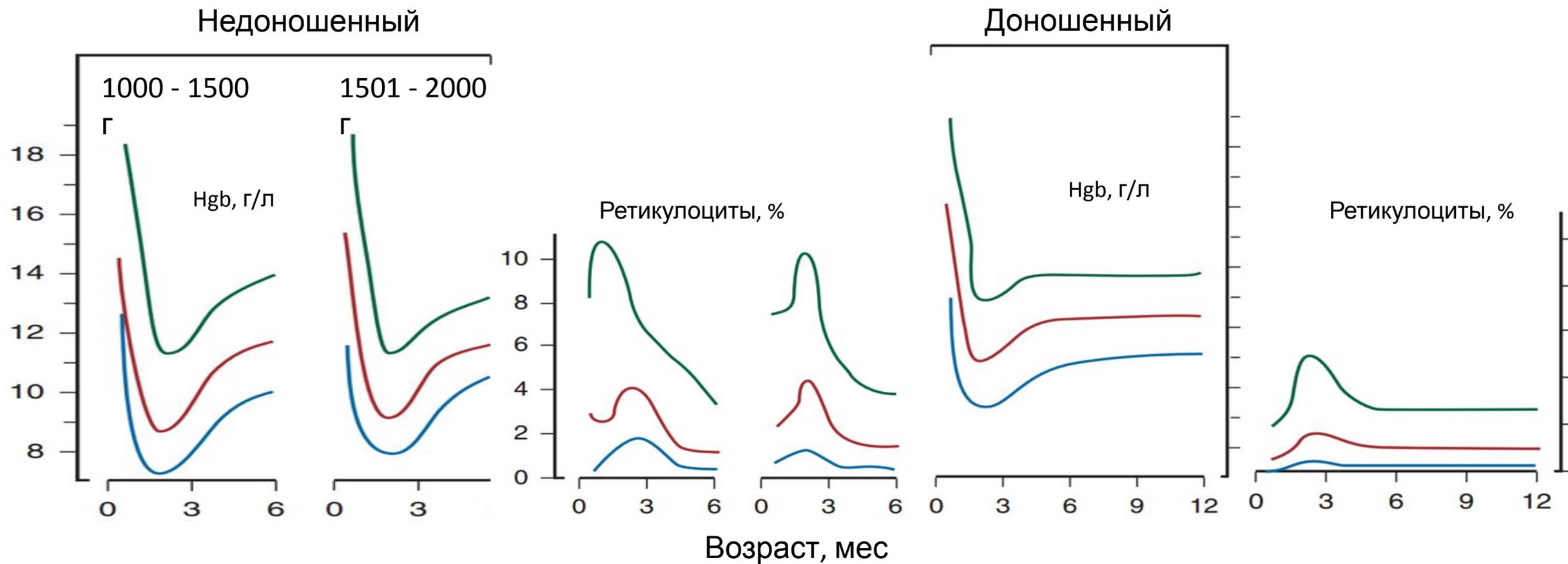


ЖДА

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



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

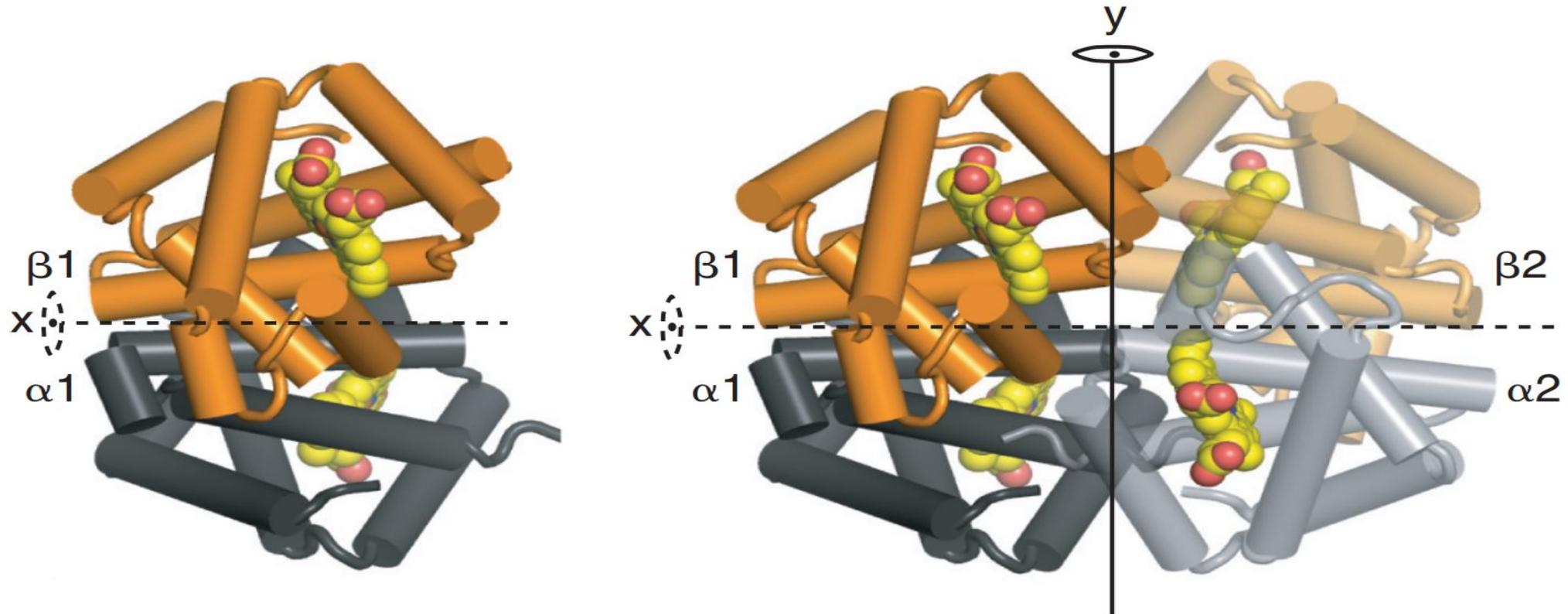
- Фортификация



- Саплементация

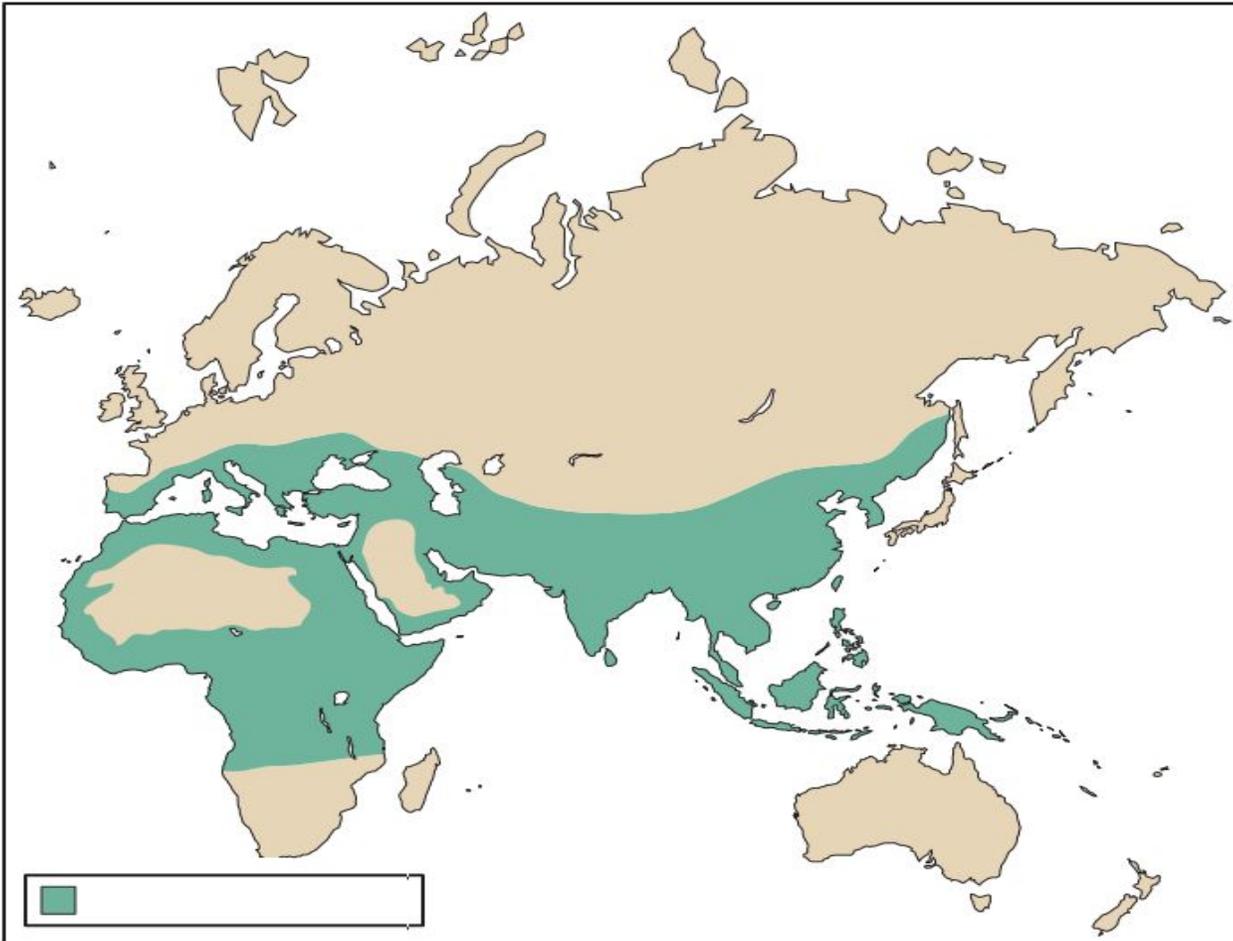


Типы гемоглинопатий



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

Эпидемиология



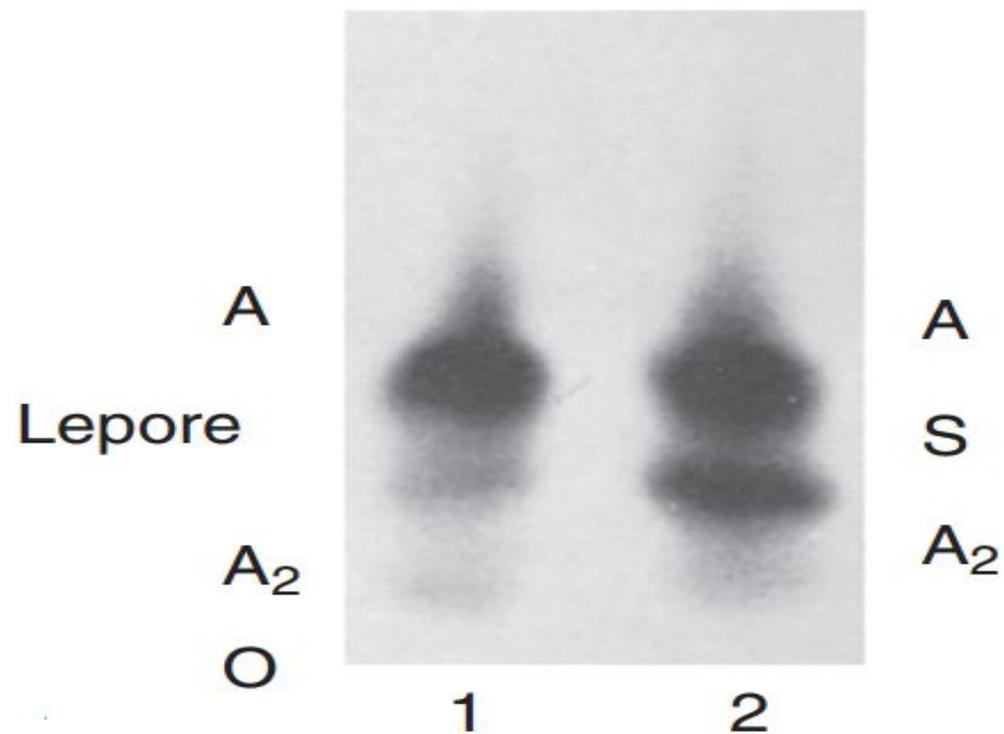
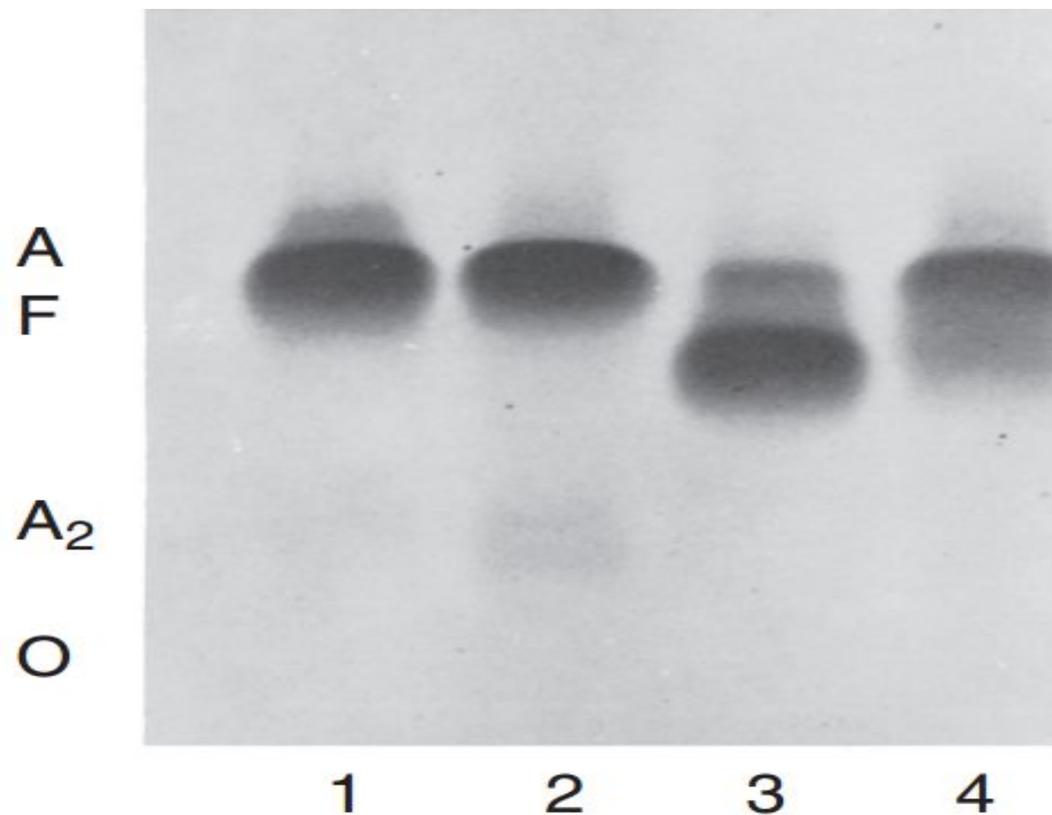
Эндемичные для гемоглобинопатий регионы

- 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

Увеличение плаценты:
• преэклампсия
• гипертензия
• предлежание плаценты

Отсутствие всех генов α -глобина

↓ синтеза Hgb

Гибель эритроцитов

Анемия

Нестабильность, преципитация

Тканевая гипоксия

Сердечная недостаточность:
• кардиомегалия
• отеки
• асцит

Синтез гемоглобина

а Барта (γ_4)

Не переносит O_2

Нарушение органогенеза:
• пороки развития

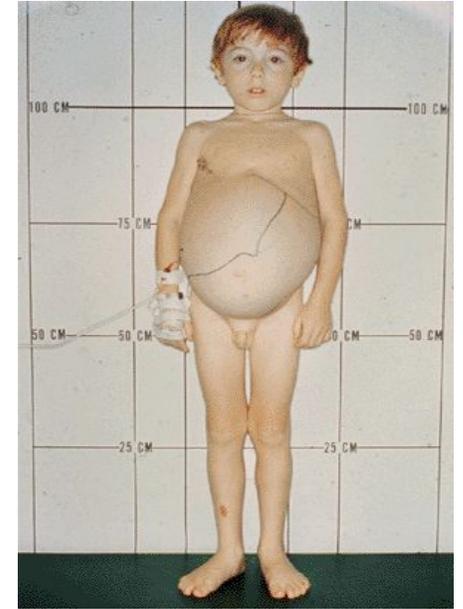


A dead swollen baby?
D'oooooh!

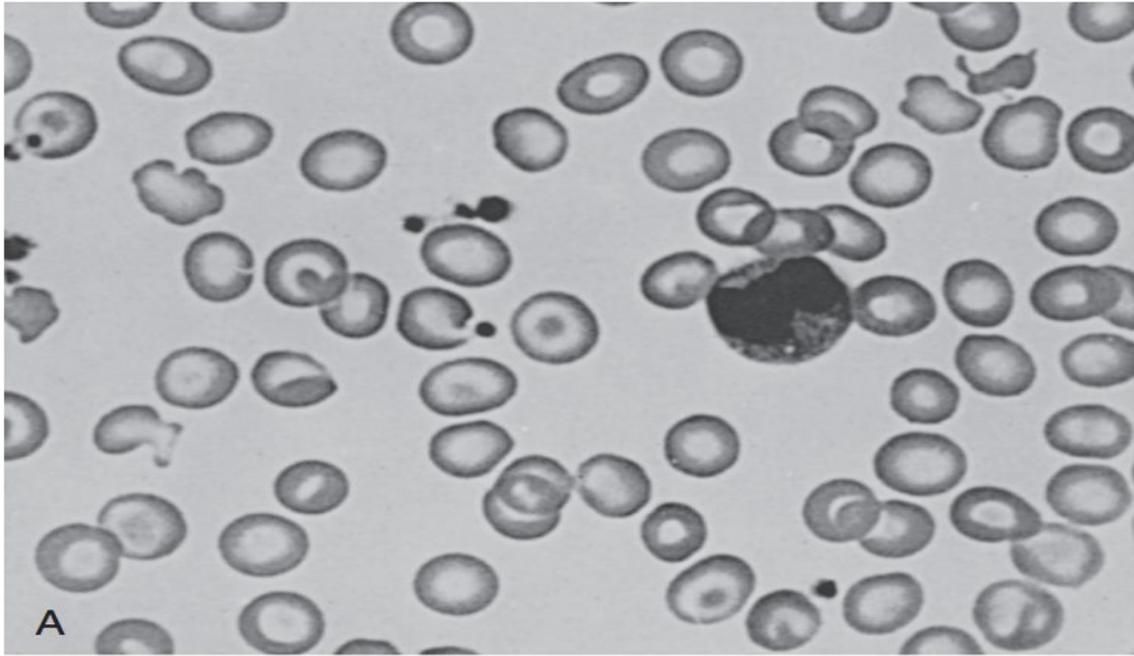
Alpha Thalassemia Major
(Hydrops Fetalis)

Экстрамедуллярный гемопоэз:
• гепатоспленомегалия

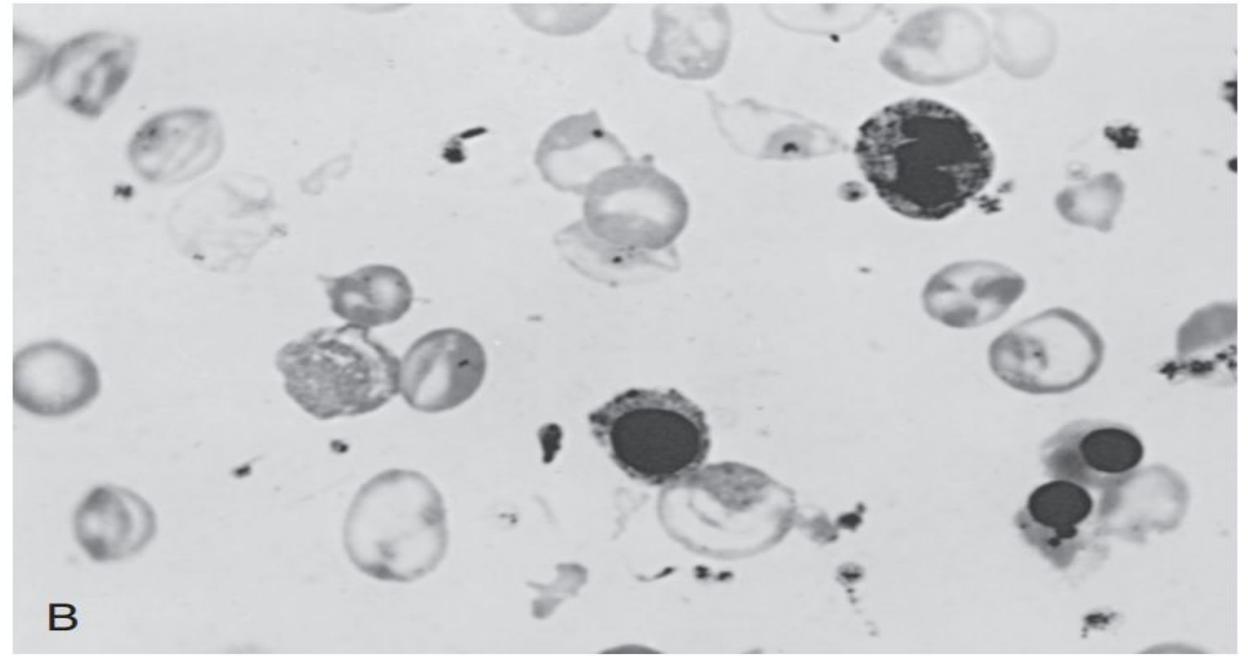
Клиническая картина



Морфология эритроцитов

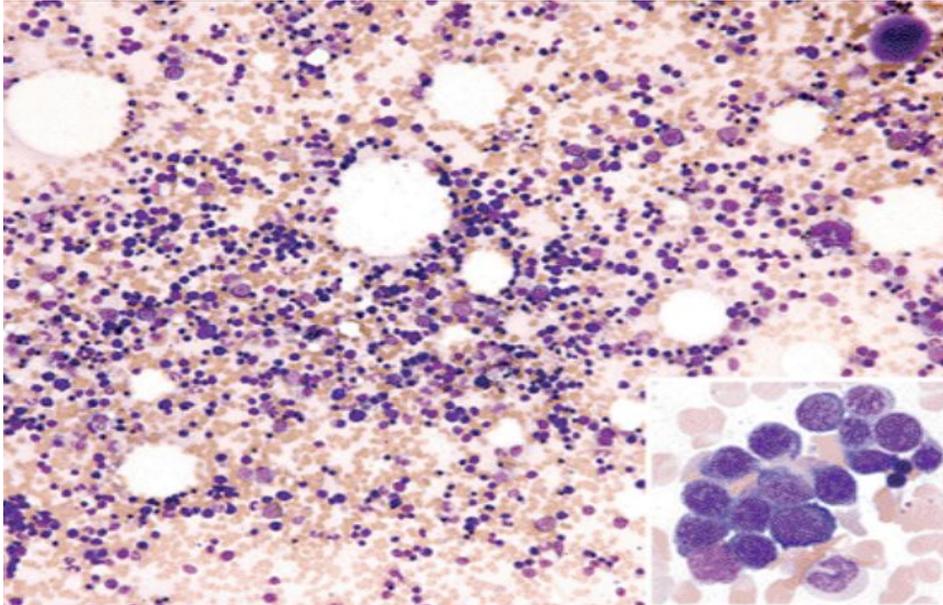


А
Гетерозиготная β -талассемия

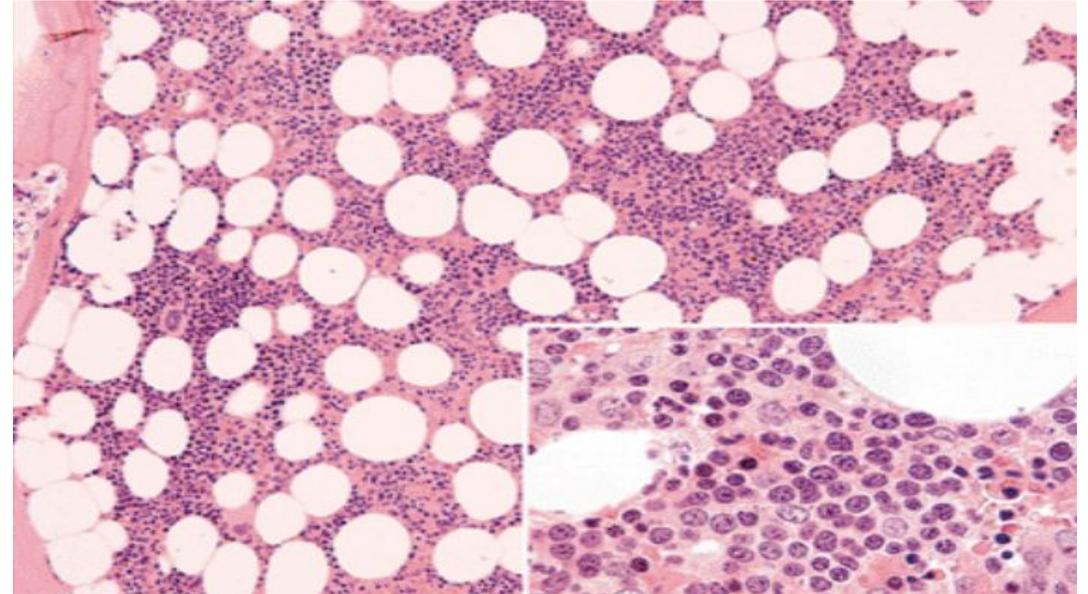


В
Гомозиготная β -талассемия после
спленэктомии

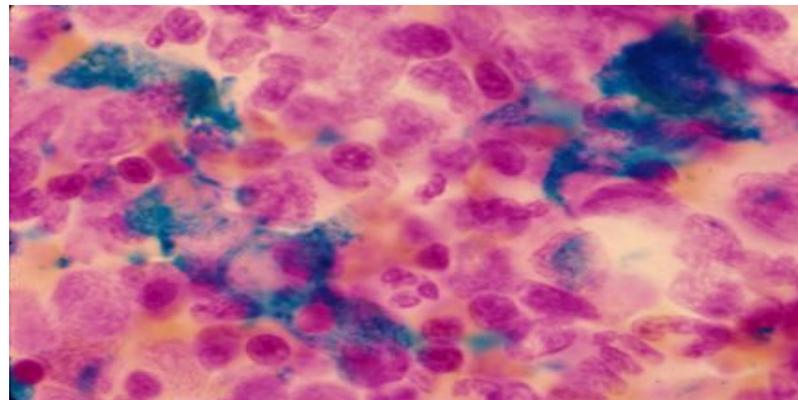
Изменения костного мозга



Миелограмма

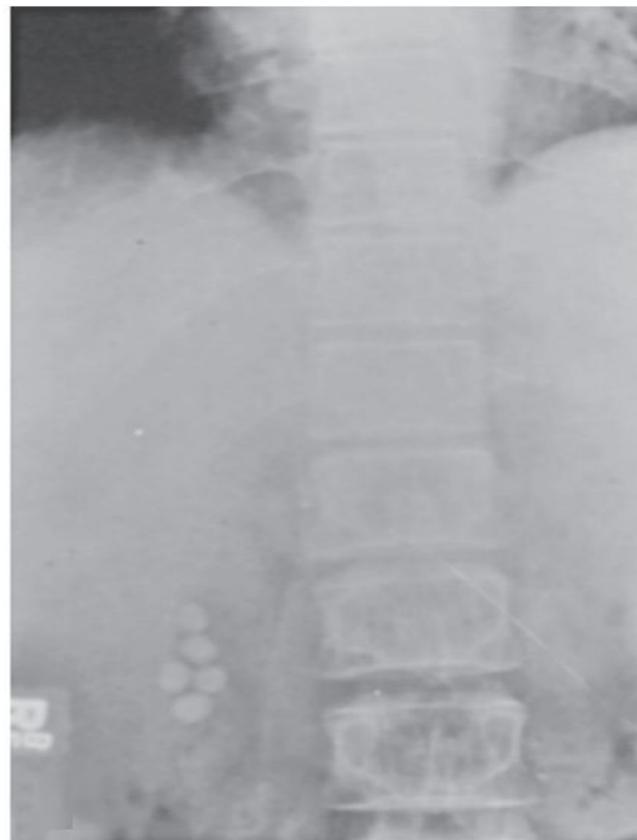
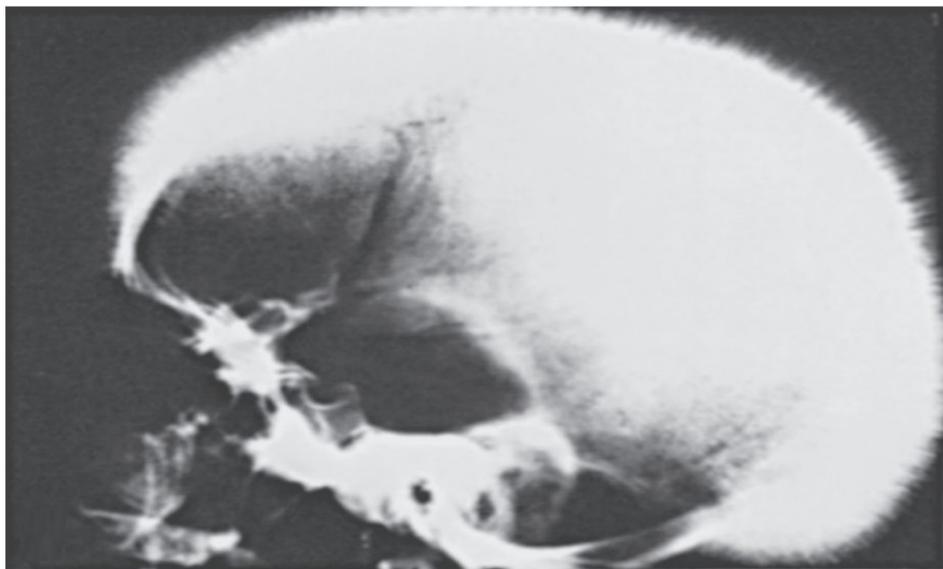


Трепанобиопсия



Включения железа

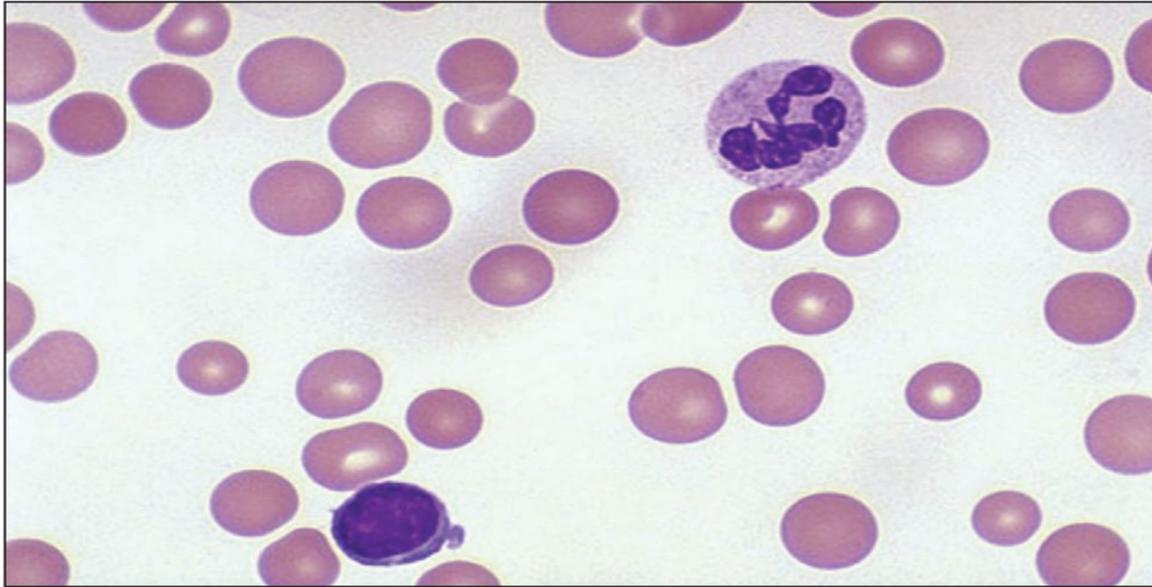
Рентгенологическая картина при гомозиготной β -талассемии



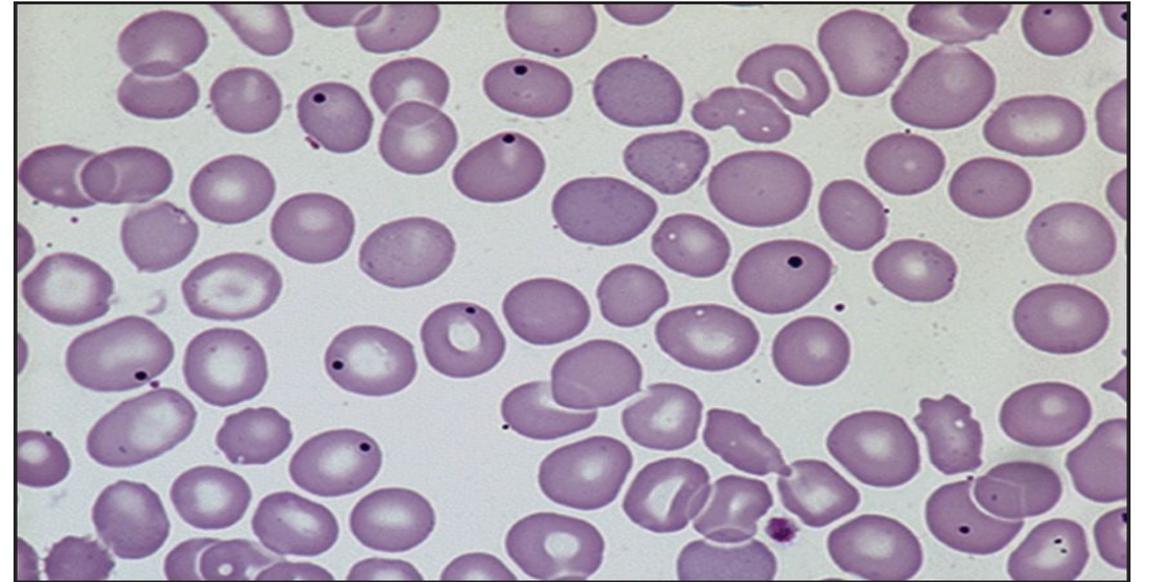
Лечение

- 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

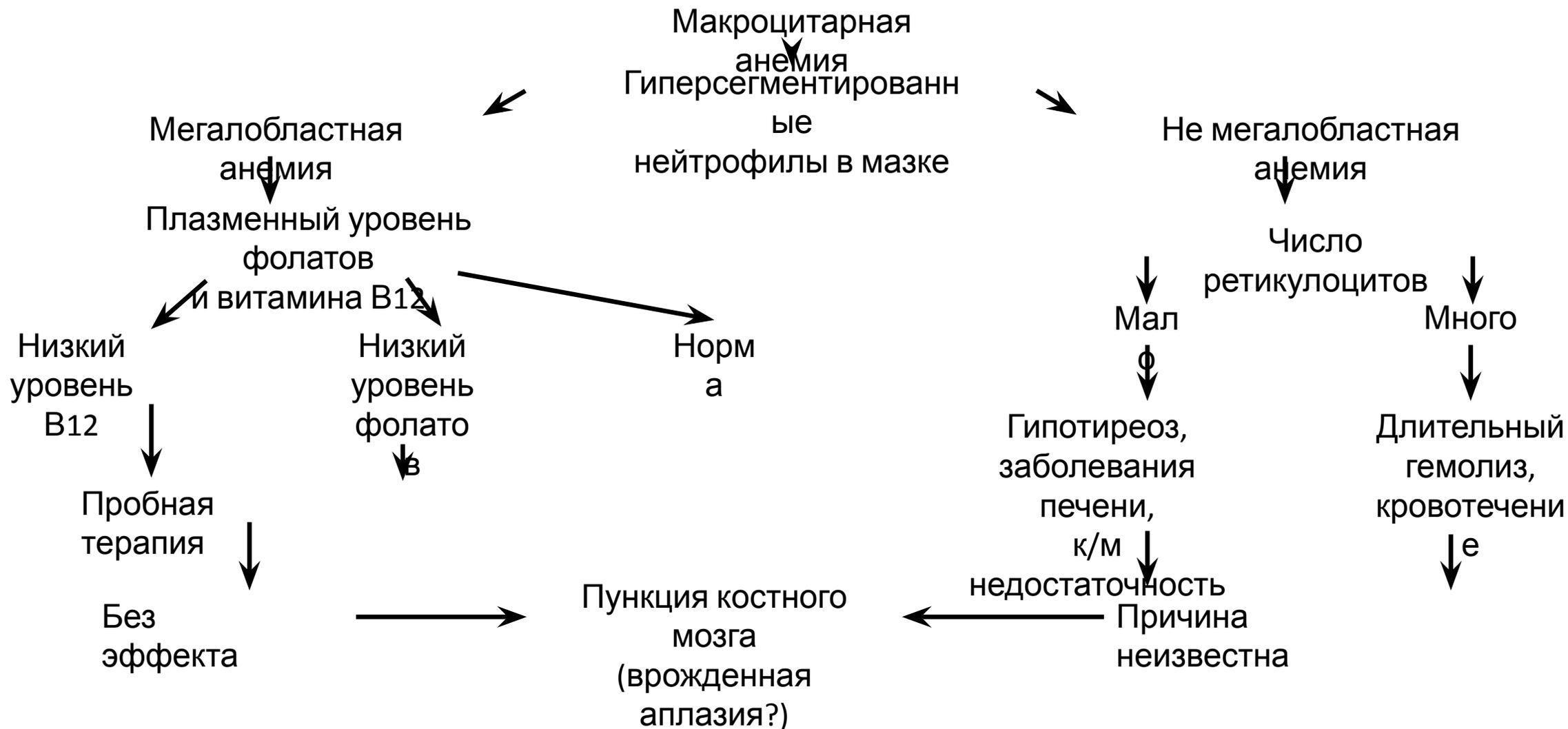
Причины дефицита витамина В12

- 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)

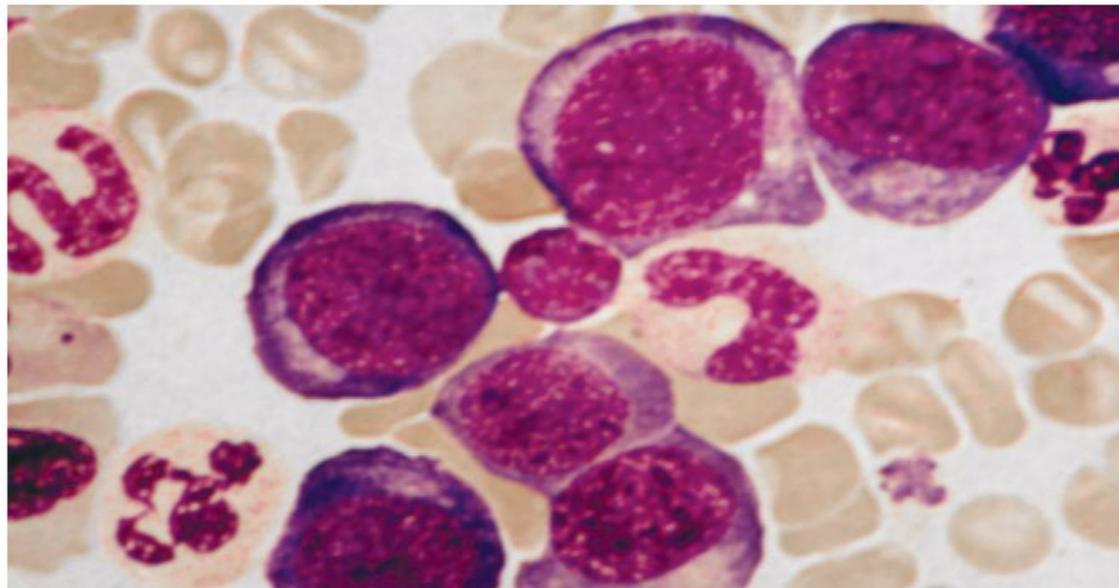
Причины дефицита фолатов

- 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

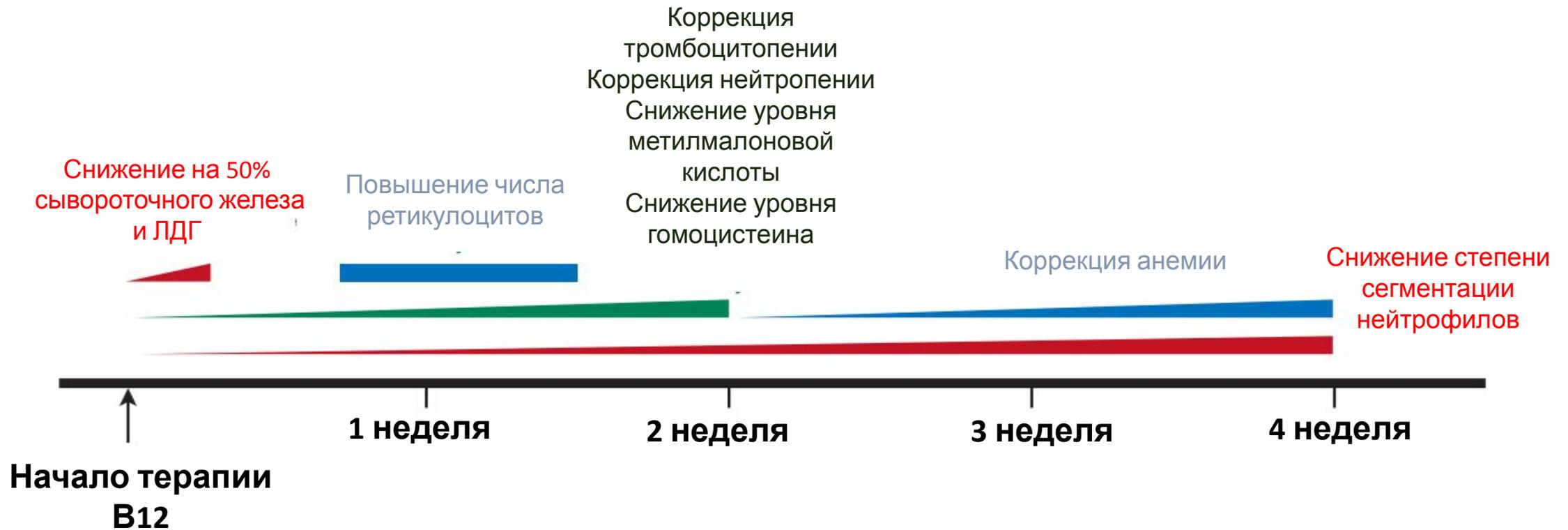


Мегалобласты в костном мозге



Гиперсегментированное ядро нейтрофила

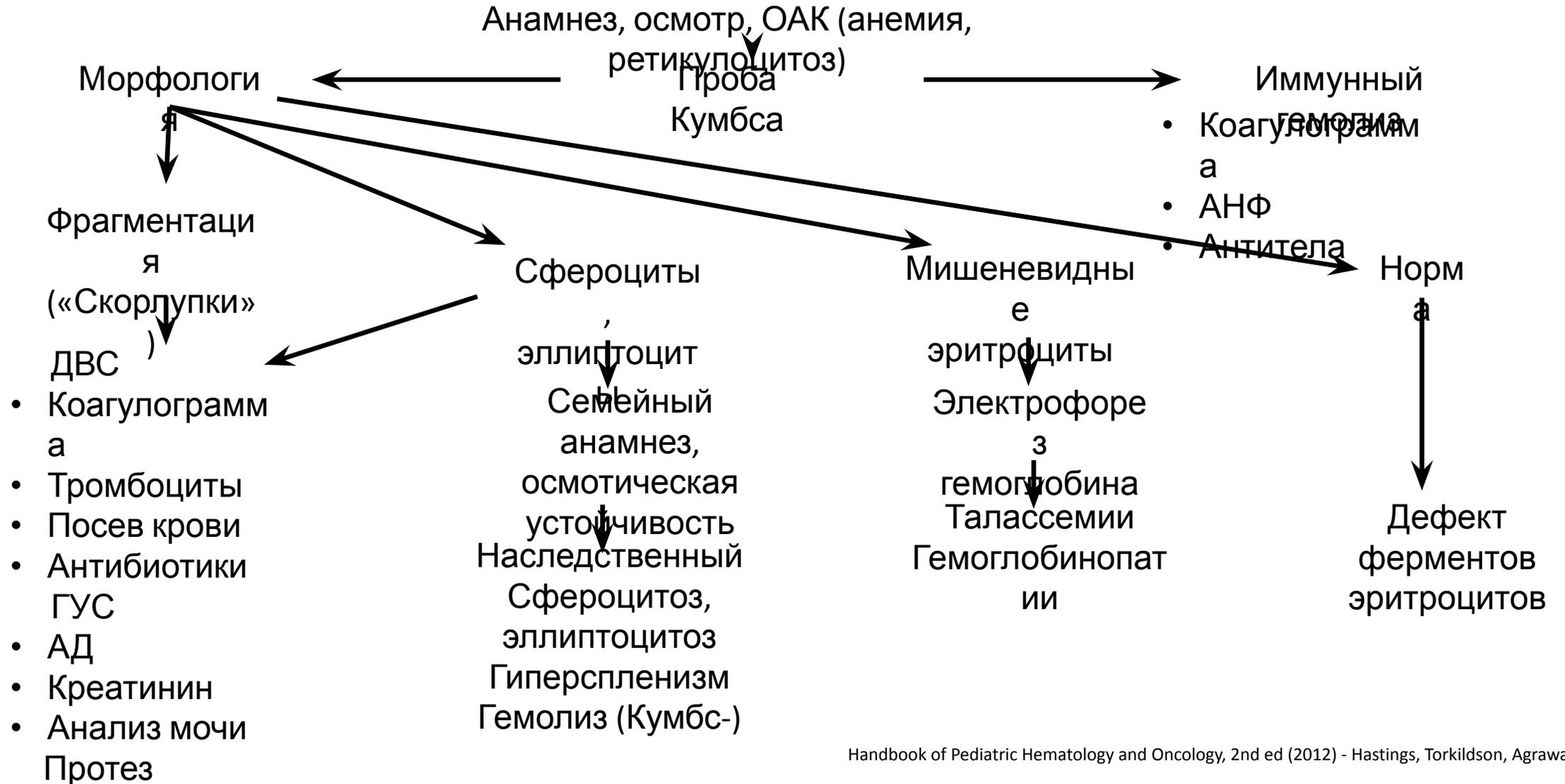
Эффективность терапии витамином В12



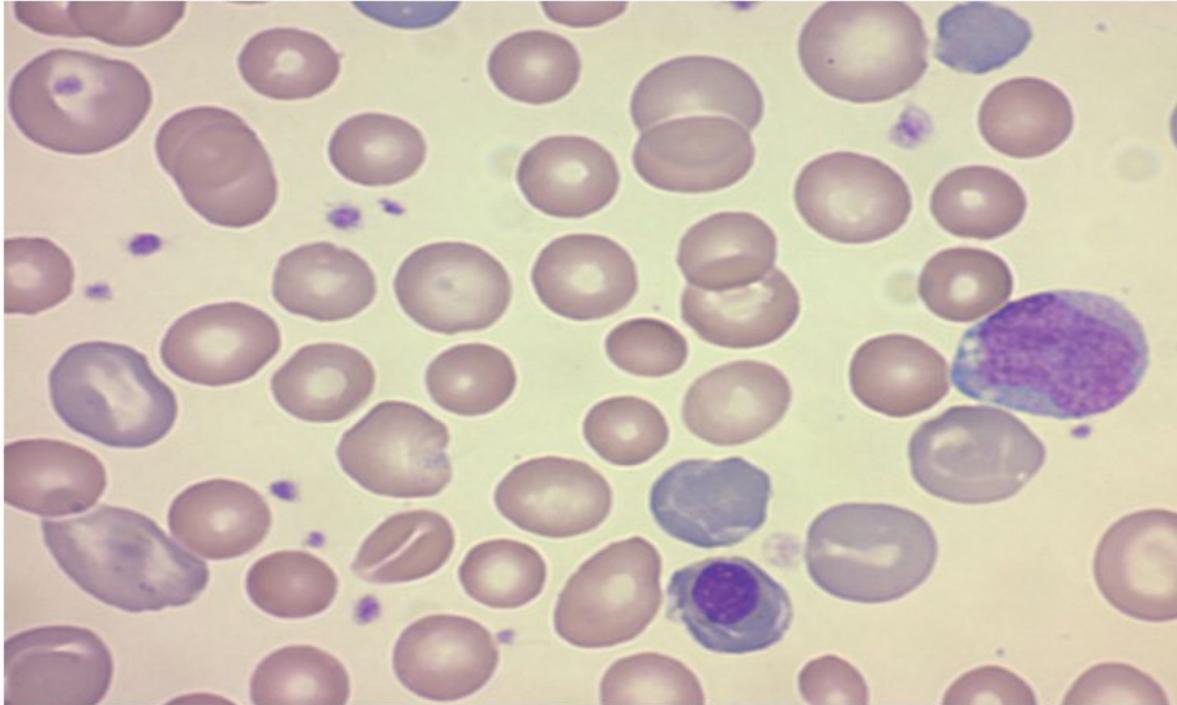
Алгоритм действий при нормоцитарной анемии



Алгоритм действий при гемолизе



Иммунный гемолиз

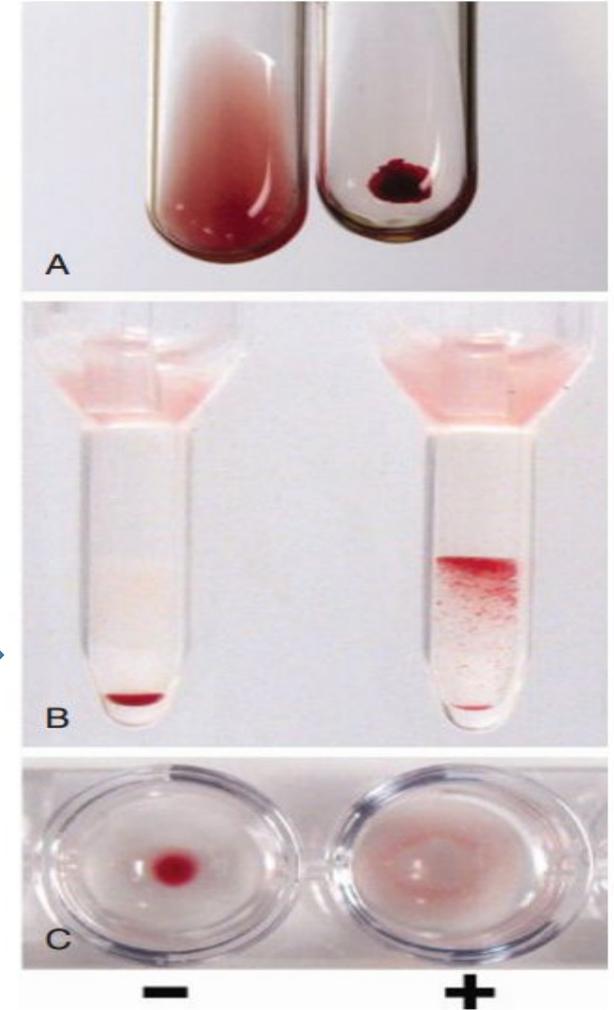
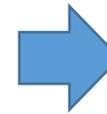
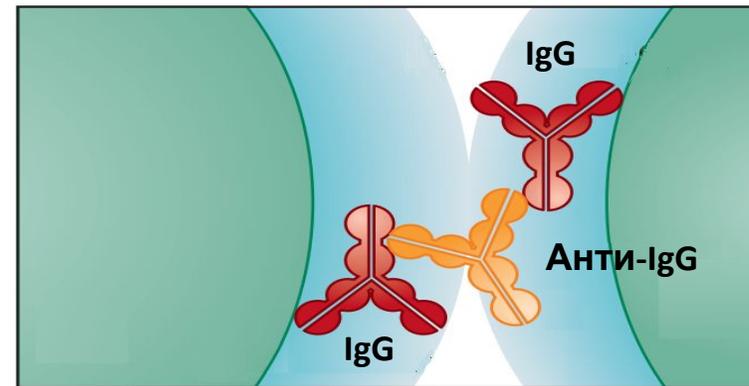
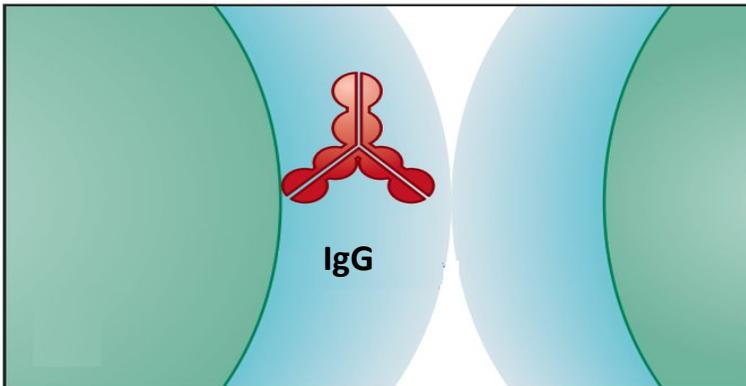
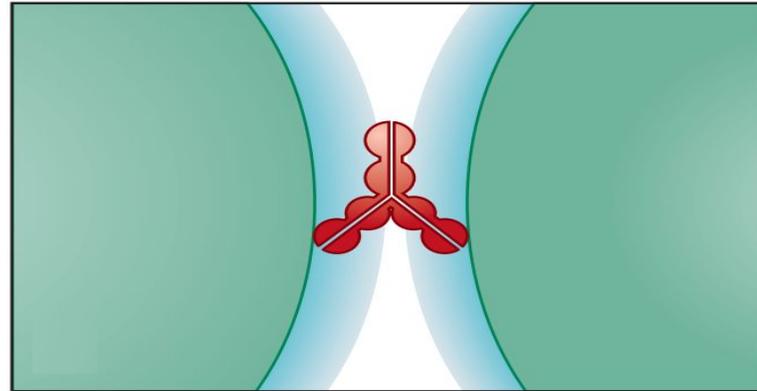
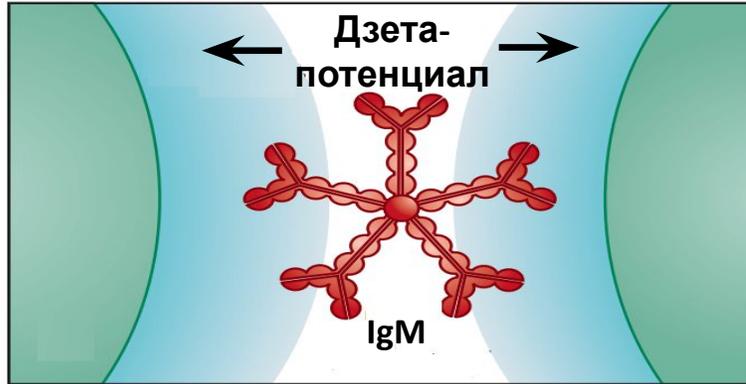


Картина мазка крови у пациента с тяжелой Rh-несовместимостью



Фототерапия у пациента с гипербилирубинемией

Проба Кумбса



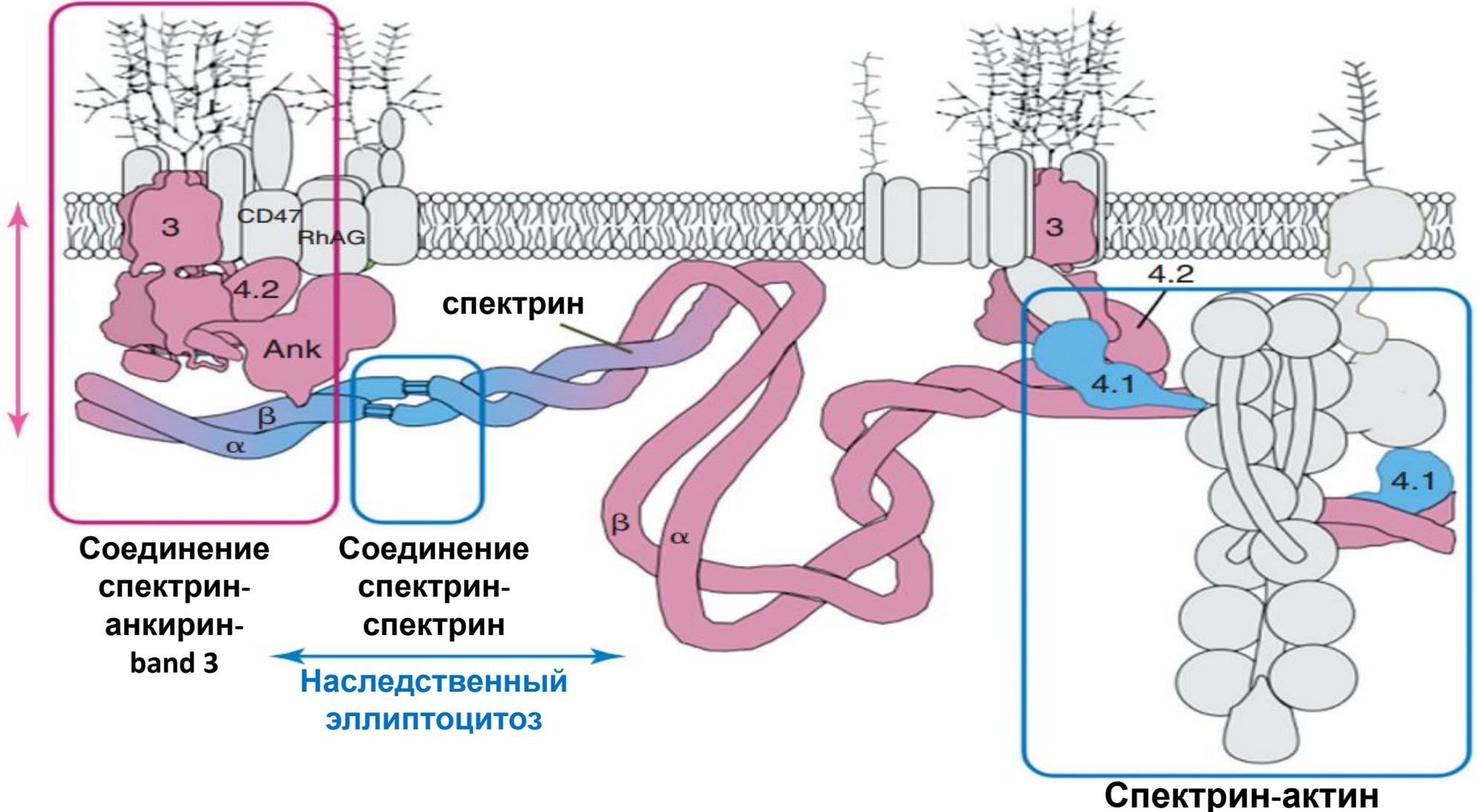
Прямая проба Кумбса = эритроциты больного + сыворотка
Непрямая проба Кумбса = эритроциты донора + плазма больного + сыворотка

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);
 - C, D, E, G, M и другие гемоглобинопатии

Структурные белки мембраны

Наследственный сфероцитоз



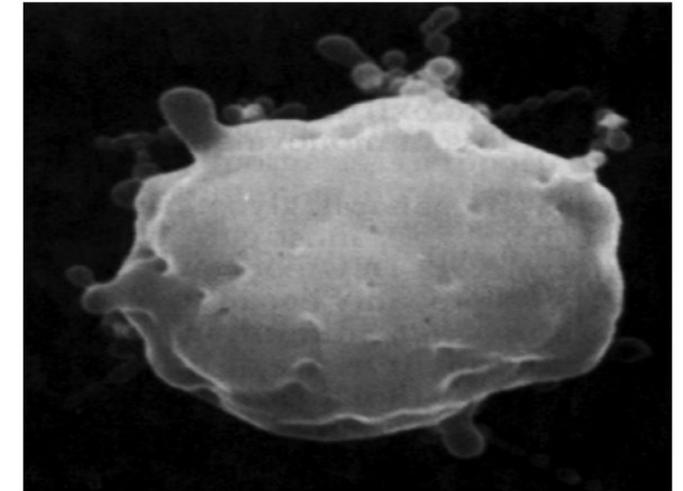
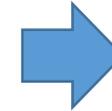
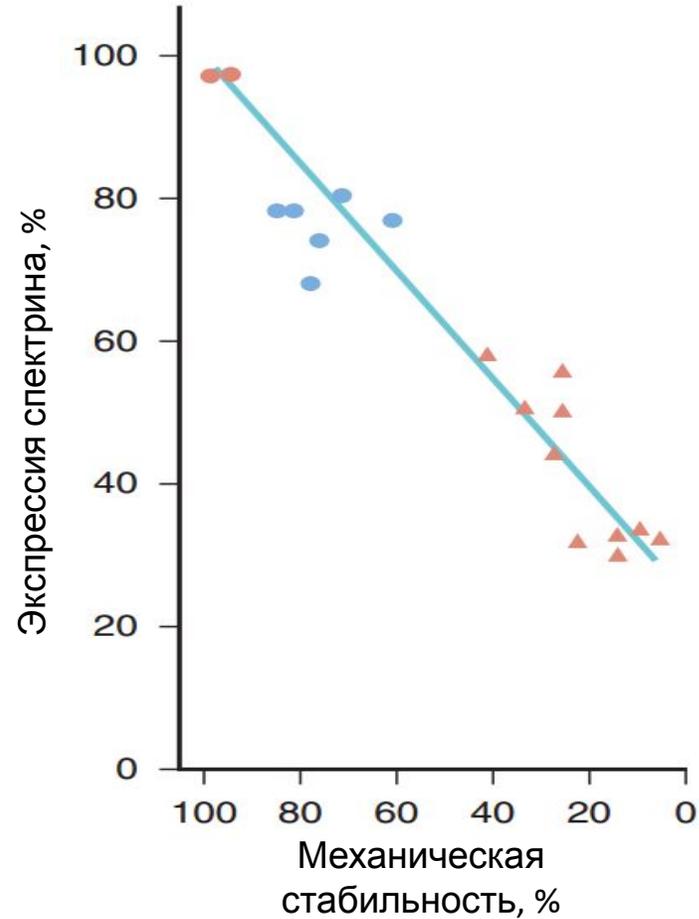
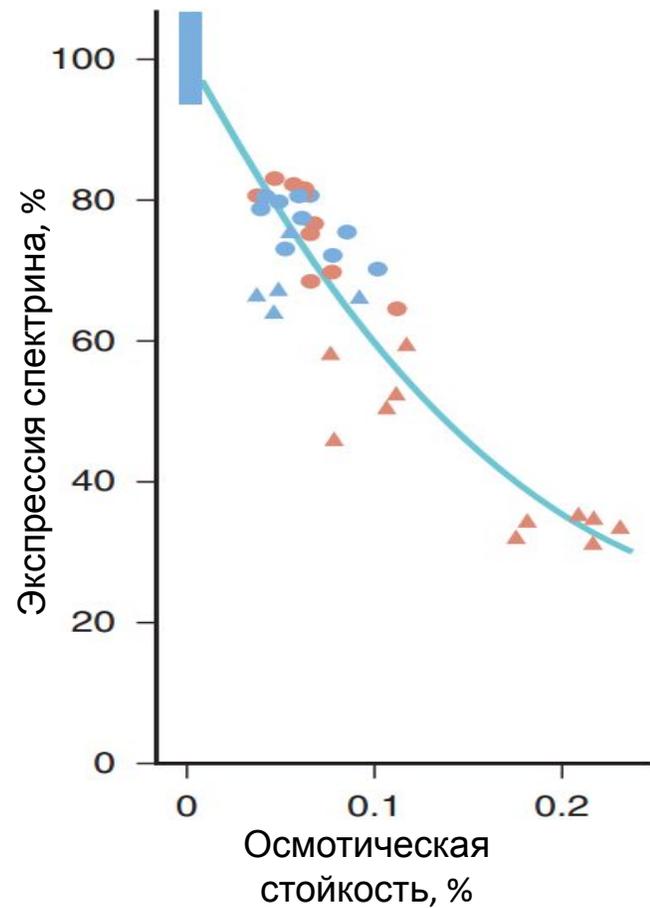
Соединение спектин-анкирин-band 3

Соединение спектин-спектин

Наследственный эллиптоцитоз

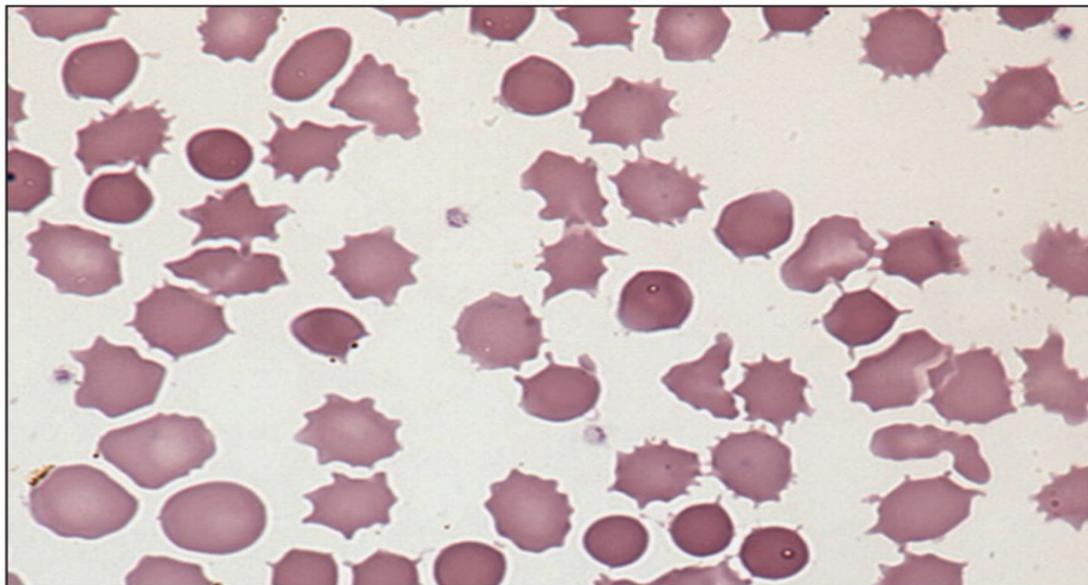
Спектрин-актин

Белки и характеристики эритроцитов

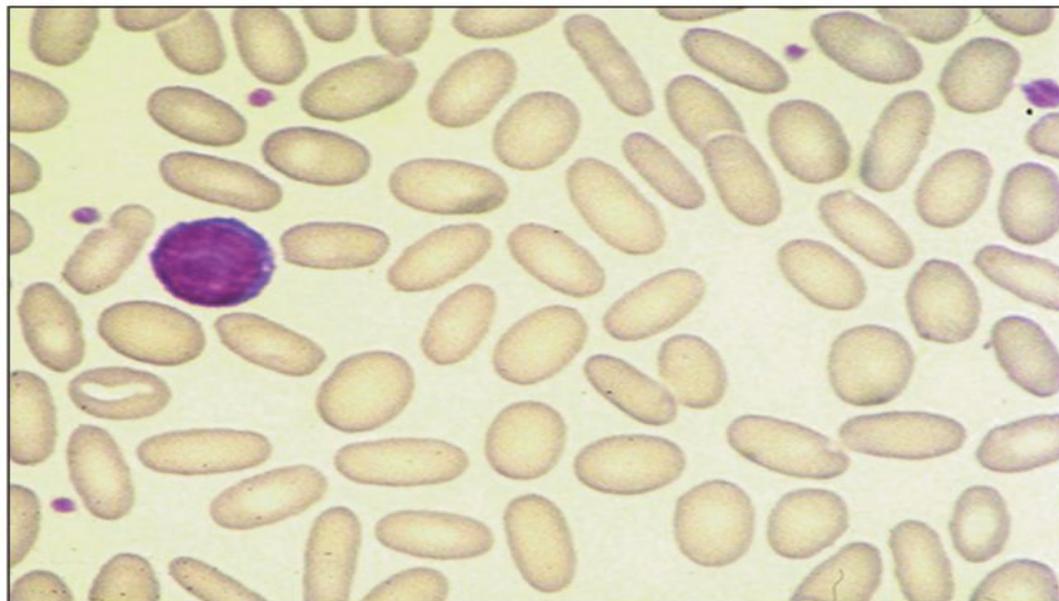


Нарушение формы эритроцита

Морфология эритроцитов

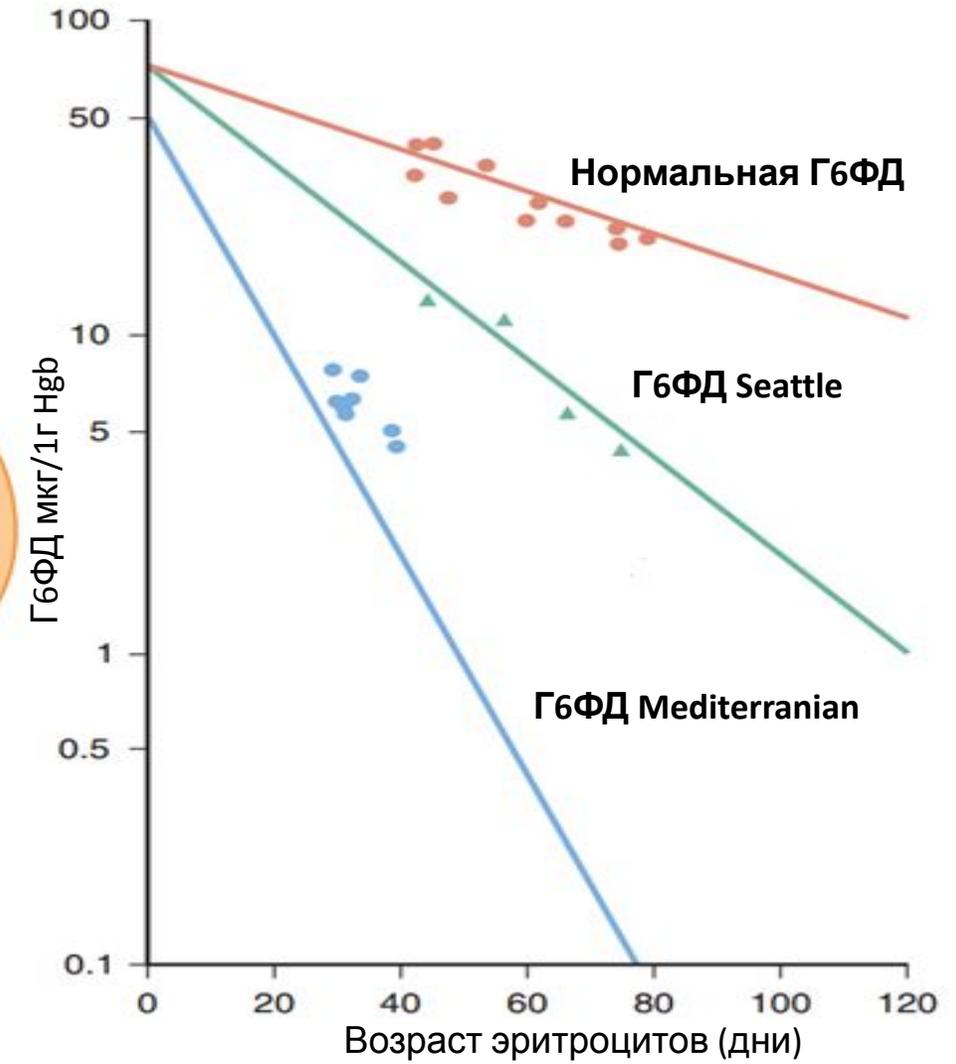
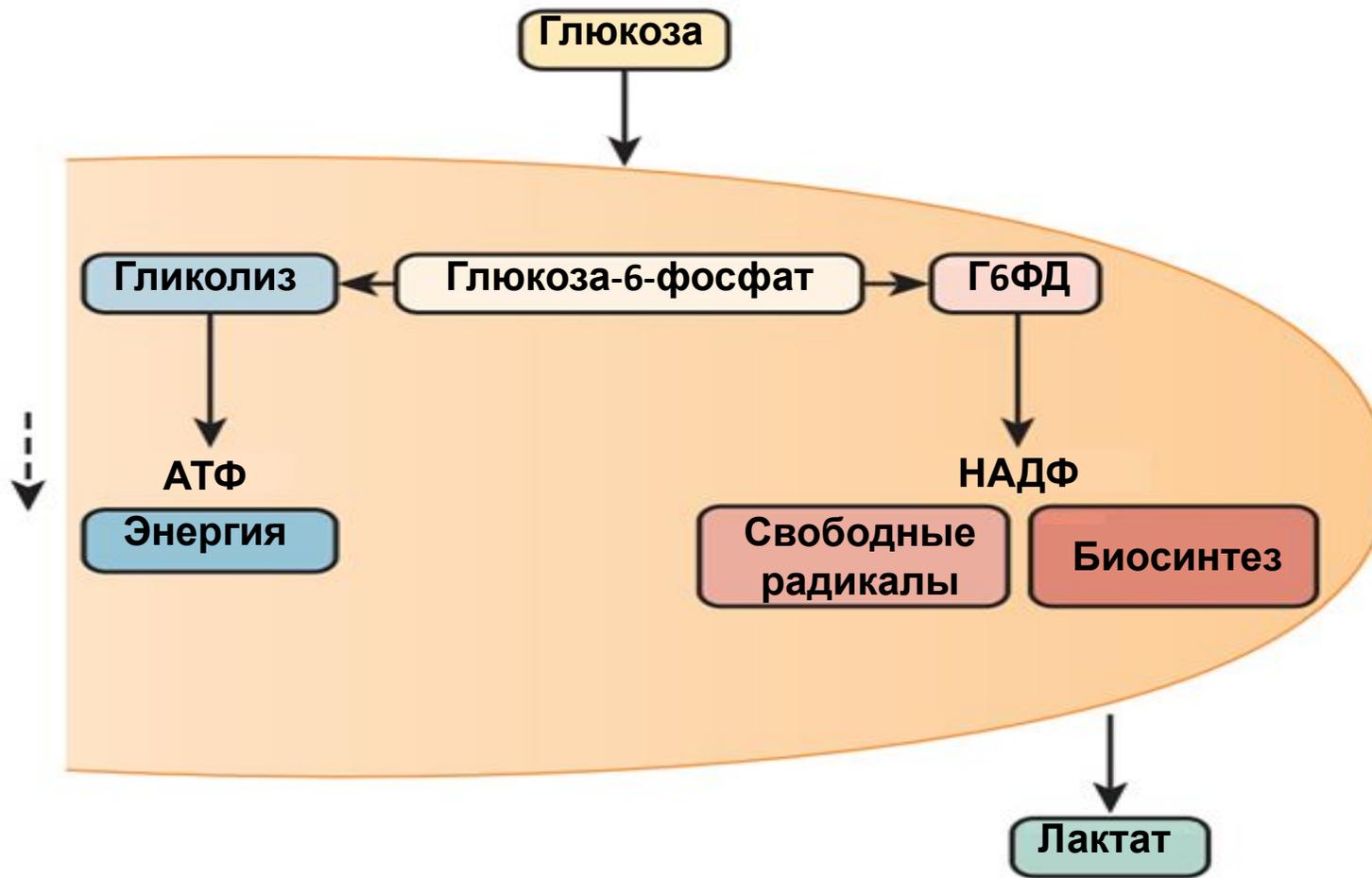


Сфероциты, акантоциты



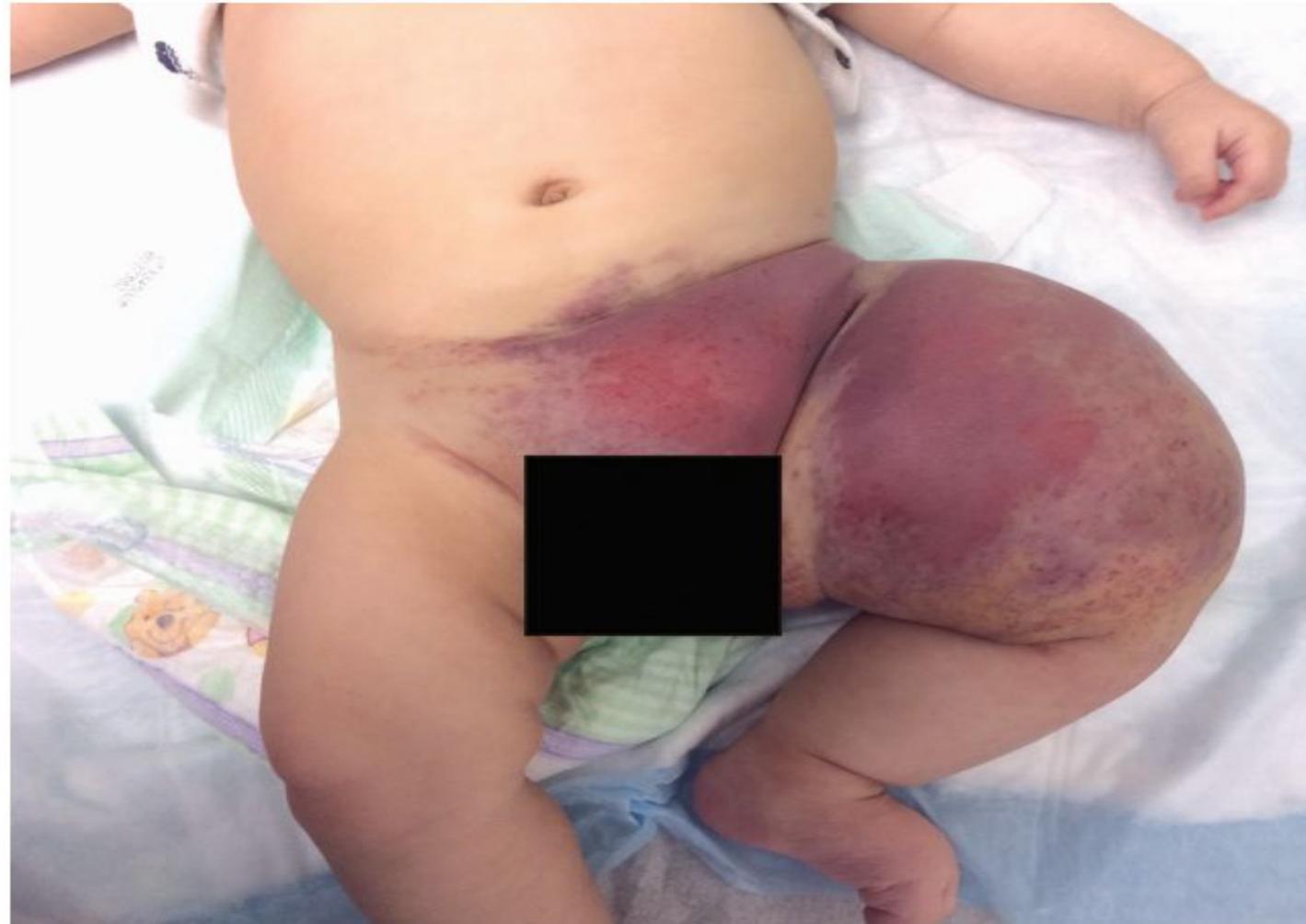
Эллиптоциты

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа



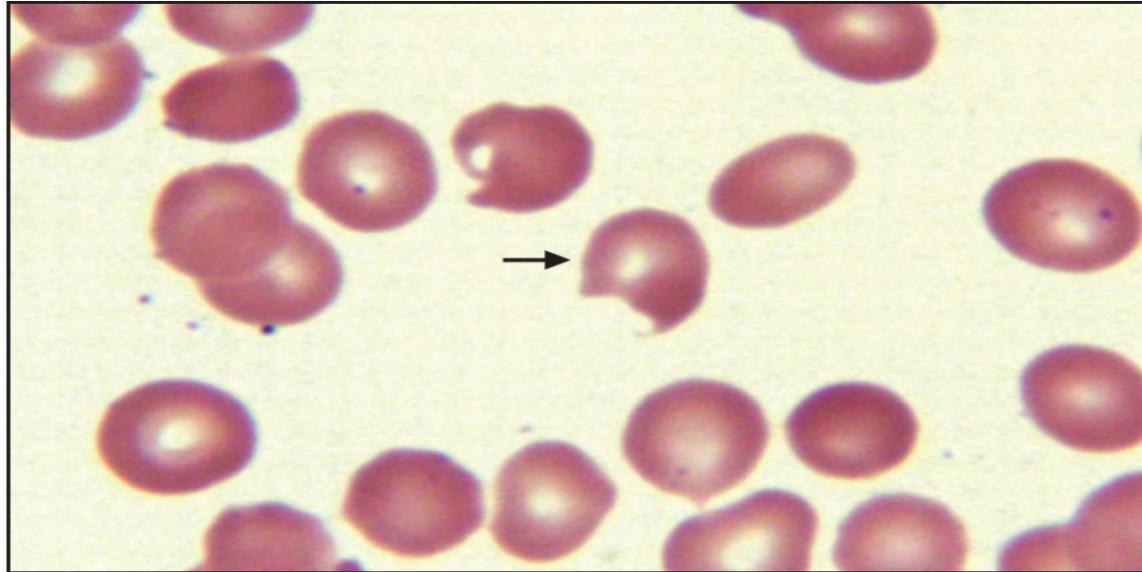
Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2015.

Синдром Казабаха-Меррита

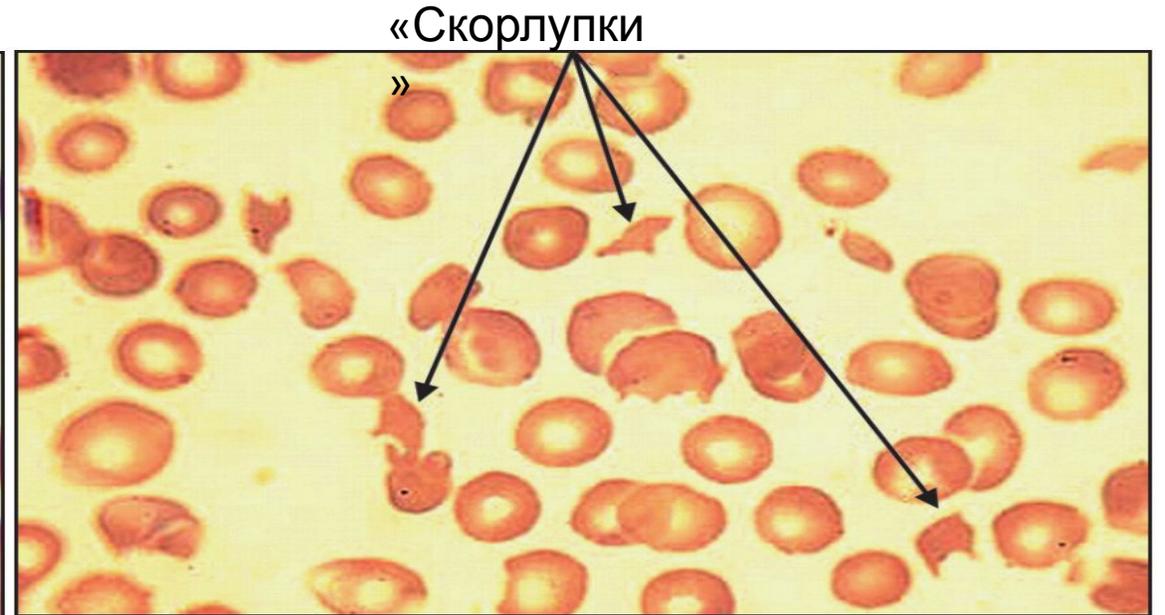


Капошиформная гемангиоэндотелиома у ребенка с синдромом Казабаха-Меррита

Морфология эритроцитов

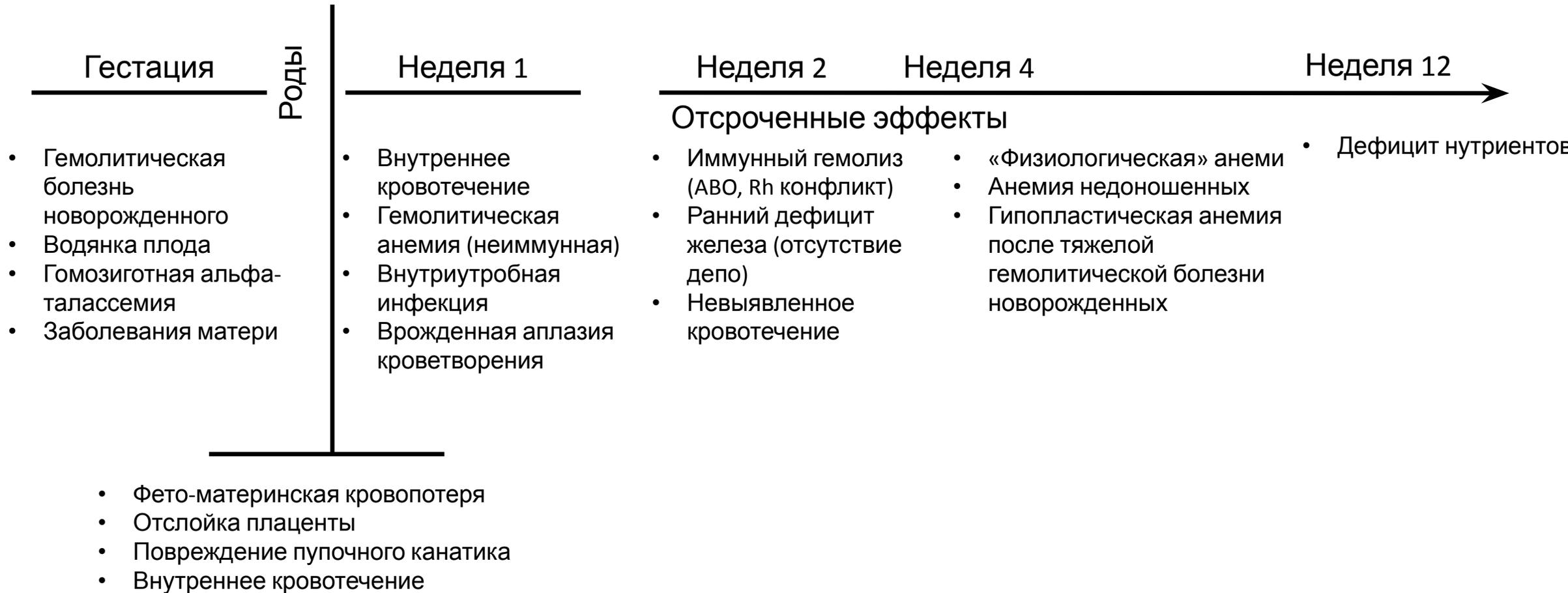


«Обкусанные» эритроциты (дефицит Г6ФДГ)

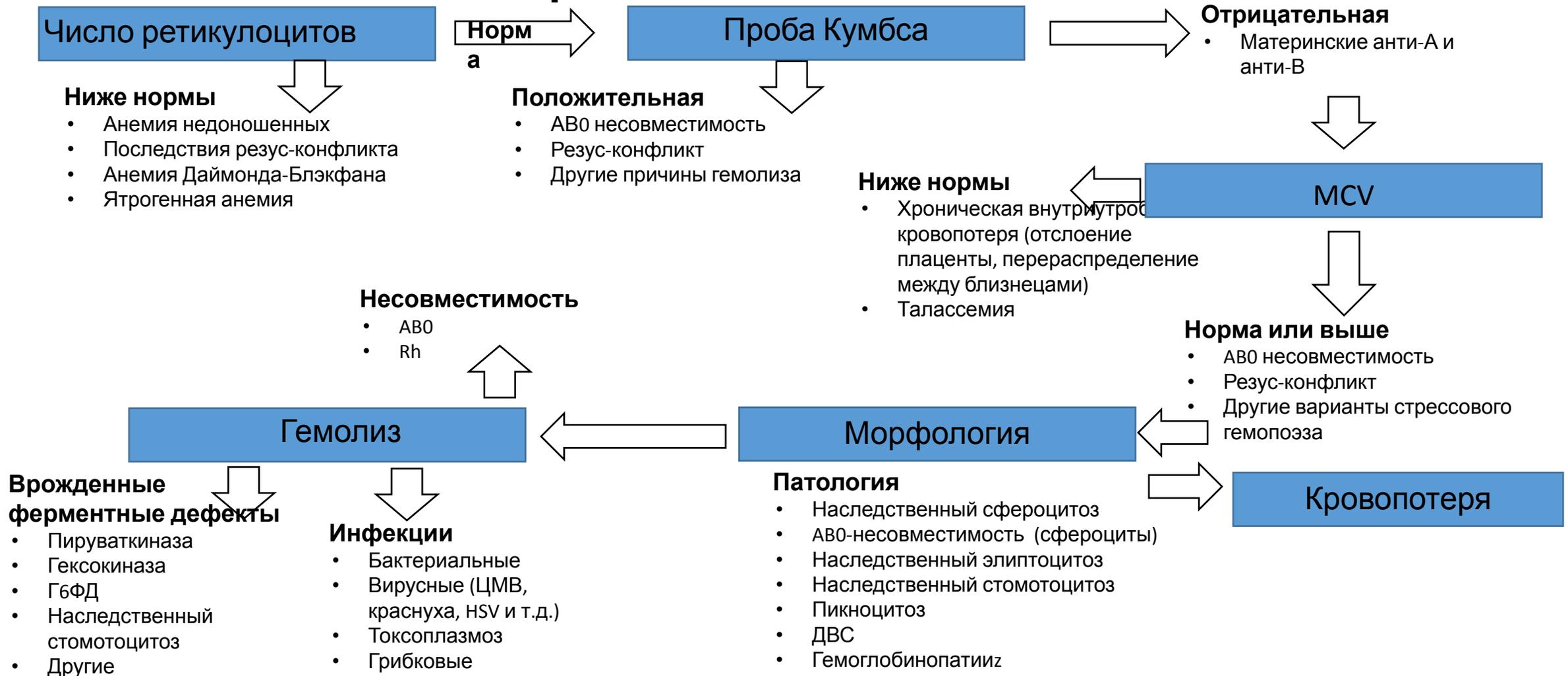


Фрагментированные эритроциты, шлемовидные эритроциты

Анемия новорожденных



Диагностический алгоритм для новорожденных с анемией



Анемия Даймонда-Блэкфана

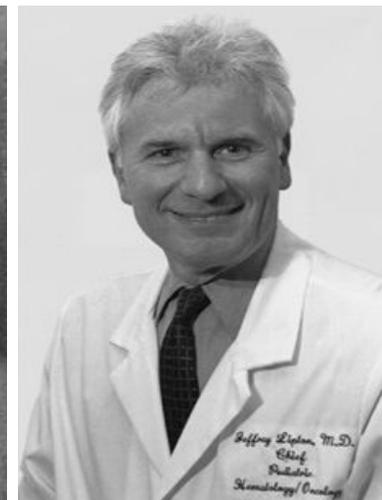
Описан американскими детскими гематологами Луисом Даймондом и Кеннетом Блэкфаном в 1938 году как клинический синдром, сочетающий рефрактерную анемию и различные пороки развития¹

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, микроотия, широкая переносица, микрогнатия«Готическое небо» или расщелина твердого небаСкладка эпиканта, птоз	21-24%
Верхние конечности	<ul style="list-style-type: none">Аномальное число пальцев и фаланг пальца, синдактилияГипоплазия 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.

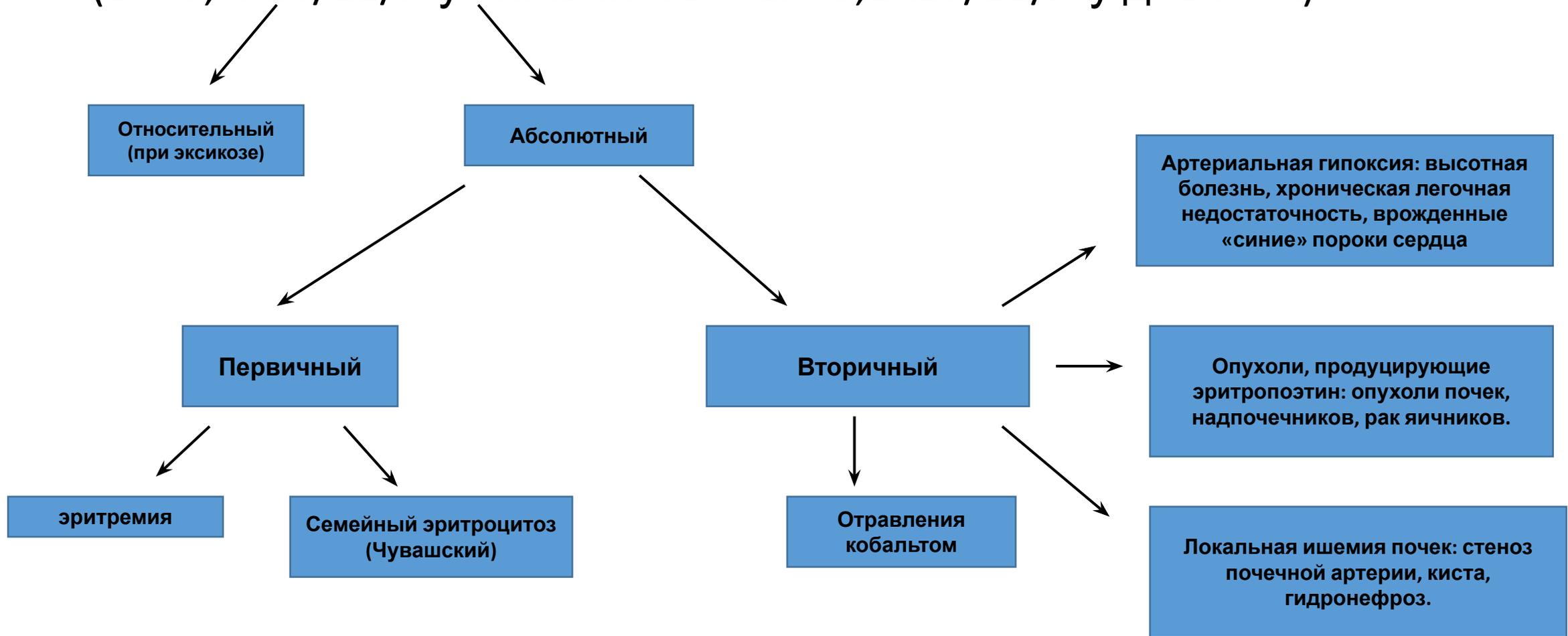
³ Pediatr Blood Cancer 46:558–564, 2006.

Клиническая картина

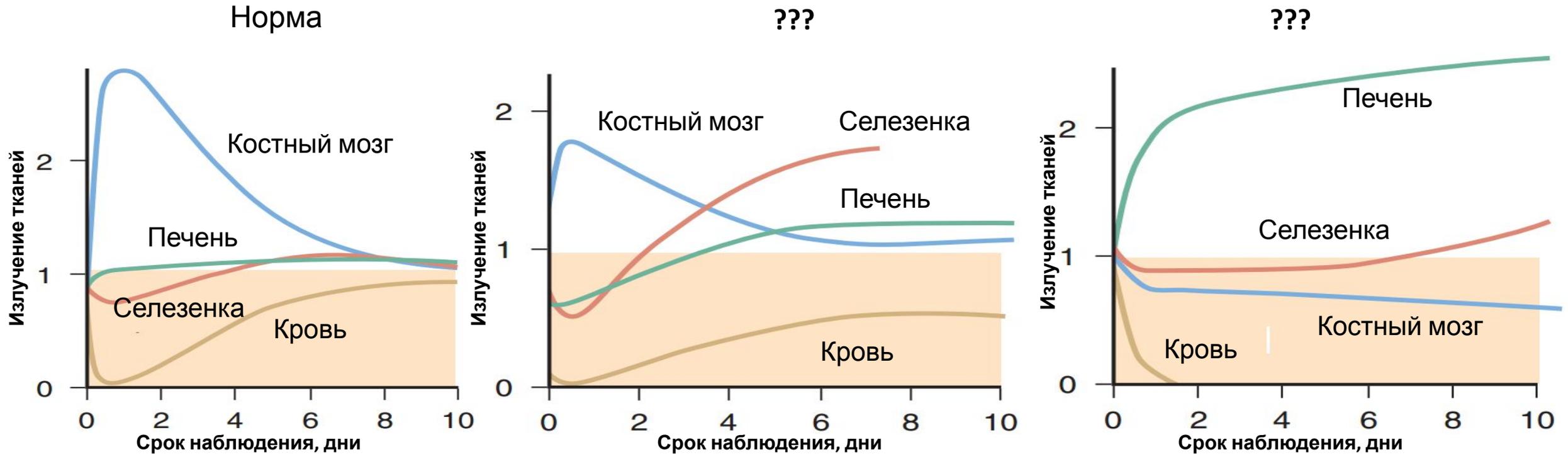


Эритроцитоз

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



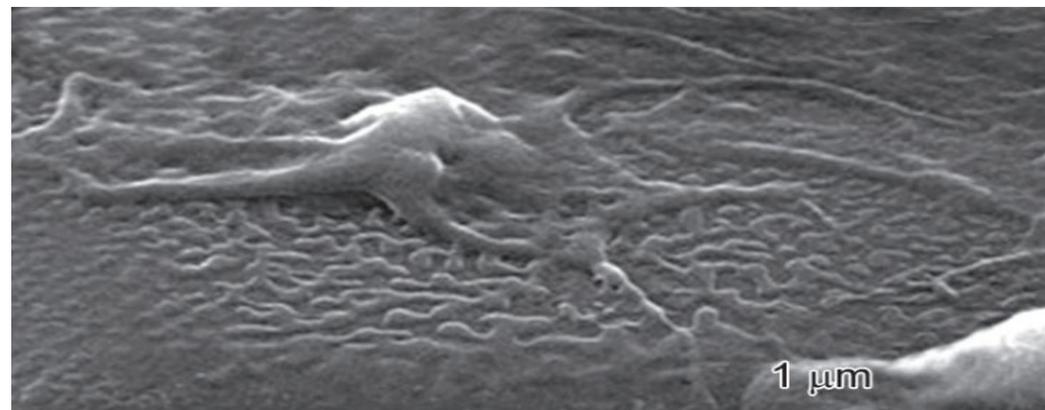
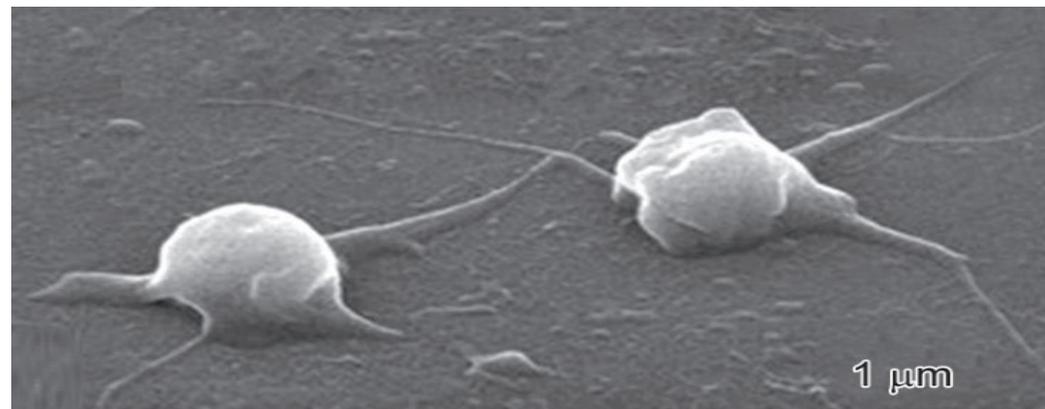
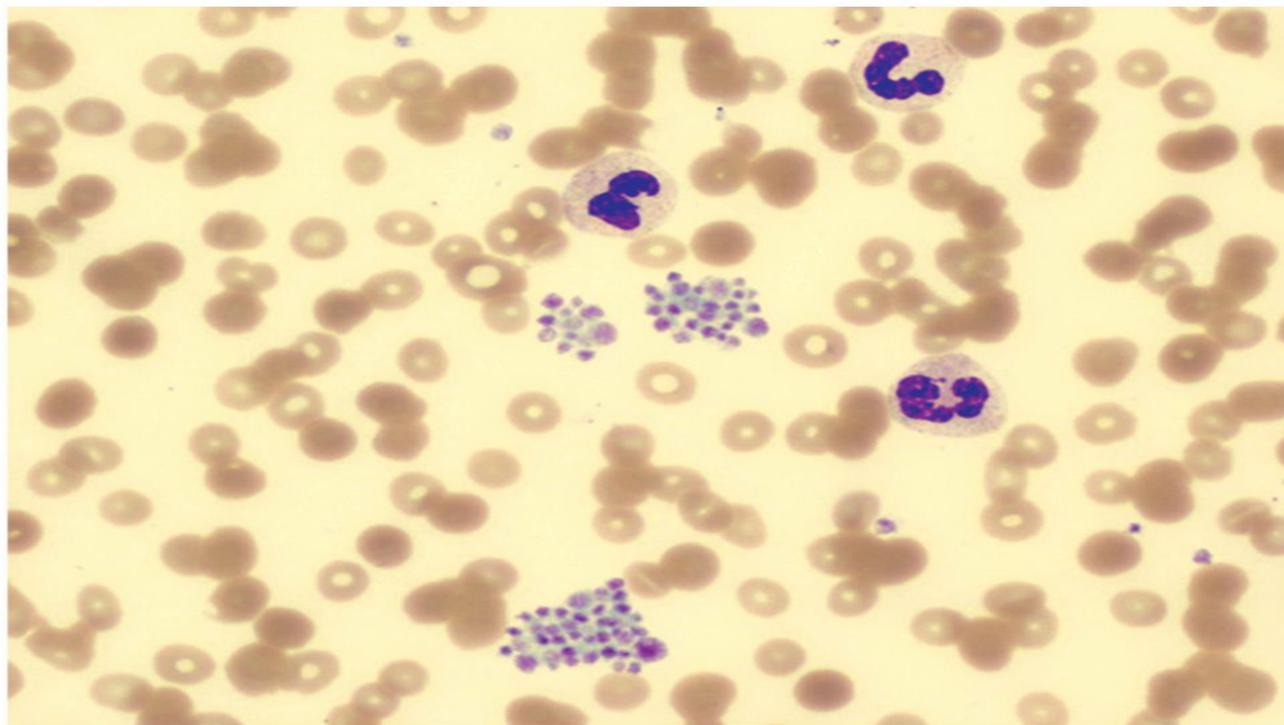
Кинетика железа



- 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).

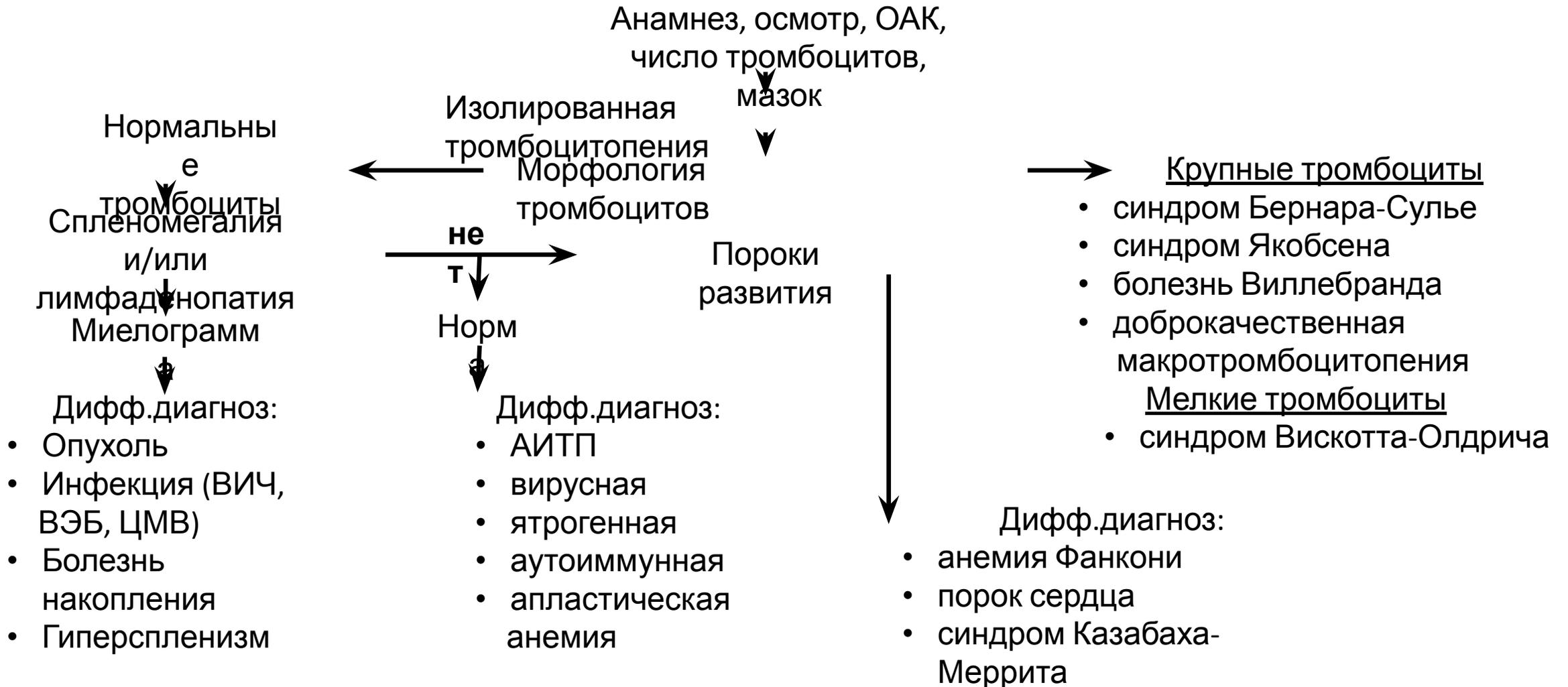
Тромбоцитопении, связанные с разрушением тромбоцитов

- 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

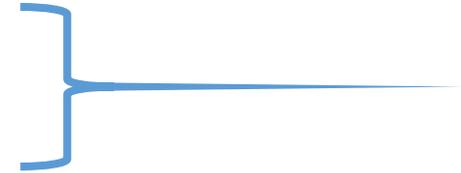
- Наследственные заболевания (ТАR-синдром, анемия Фанкони, синдром Бернара-Сулье, синдром Вискотта-Олдрича, тромбастения Гланцманна и т.д.)
- Метаболические расстройства (инфильтрация костного мозга, поражение злокачественной опухолью, болезни накопления, миелофиброз)
- Приобретенные заболевания (апластическая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

Изолированная тромбоцитопения



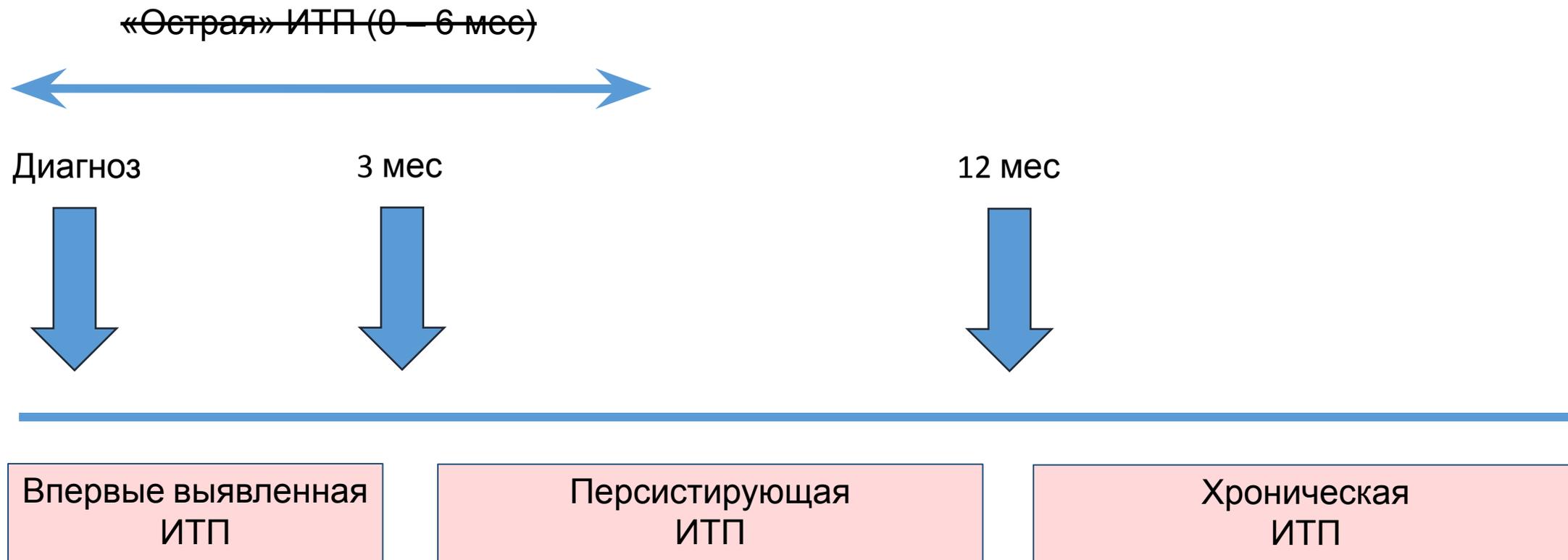
Определение ИТП

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

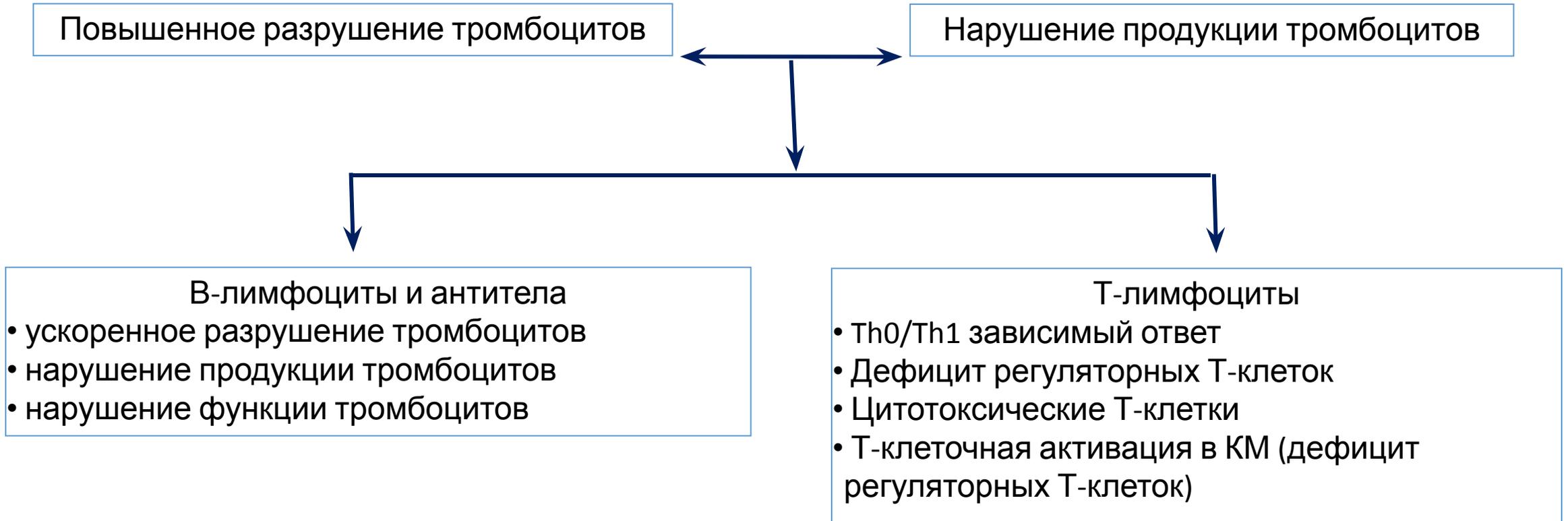


- аутоиммунное заболевание, связанное с ускорением разрушения и нарушением образования тромбоцитов, опосредованные антителами и Т-лимфоцитами
- уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$
 - 100-150 редко (6.9%) прогрессирует <100
 - 100-150 часто нормальный уровень в некоторых этнических группах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

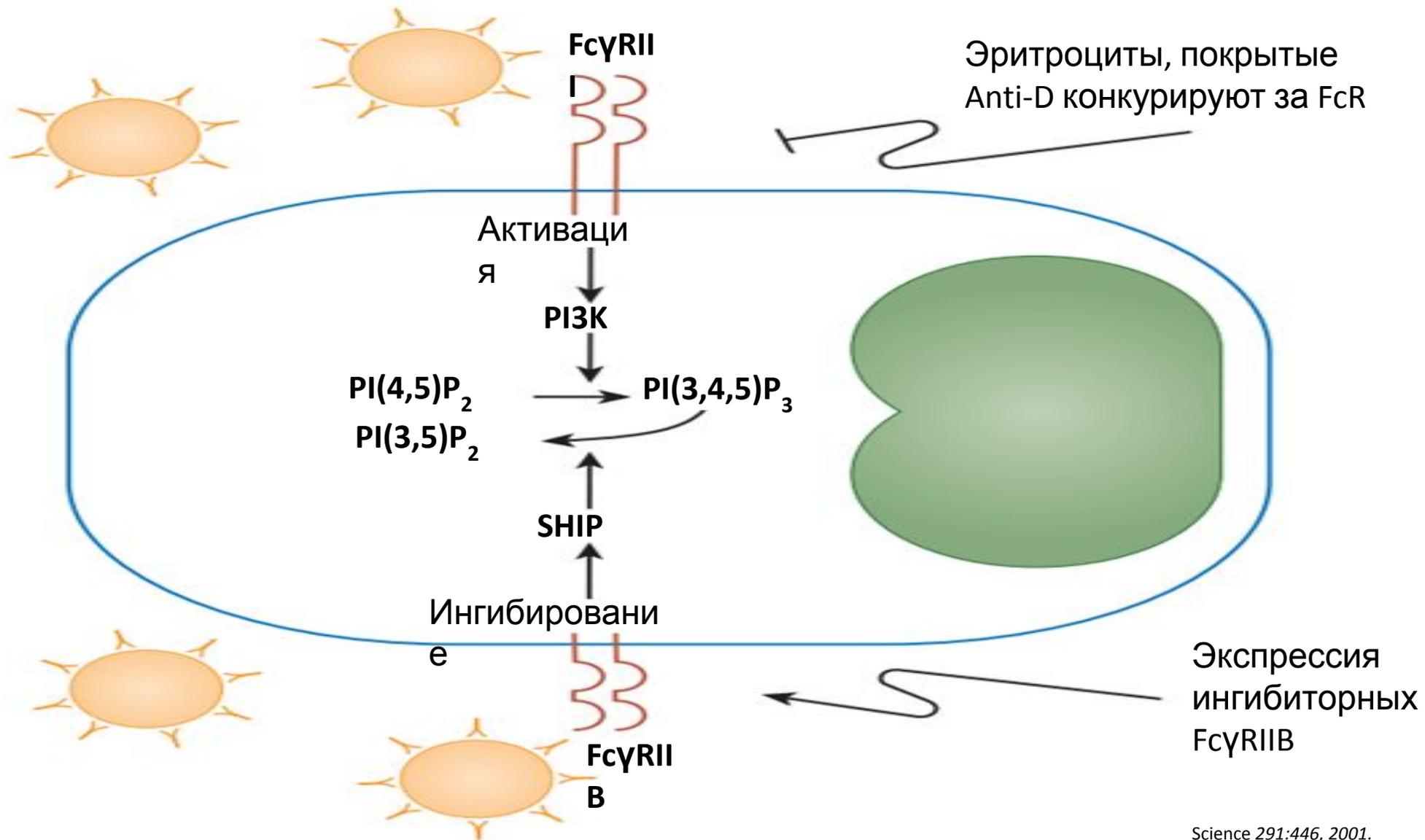
Portielje JE, et al. *Blood* 2001; 97: 2549–54.

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.

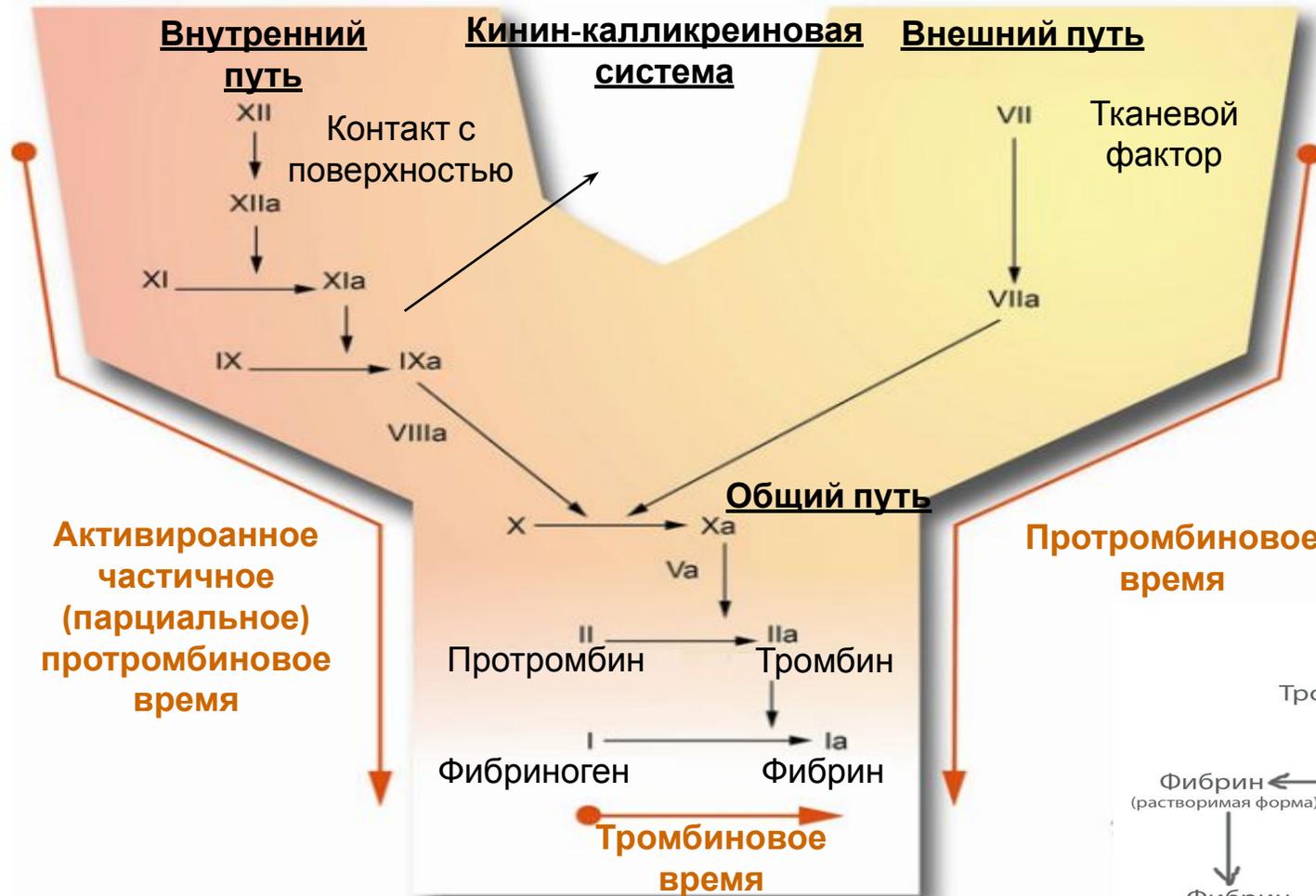
Гемостаз

- 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)

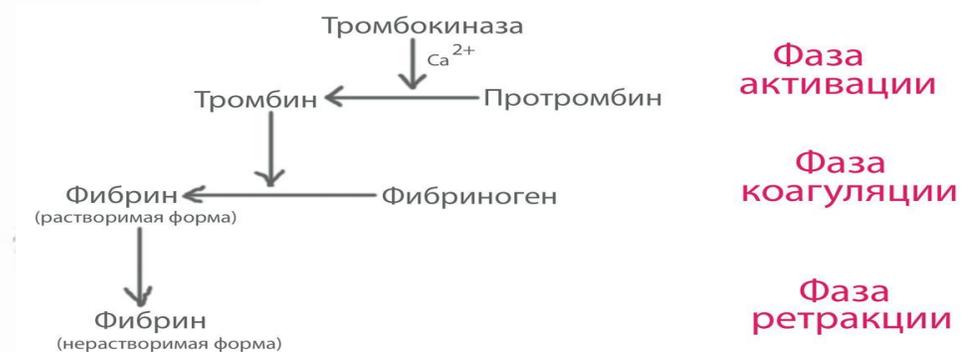
Гемостаз плода и новорожденного



Система гемостаза



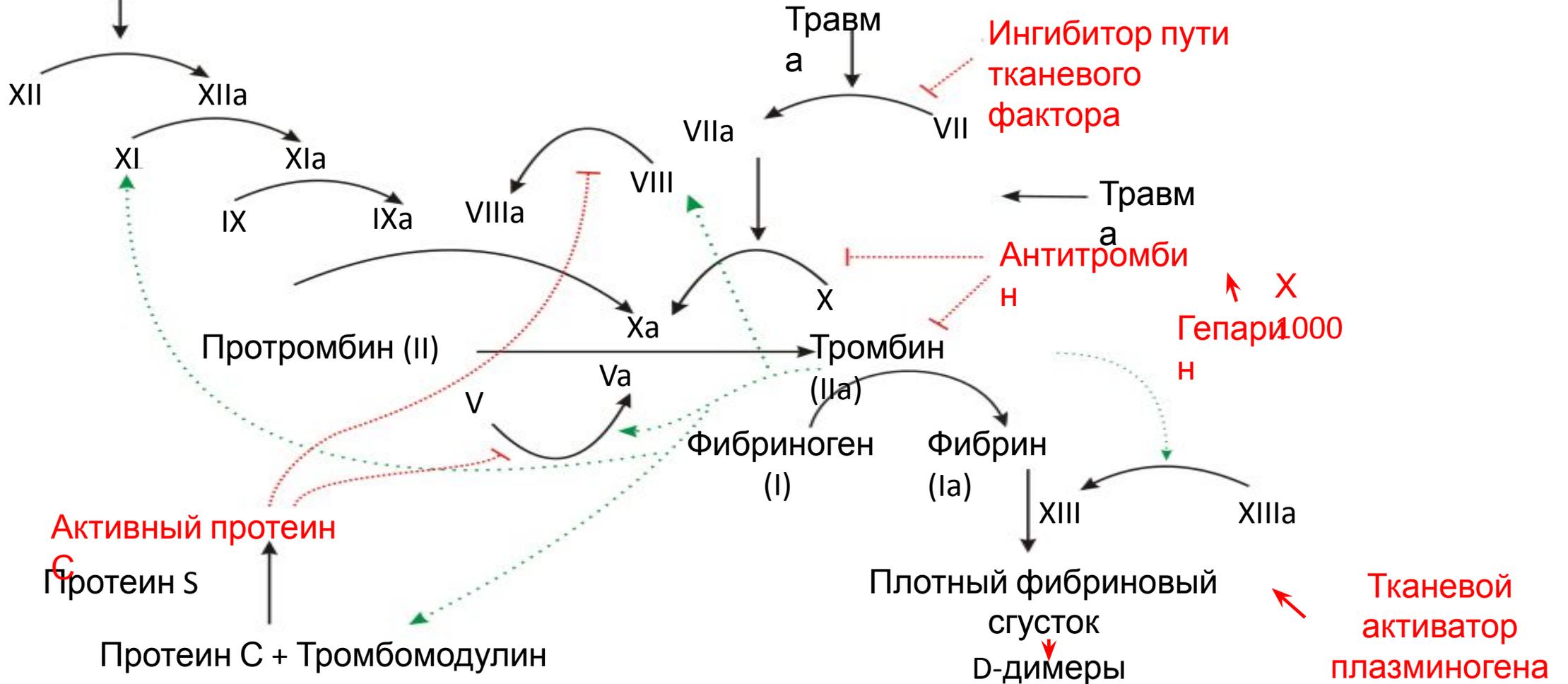
- Факторы = зимогены
- Синтез в печени (кроме фактора VIII)
- Факторы II, VII, IX, X подвергаются витамин К-зависимому карбоксилированию
- Тканевой фактор – гликопротеин, в норме не контактирует с кровью



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

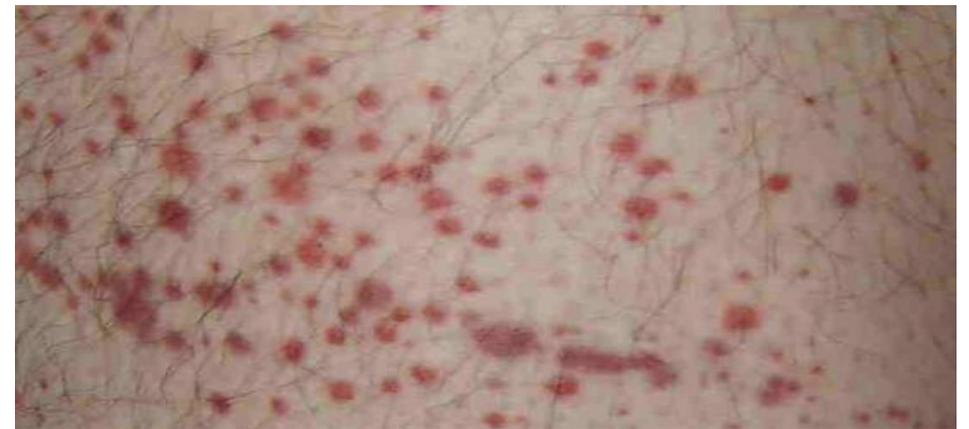
Типы кровоточивости

- 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

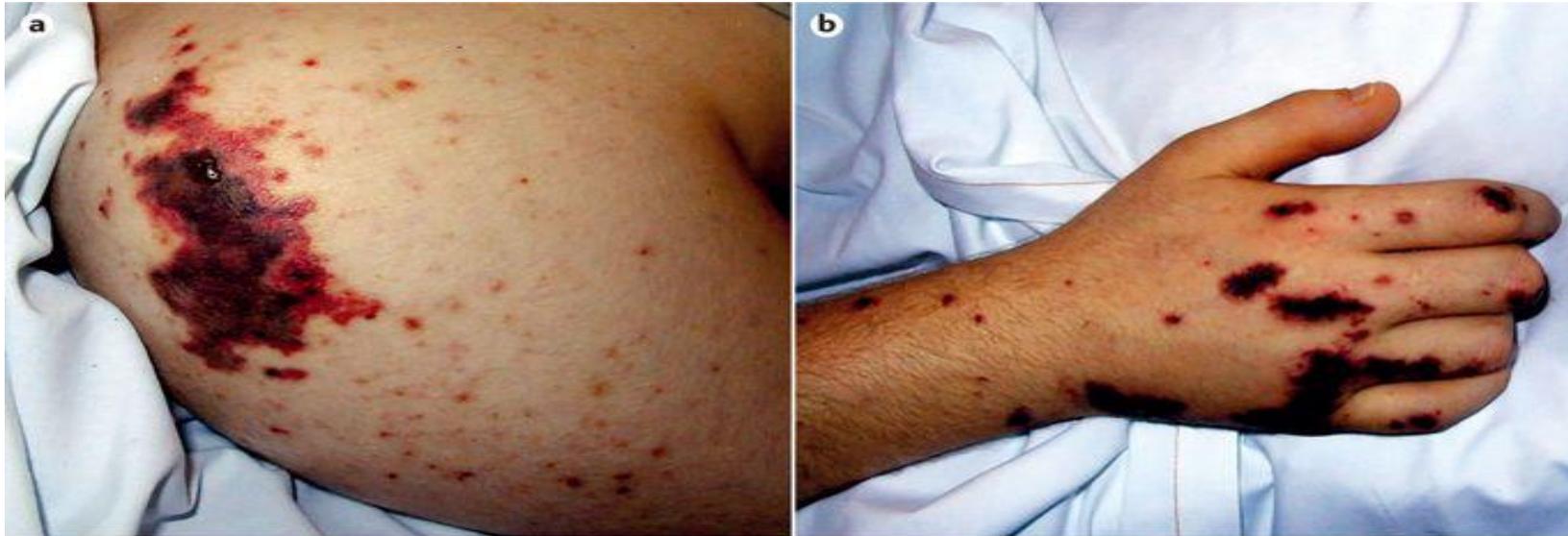


Типы кровоточивости

- 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



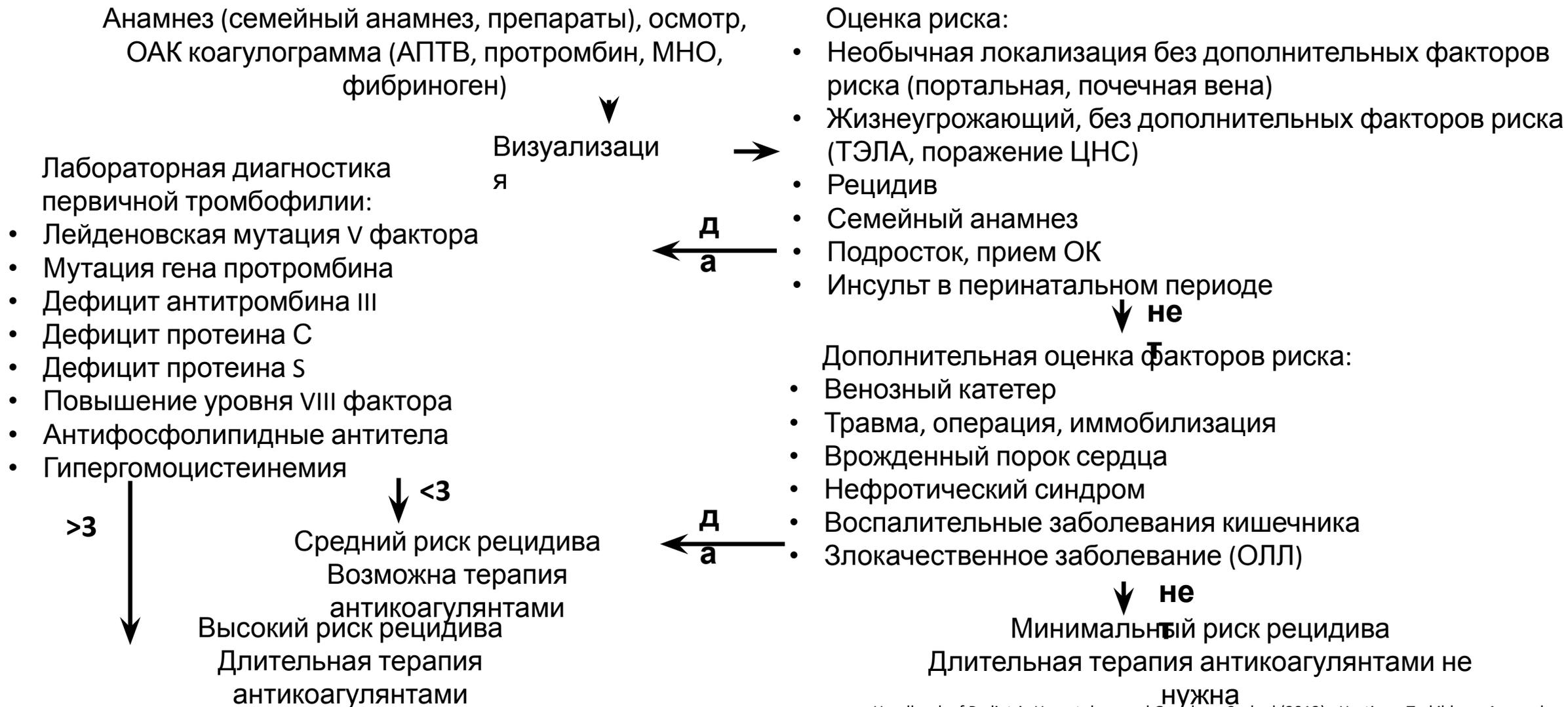
Source: Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ, Chumley HS: *The Color Atlas of Family Medicine, Second Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Типы кровоточивости



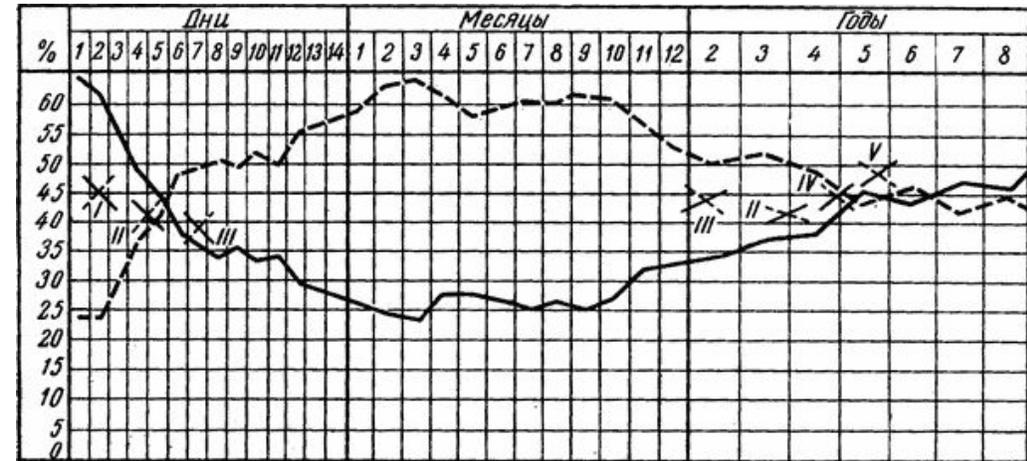
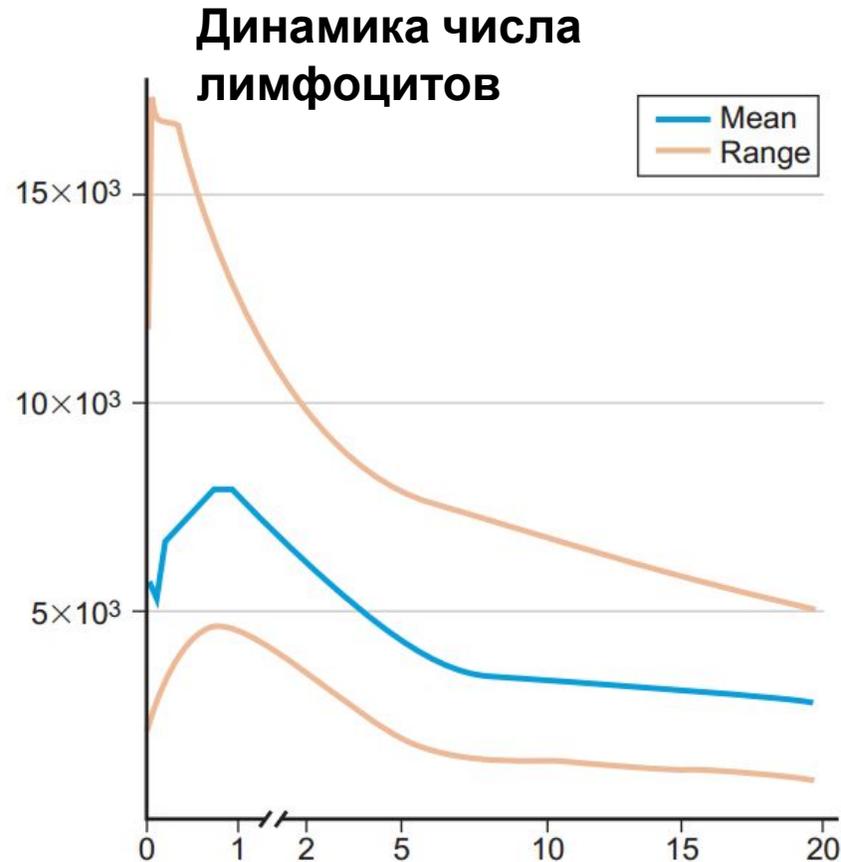
- Ангиоматозный (болезнь Рандю-Ослера) телеангиоэктазии
 - ангиоматозные высыпания, в т.ч. висцеральные, кровоточат при внешнем воздействии, иногда спонтанно

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

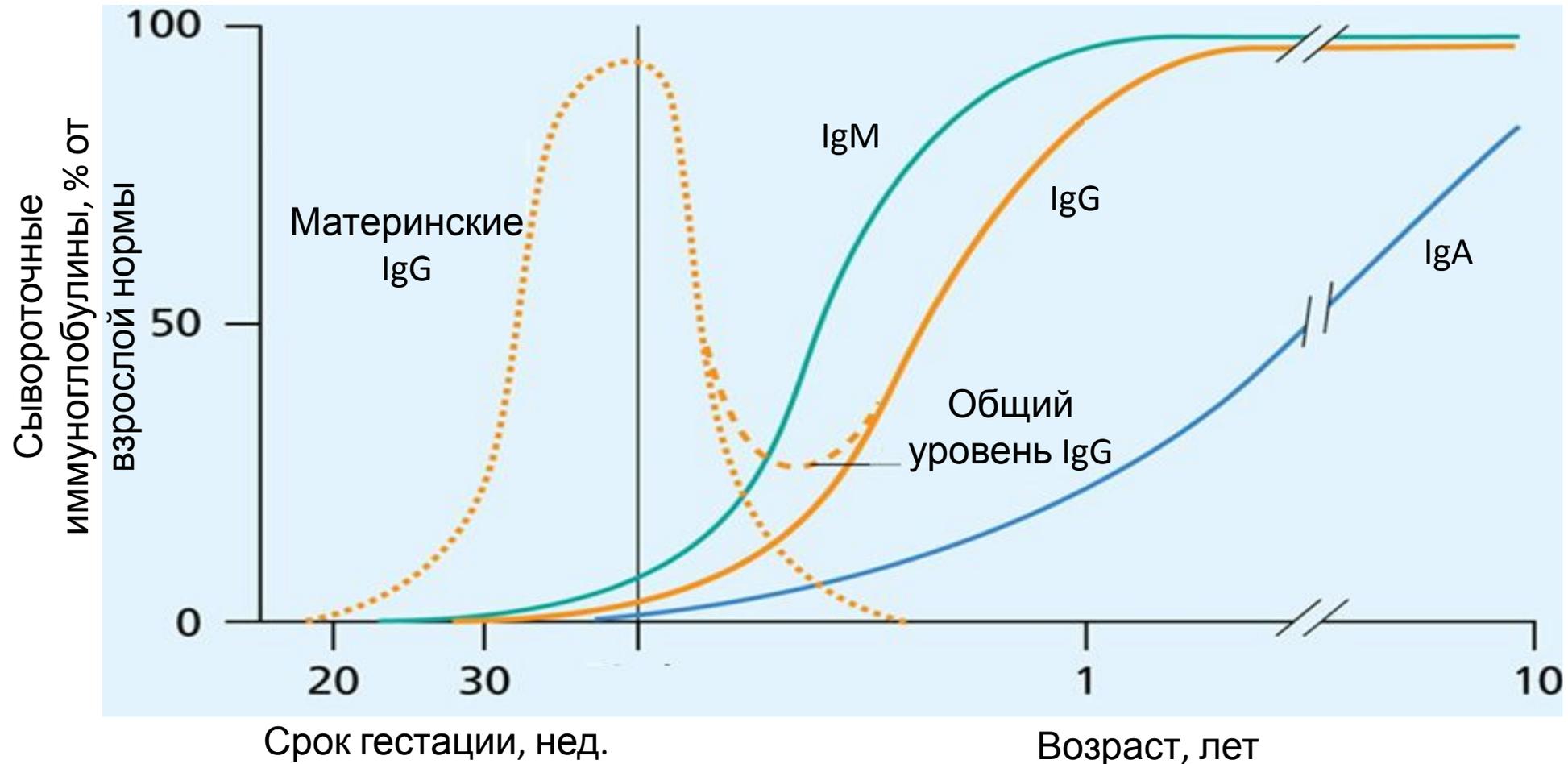
II — по Зиборди

III — по Карстаньену

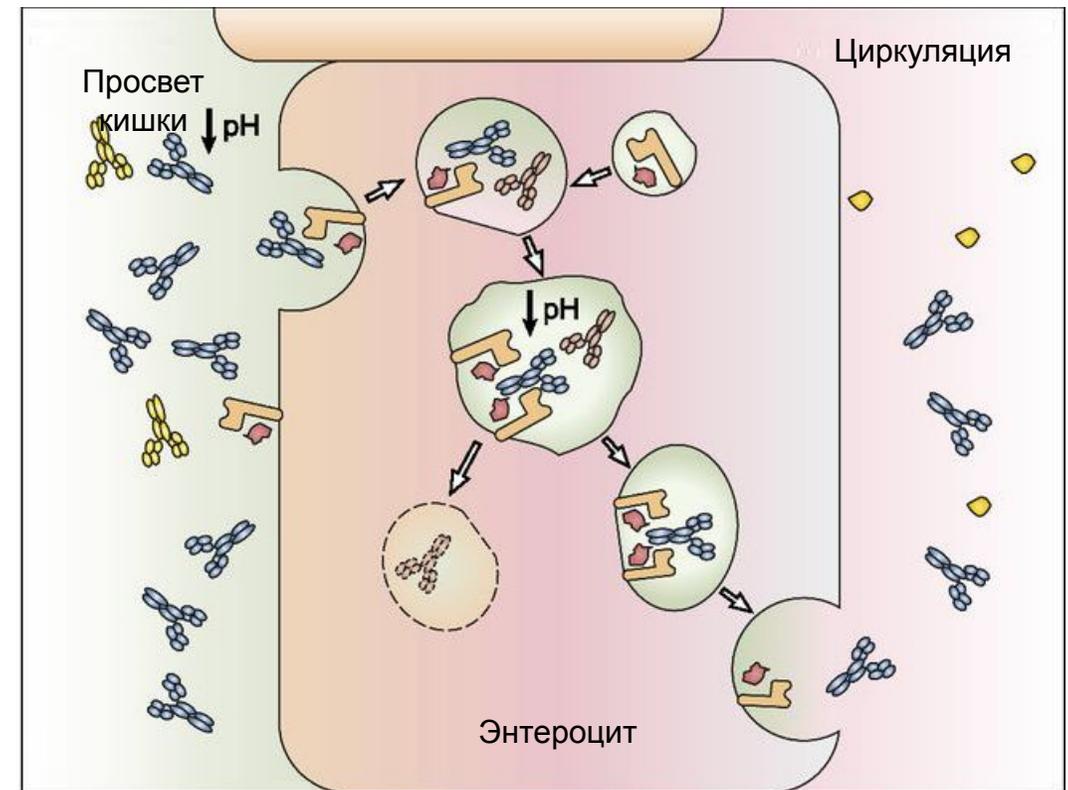
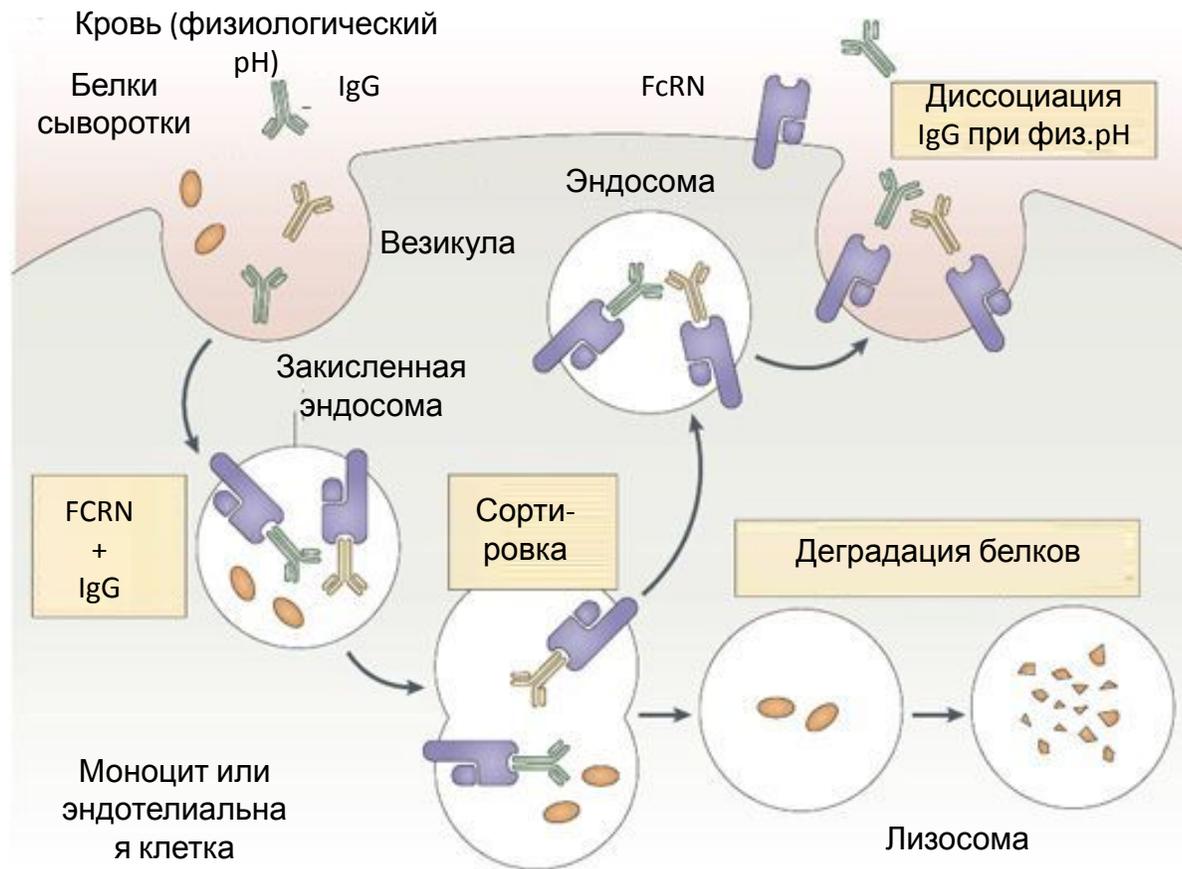
IV — по Н. П. Гундобину

V — по Рабиновичу

Динамика уровня иммуноглобулинов



Транспорт иммуноглобулинов

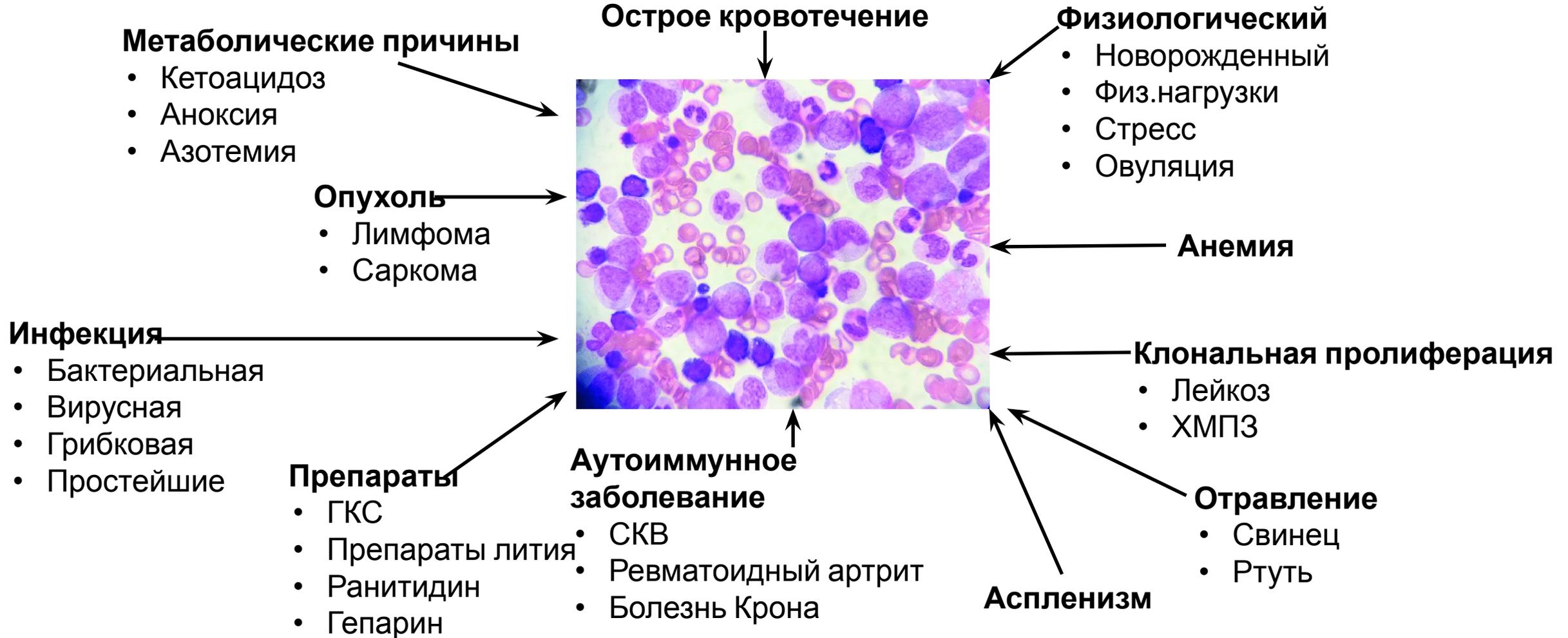


Лейкоциты. Особенности нейтрофилопоза у новорожденных и детей раннего возраста.

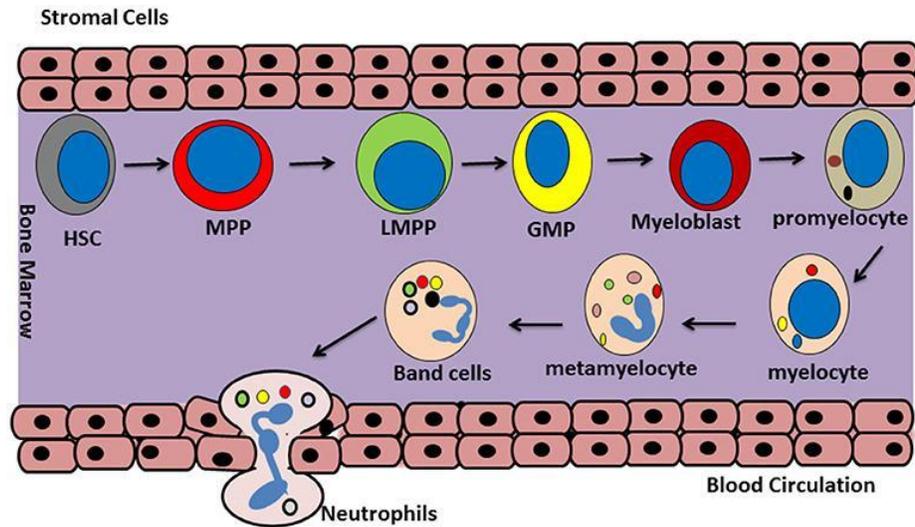
- Снижен костно-мозговой резерв
- Нарушена способность к хемотаксису и адгезии к клеткам эндотелия сосудов
- Снижена секреторная и микробицидная функция нейтрофилов
- Нарушена адекватная функция фагоцитоза, дегрануляции и слияния фагосом с лизосомами
- Нейтрофильная (транзиторная) недостаточность наблюдается 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

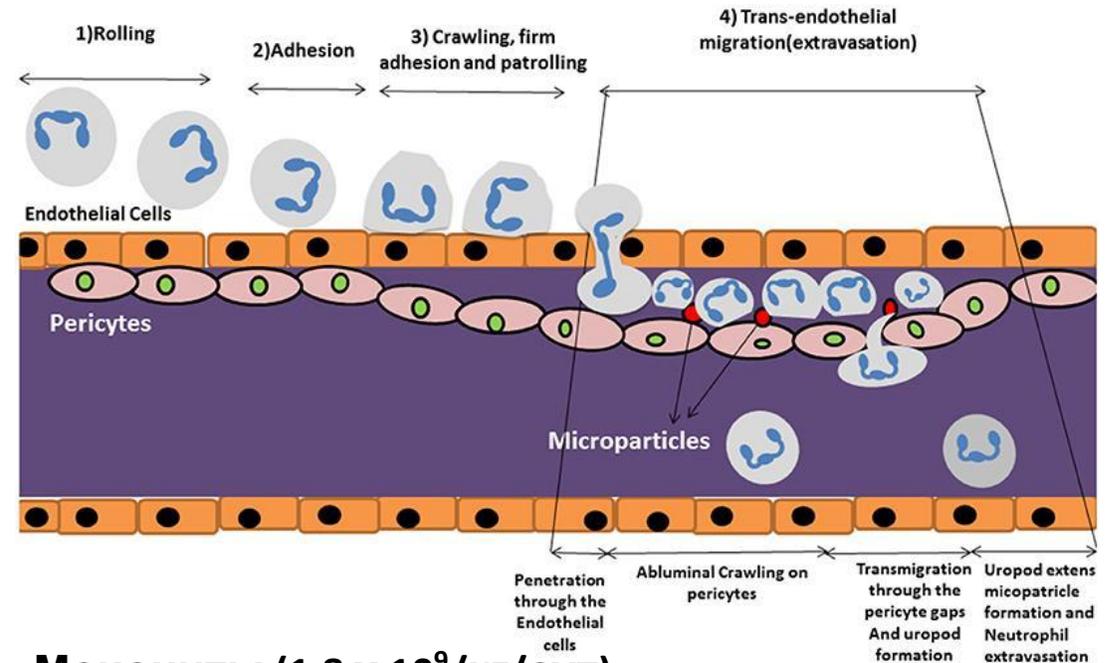


Кинетика нейтрофилов и моноцитов



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

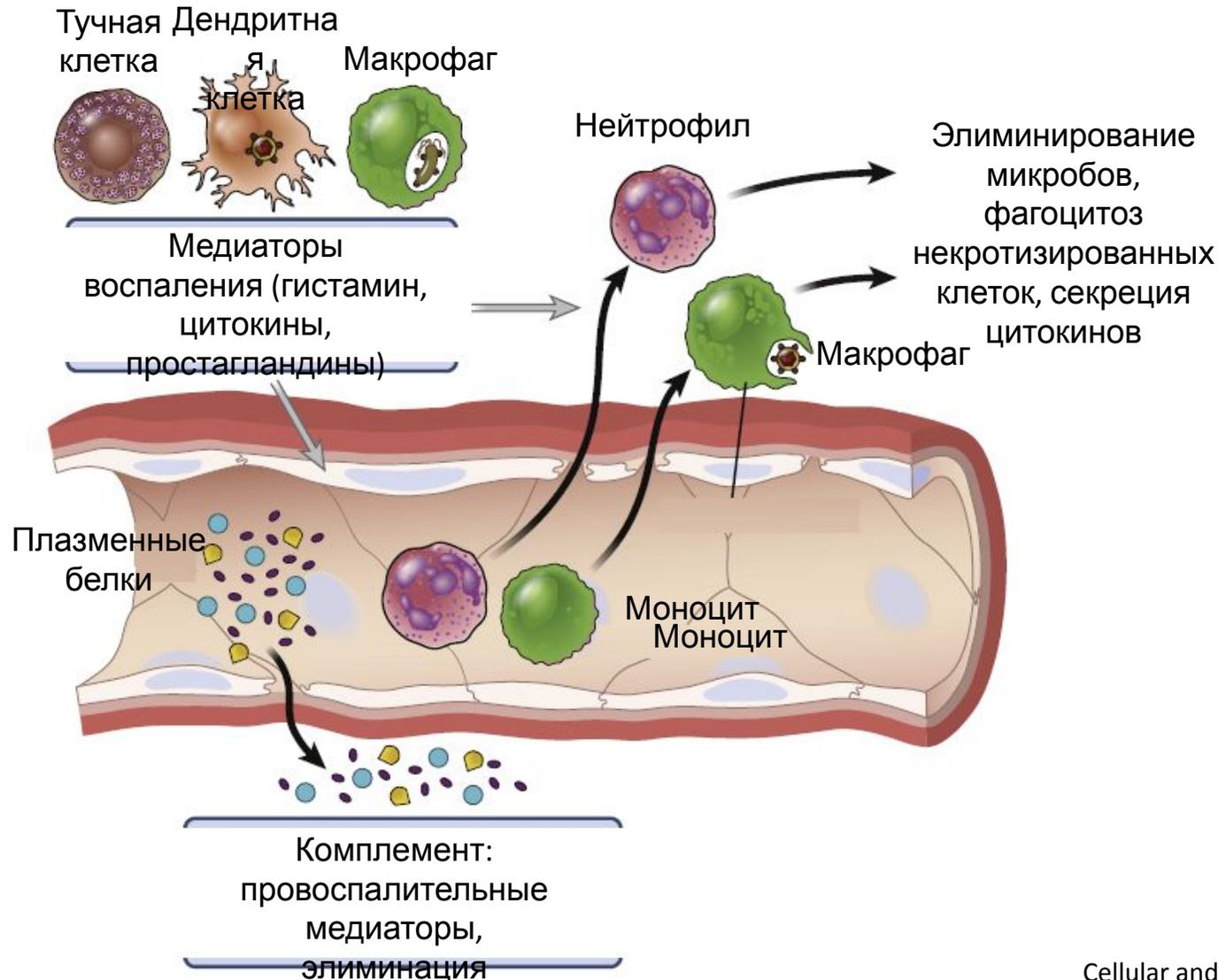
- Митоз (миелобласт-миелоцит) 7-9 дней
- Созревание 3-7 дней
- Циркуляция ($3,2 \times 10^8$ /кг) 4-10 часов
- Маргинализация ($3,3 \times 10^8$ /кг) 4-10 часов



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

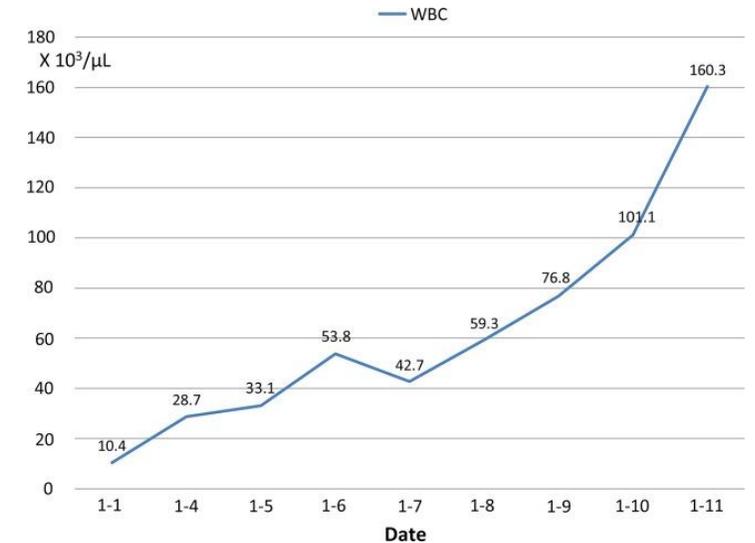
- ГКС
- Спленэктомия
- Дефекты адгезии

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.

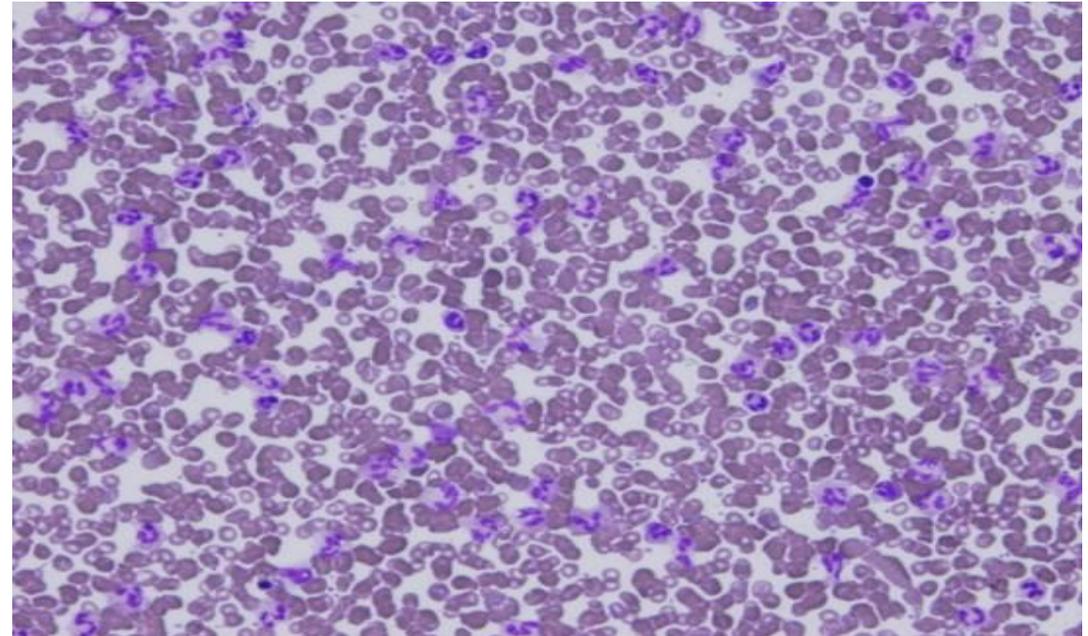
КТ ОГК: без особенностей.

Диагноз?

Лейкемоидная реакция

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

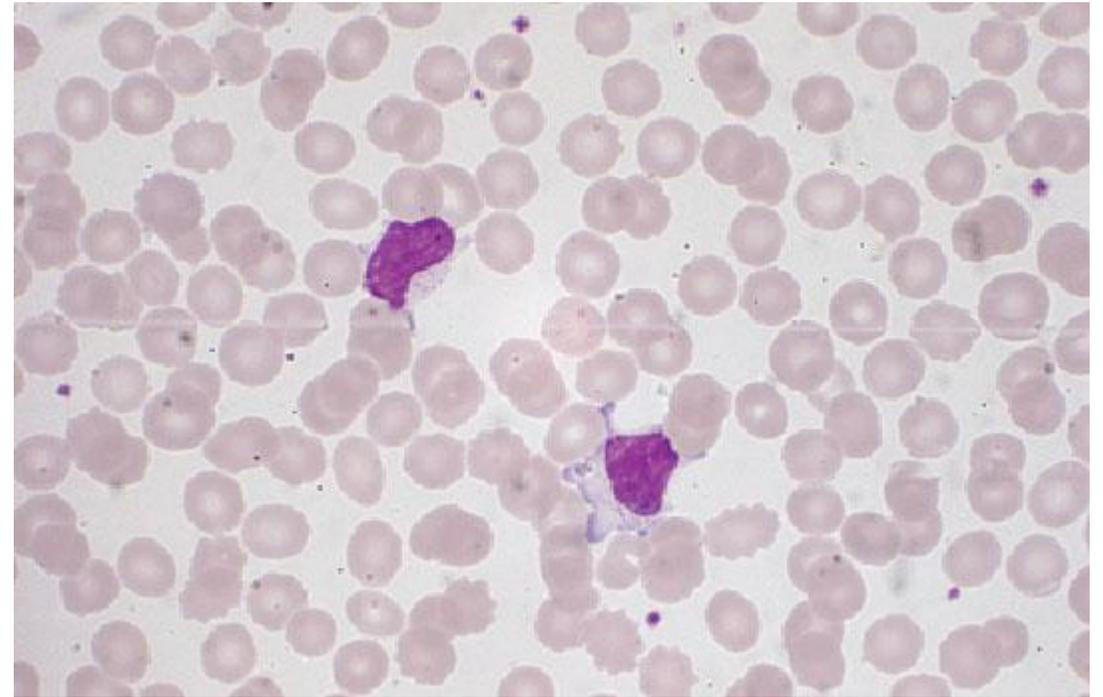
Этиология: тяжелые инфекции, ятрогения (ГКС, Ш-КСФ и т.д.), опухоль, гемолиз.



Дифф.диагноз между лейкомоидной 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?

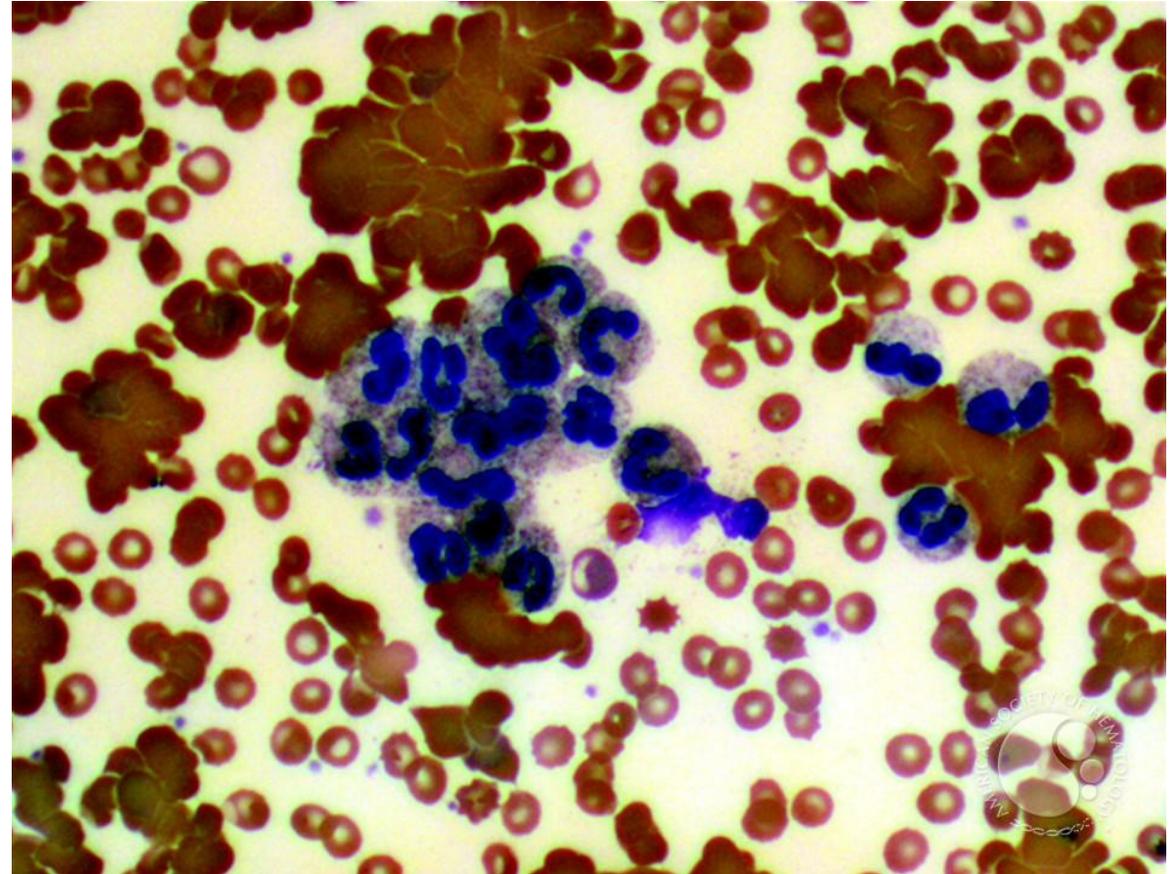
Нейтропения и инфекции

- 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

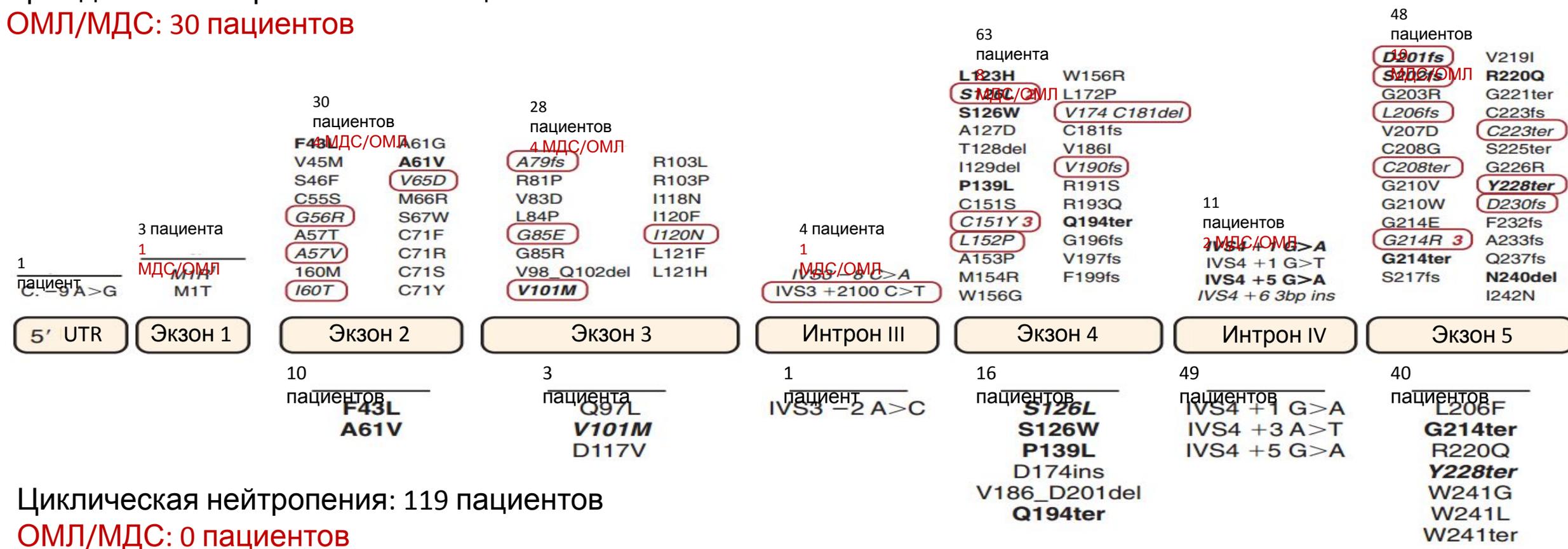
¹ Acta Paediatr Suppl 45:1-78, 1956.

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

Возможные мутации гена ELANE

Врожденная нейтропения: 188 пациентов

ОМЛ/МДС: 30 пациентов

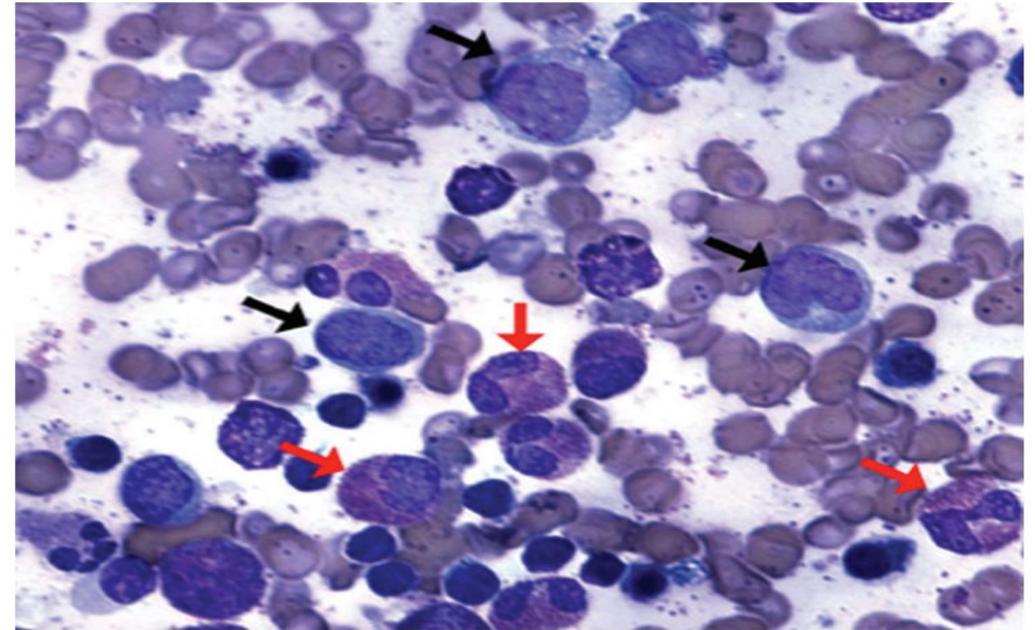


Циклическая нейтропения: 119 пациентов

ОМЛ/МДС: 0 пациентов

Клинические проявления

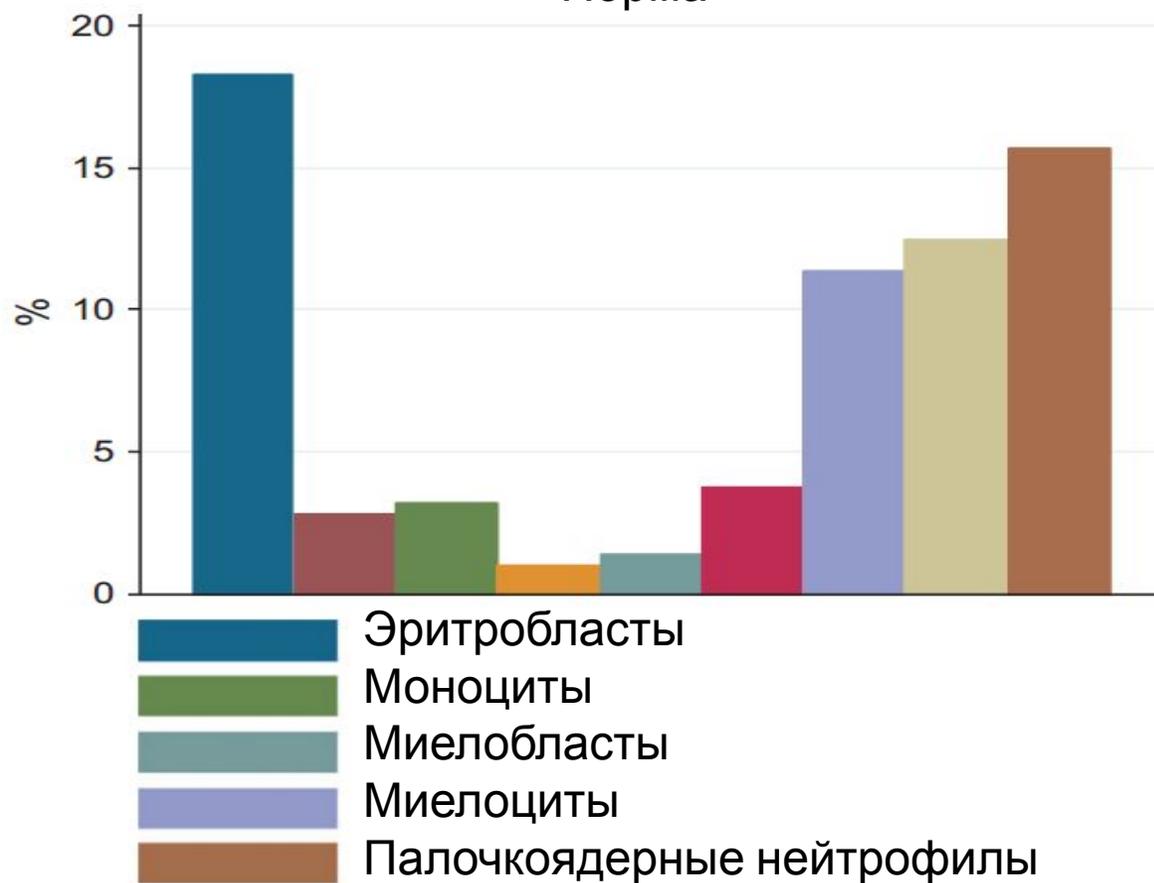
- Тяжелая нейтропения с рождения, характерные изменения в костном мозге
- Ранние эпизоды инфекции (омфалиты), тяжелые инфекционные эпизоды (пневмонии, абсцессы) в первые 6 мес. у 90%
- Остеопения



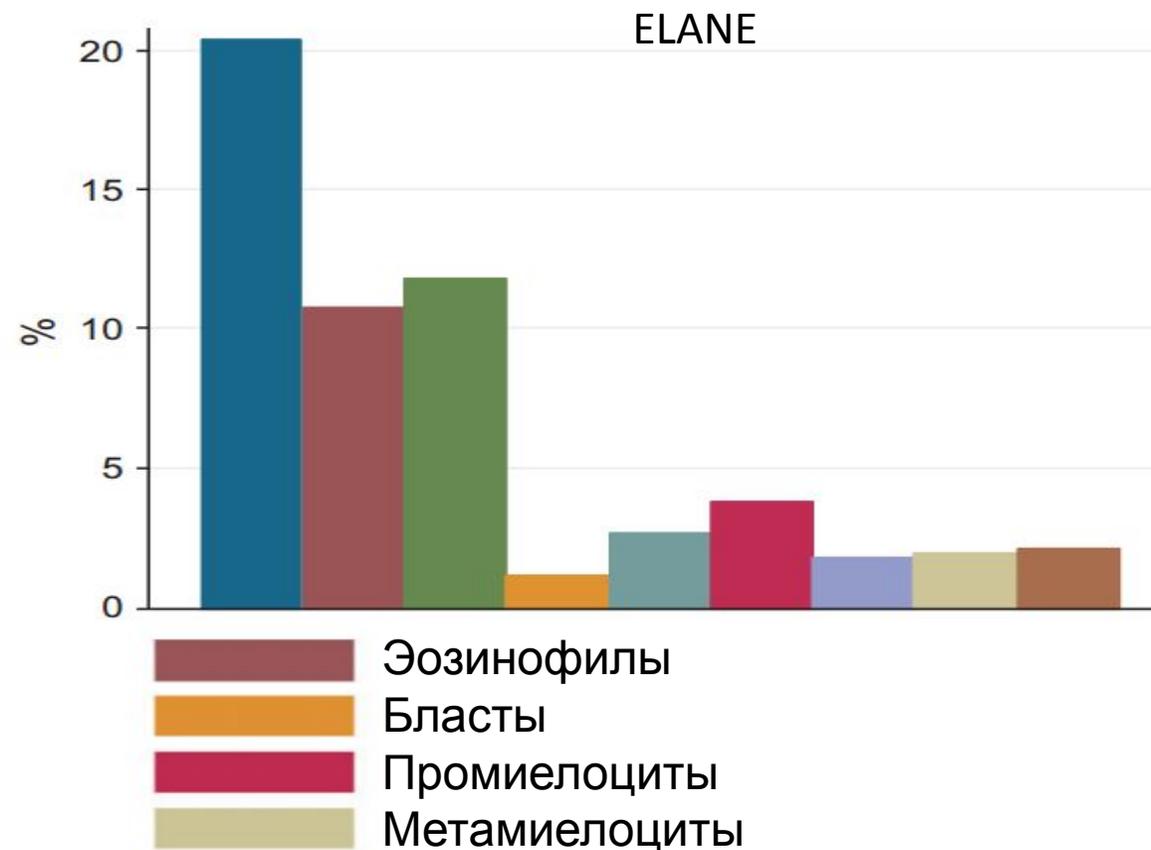
Черные стрелки = промиелоциты
Красные стрелки = эозинофилы

Изменения в миелограмме

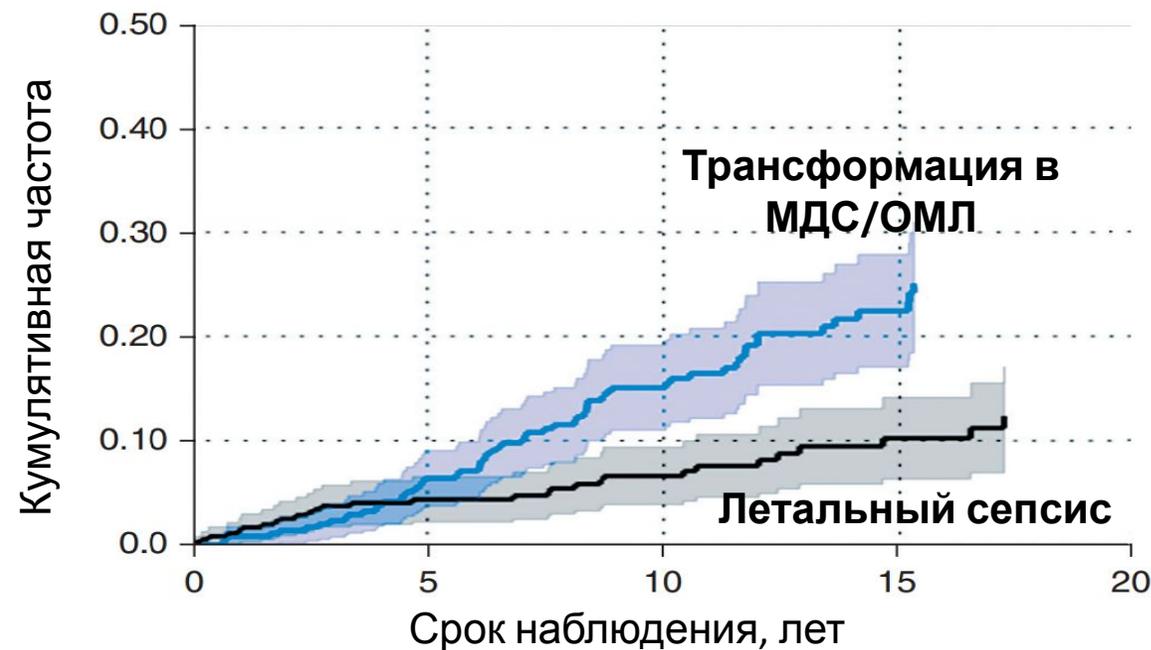
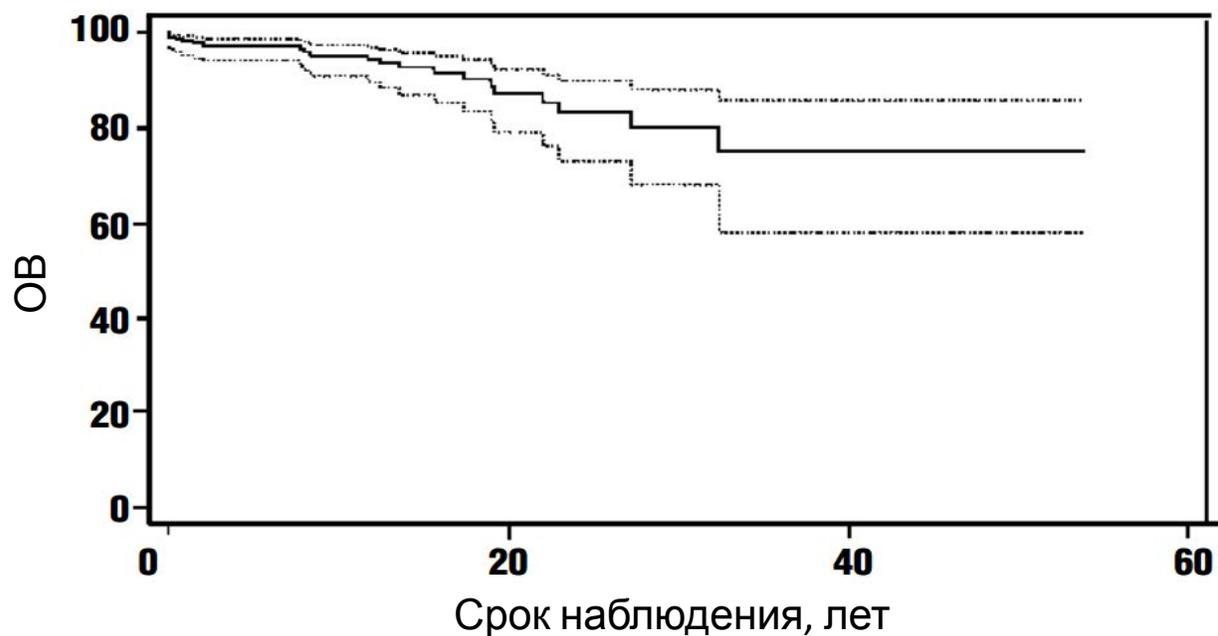
Норма



Врожденная нейтропения с мутацией ELANE



Прогноз

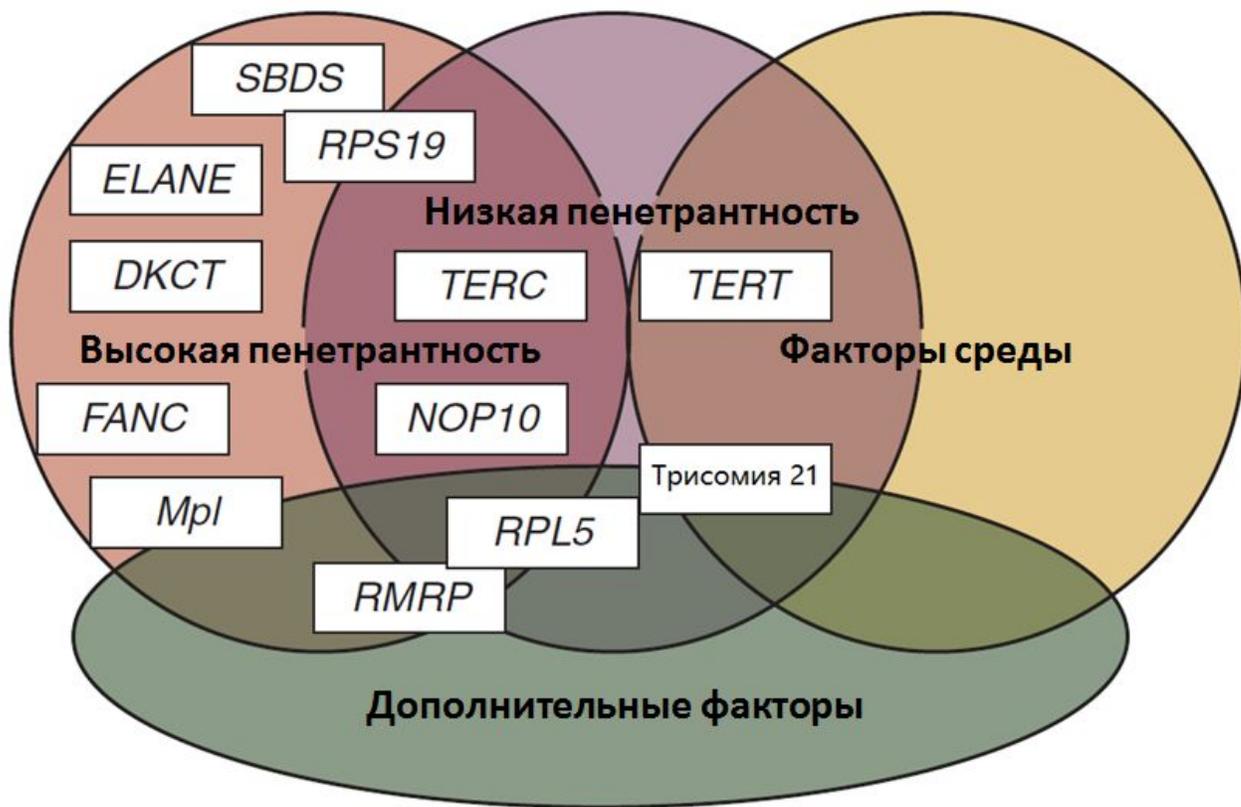


- Без терапии 50% умирают на первом году жизни от инфекции
- Относительно благоприятный прогноз при использовании Г-КСФ
- При развитии рефрактерности к Г-КСФ или трансформации в МДС/ОМЛ необходимо выполнение алло-ТГСК

Патогенез

Врожденная АА

Приобретенная АА



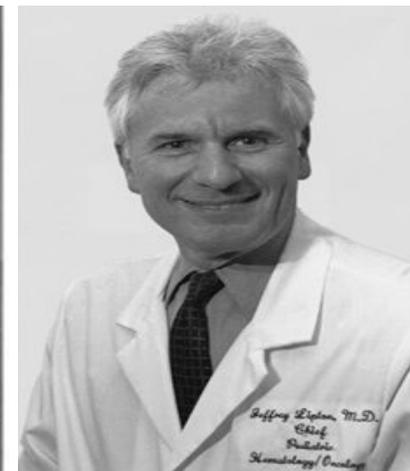
- Дефект генов «домашнего хозяйства» (housekeeping genes), отвечающих за базовые функции клеточного гомеостаза
- Большое число мутаций с низкой пенетрантностью
- Ранее вовлечение системы гемопоза (ассоциация с активацией p53)
- Ассоциация с развитием злокачественных заболеваний

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)

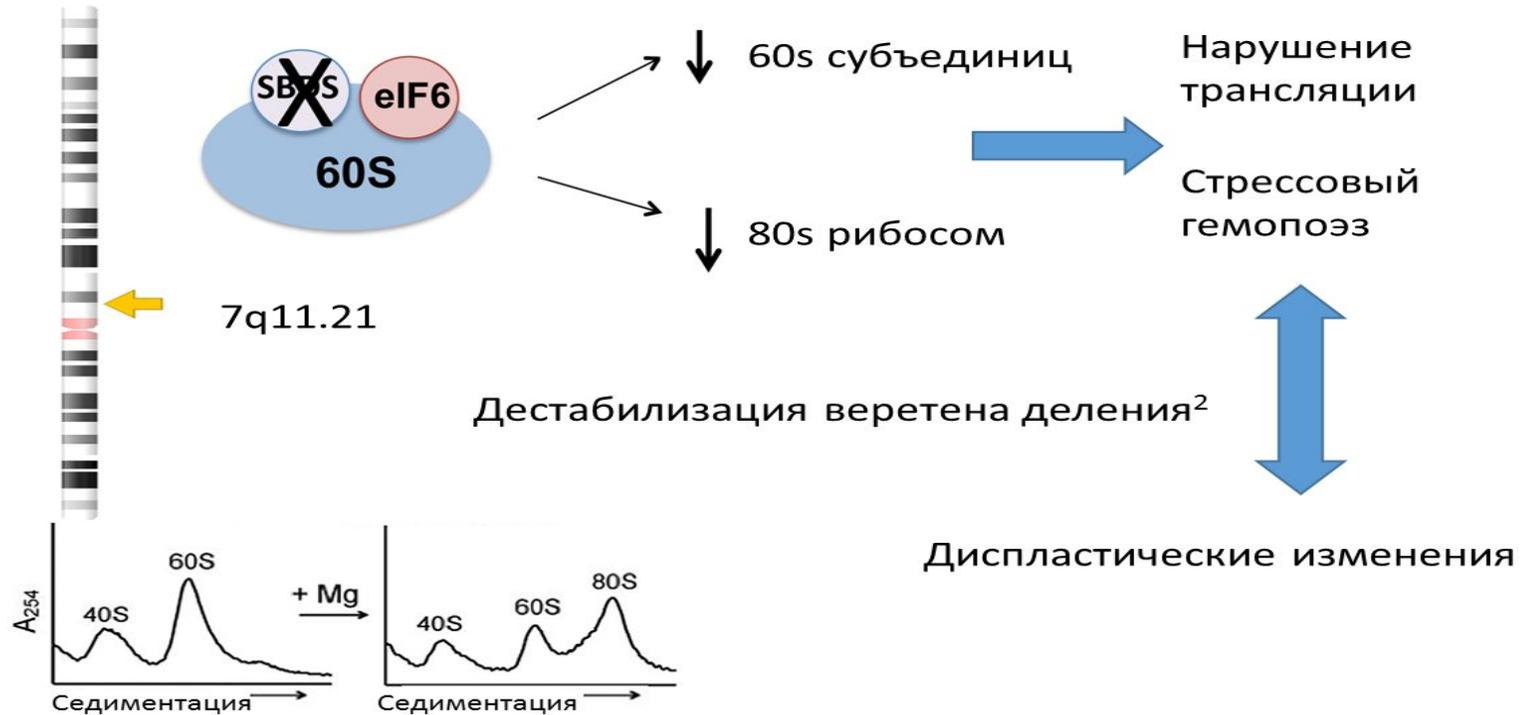
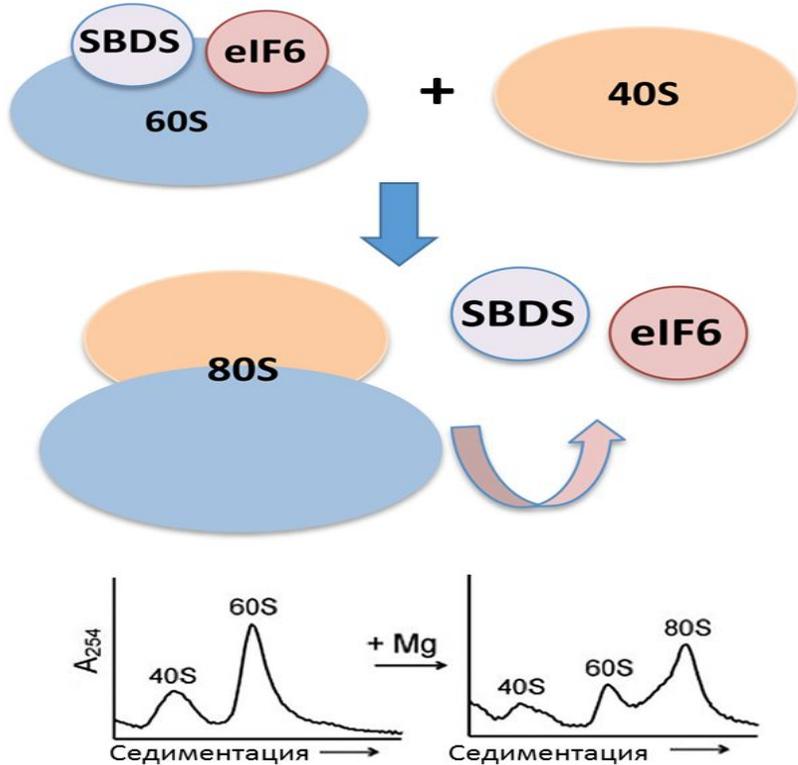


Louis K. Diamond
(1902-1999)

- 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 нейтропении 3-6 дней.

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

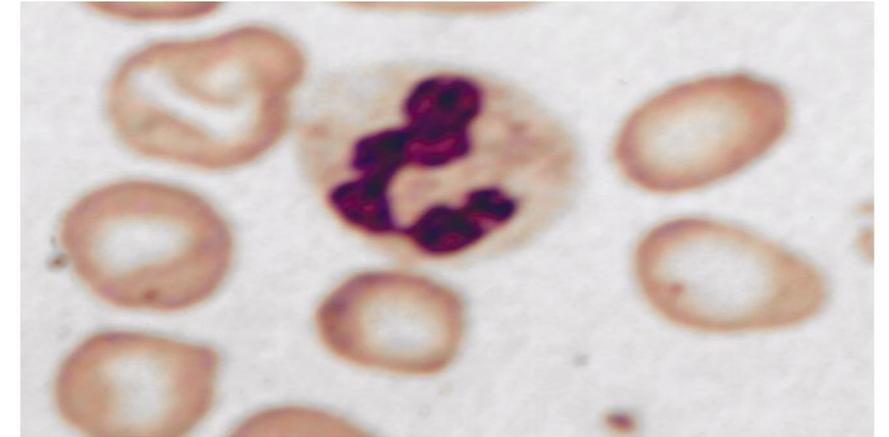
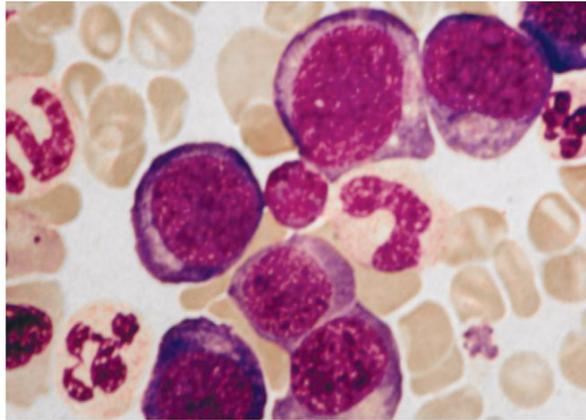
С возрастом у части пациентов исчезает периодичность и нейтропения приобретает постоянный характер.

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

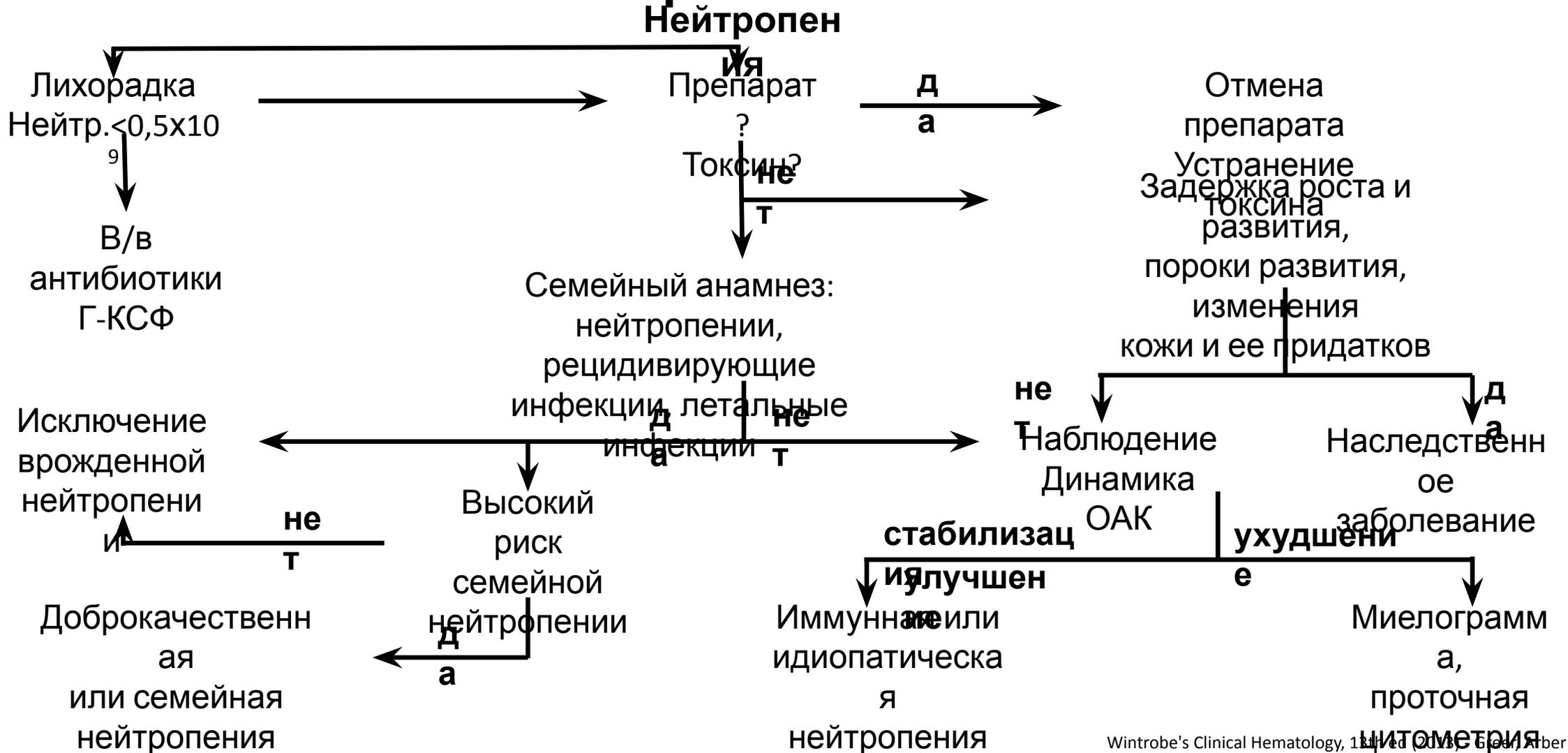
Коррекция
тромбоцитопении
Коррекция нейтропении
Снижение уровня
метилмалоновой кислоты
Снижение уровня
гомоцистеина

Коррекция анемии

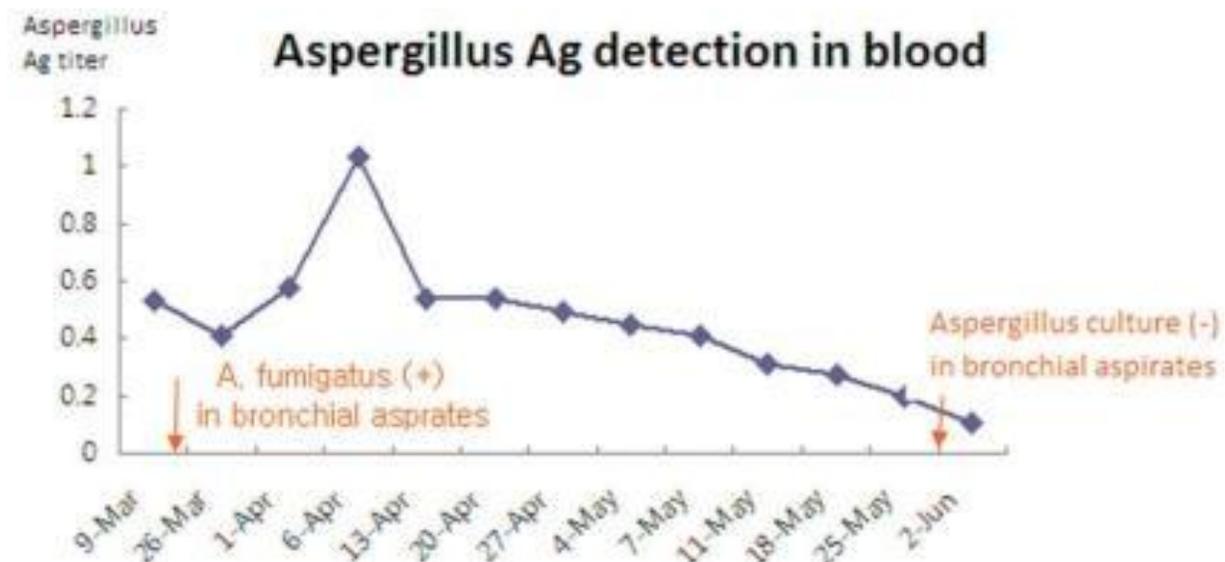
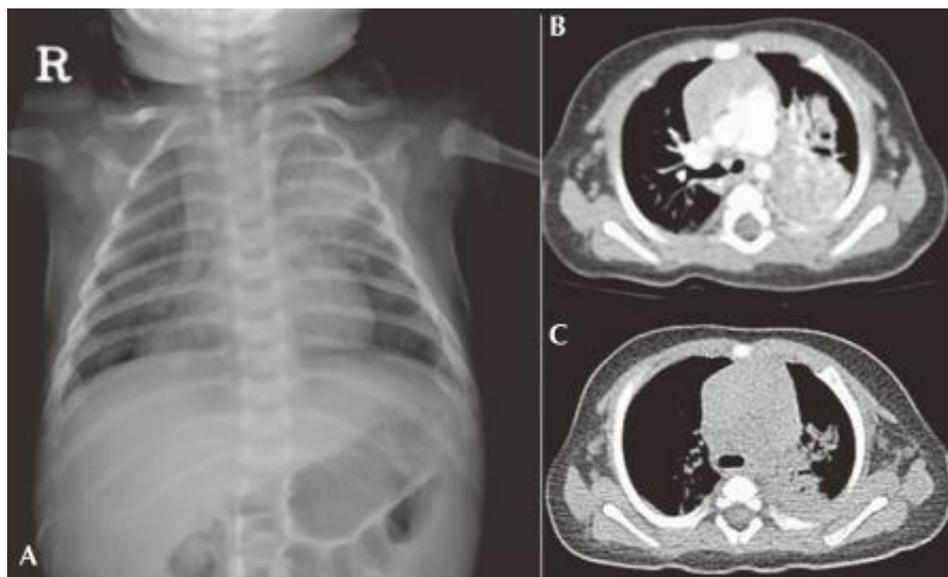
Снижение степени
сегментации
нейтрофилов



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.

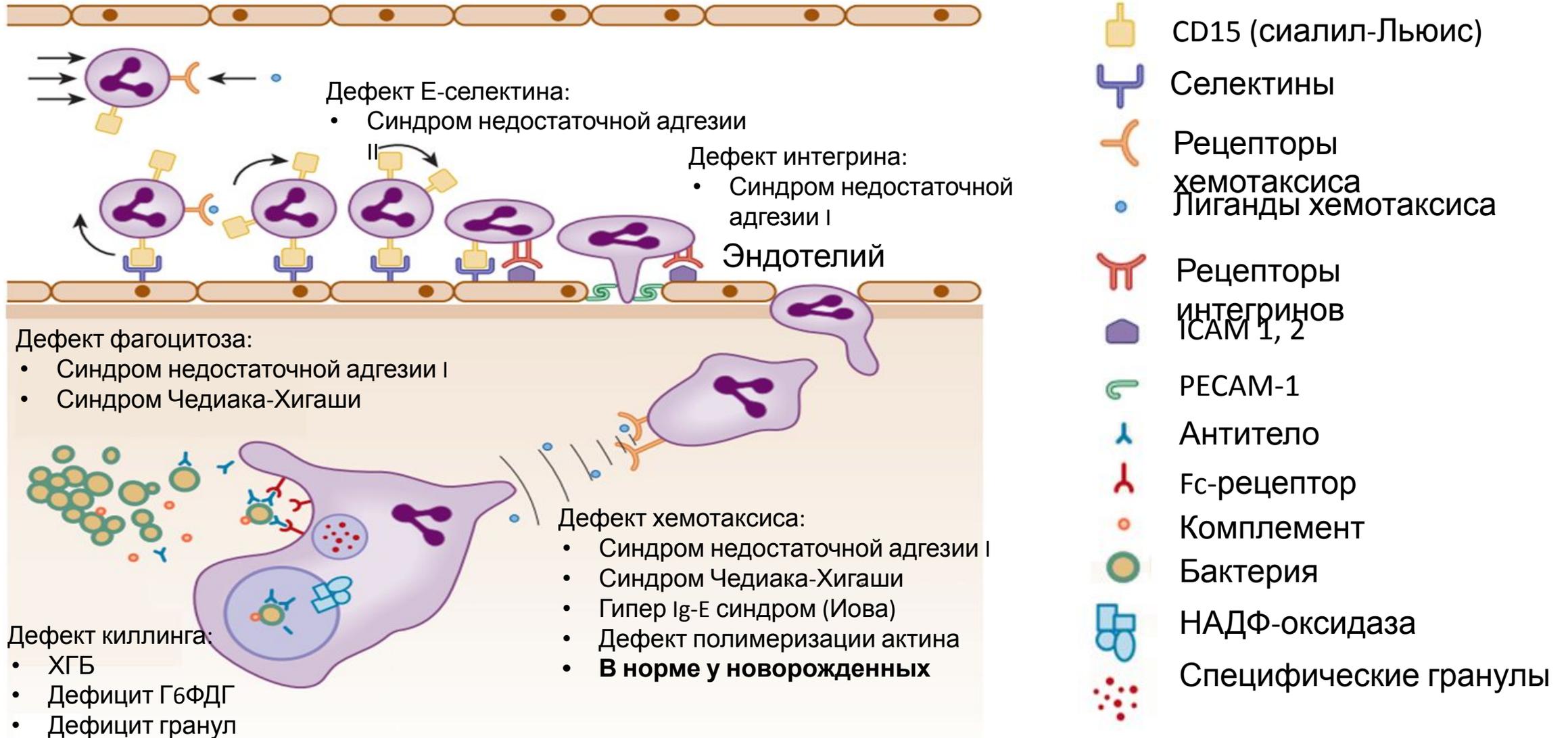
Осмотр: «Отставание» дыхания справа. При аускультации с обеих сторон влажные хрипы.

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



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

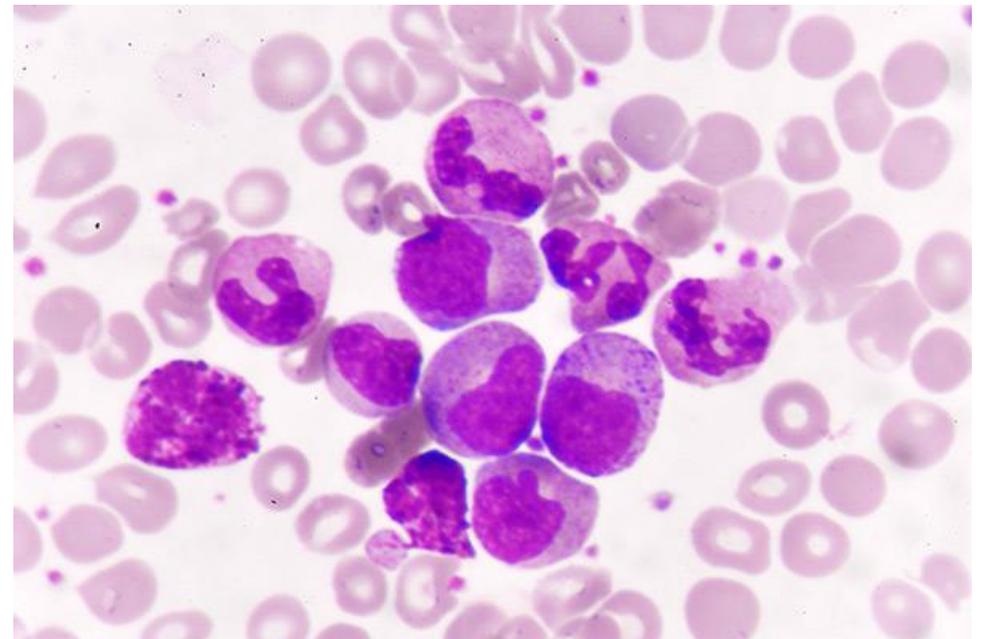
Моноцитоз и моноцитопения

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)



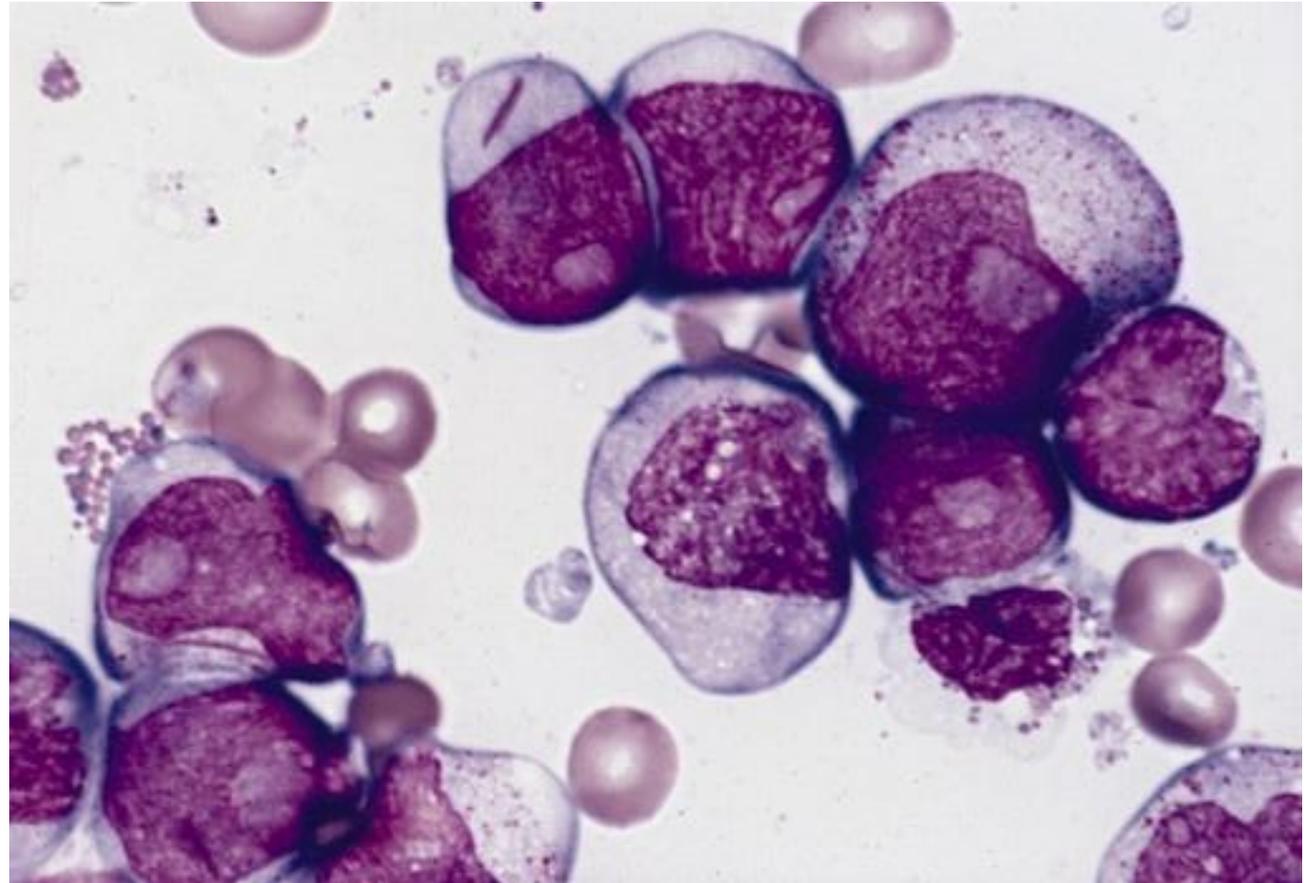
Базофилия

Незначительная

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

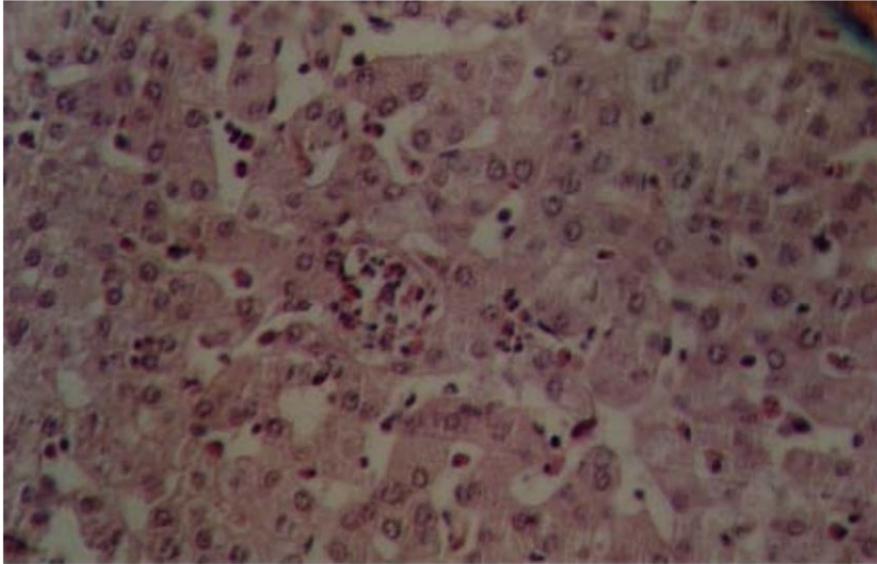
Выраженная

- ХМЛ
- МДС
- ОМЛ (крайне редко)

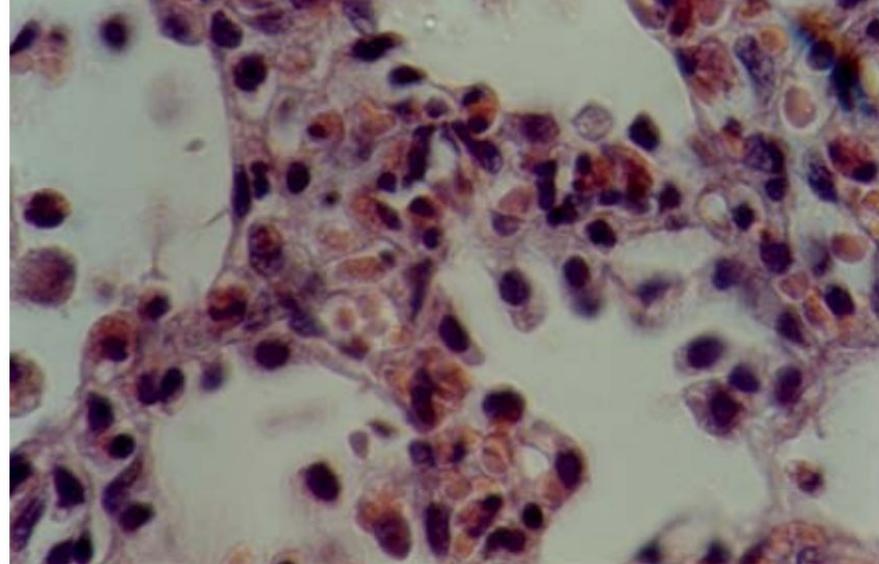


Клинический случай

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.

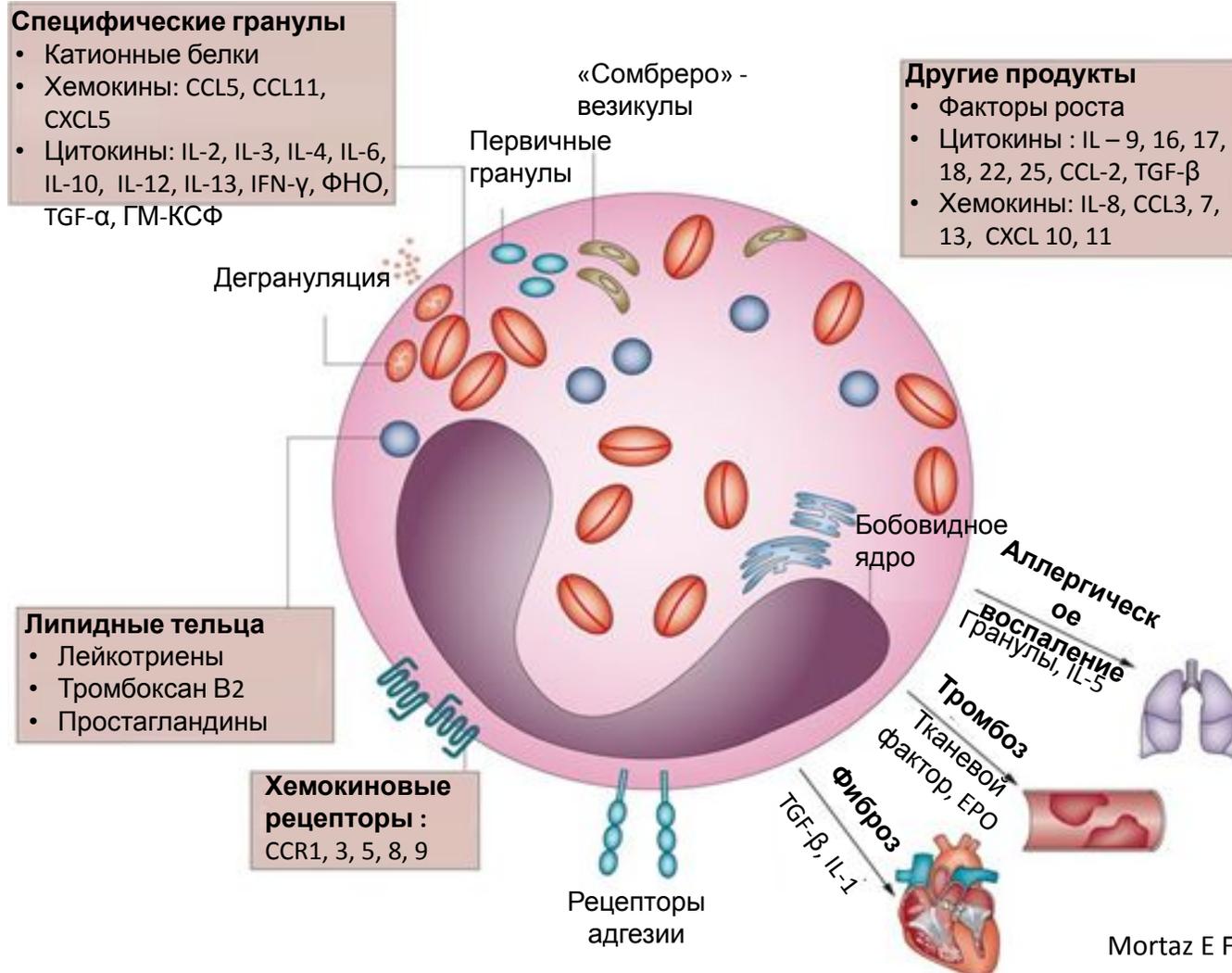
Осмотр: ЧСС 120/мин, ЧД 52/мин. Двусторонняя крепитация. Печень +4, селезенка +3.

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.

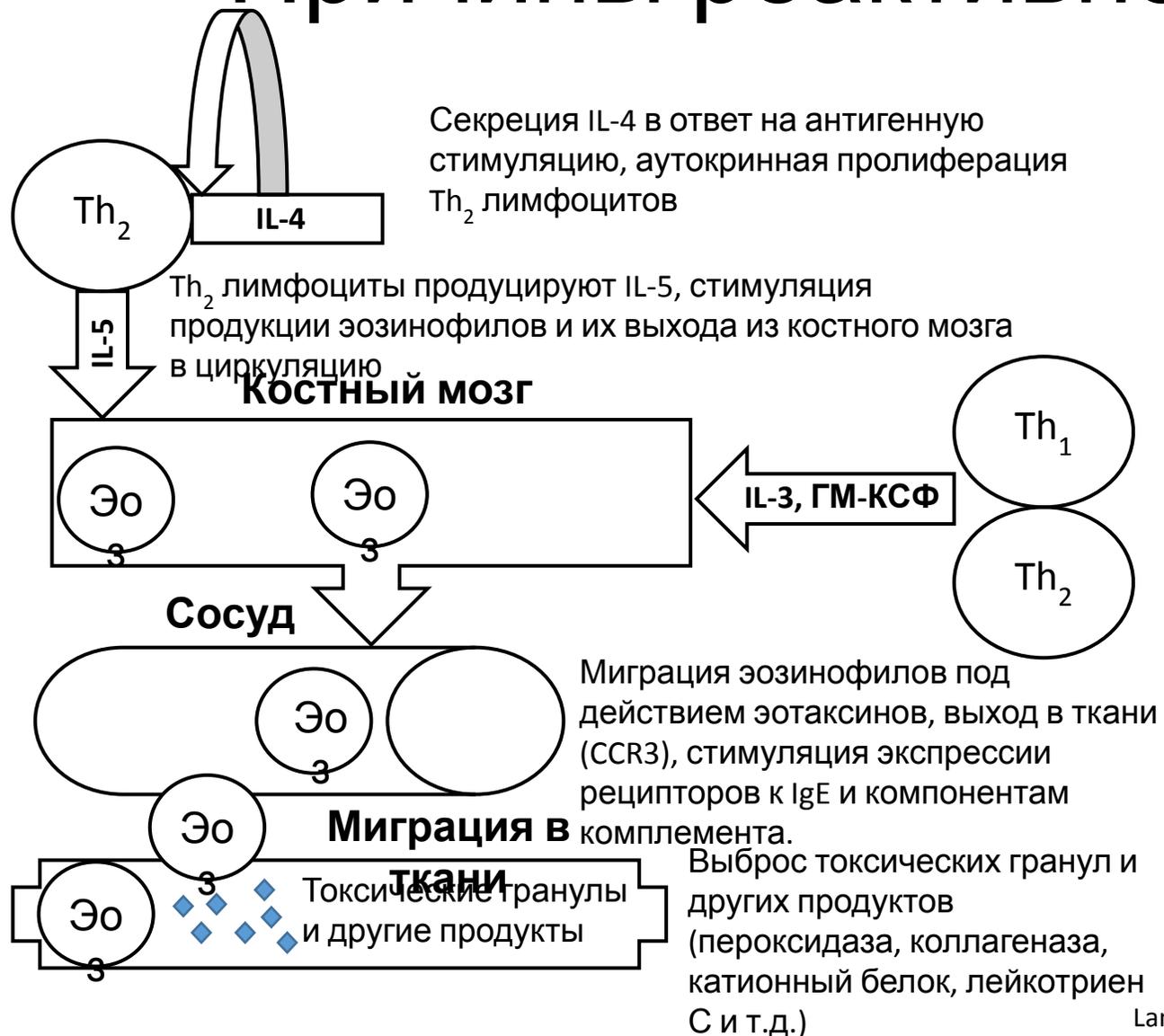
Диагноз?

Функции эозинофилов



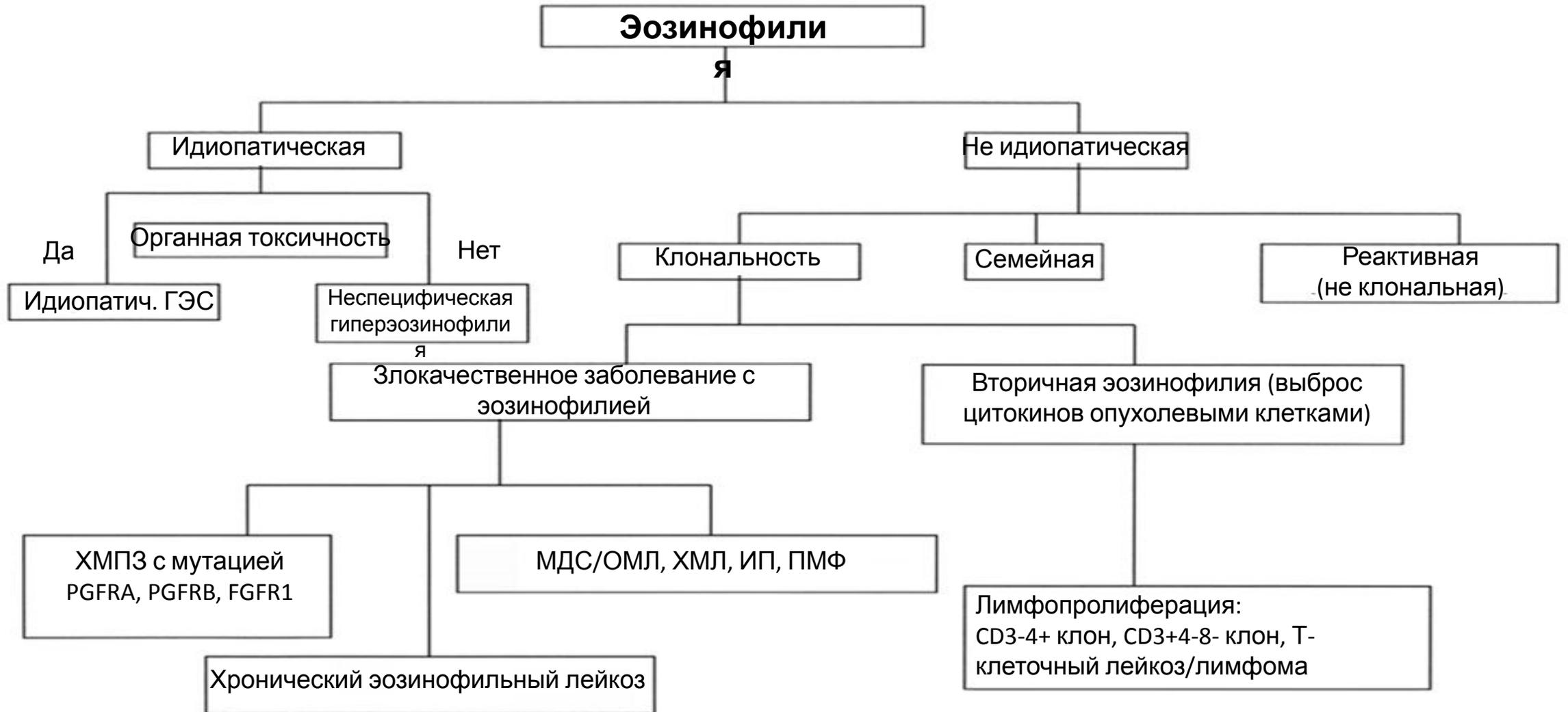
- Защита от гельминтов: связывание с поверхностью, перекисное окисление, выброс токсических гранул
- Подавление реакций гиперчувствительности: захват гранул, выброс простогландинов, гепариназы, плазминогена, фосфолипазы D

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)

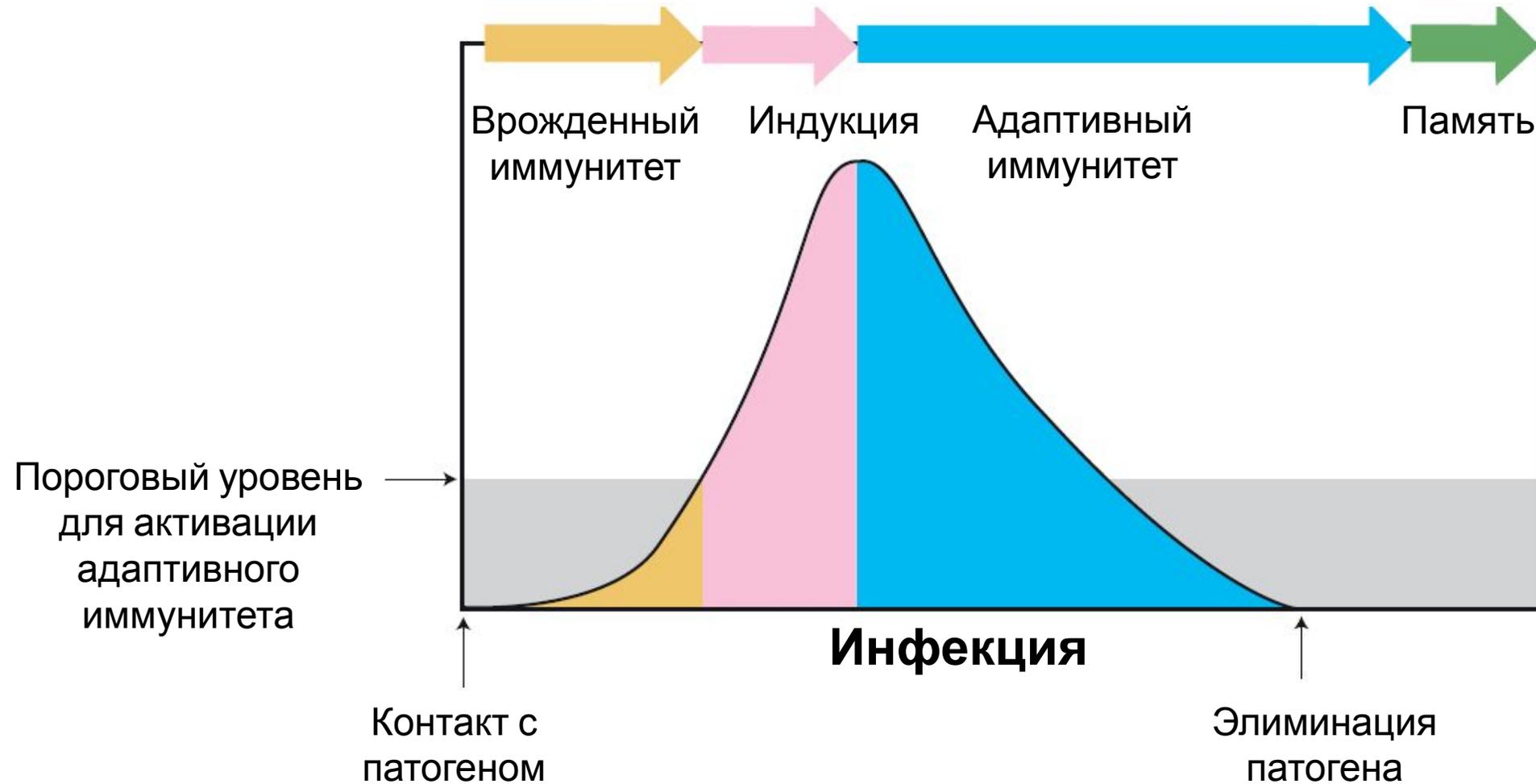
Лимфопения

- 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

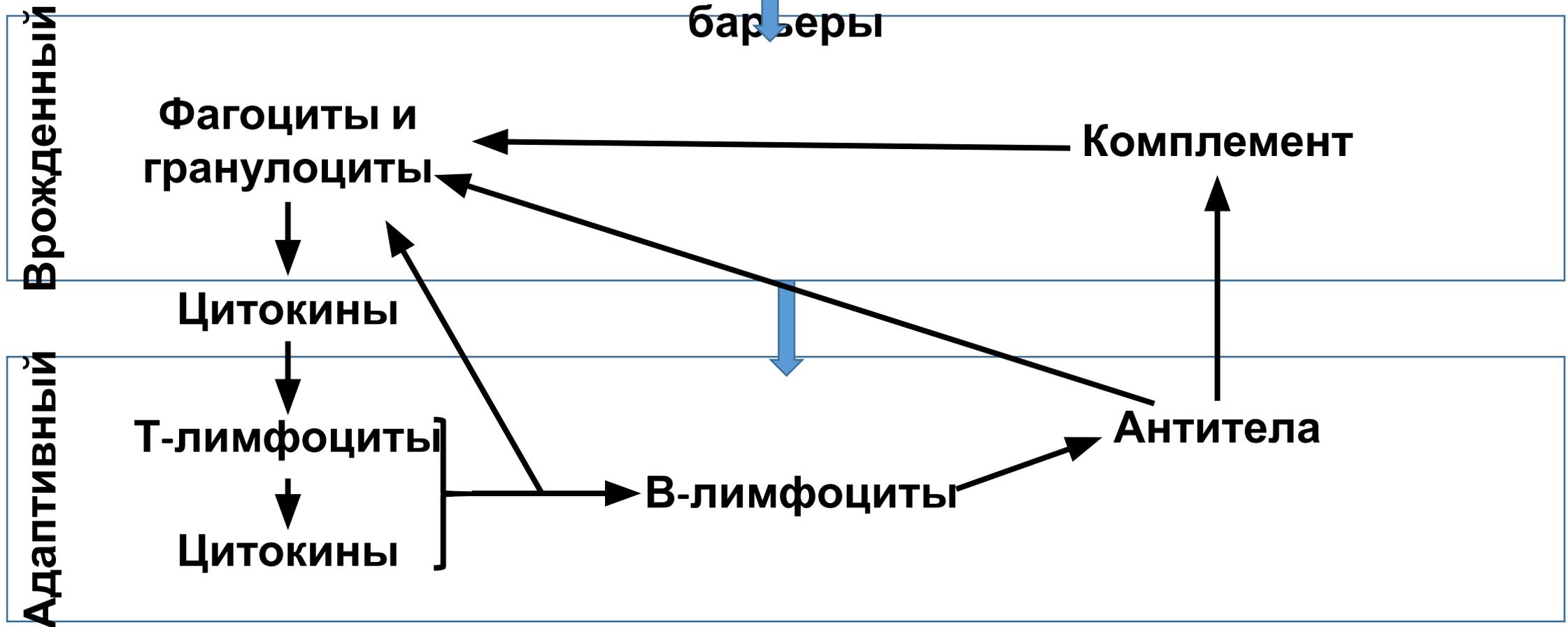
Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Специфичность	Классы соединений, характерные для патогенов и измененных клеток	Широкий спектр микробных и немикробных антигенов
Разнообразие рецепторов	Ограниченное	Значительное
Функция памяти	Нет	Да
Аутореактивность	Нет	Нет
Компоненты		
Анатомические 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



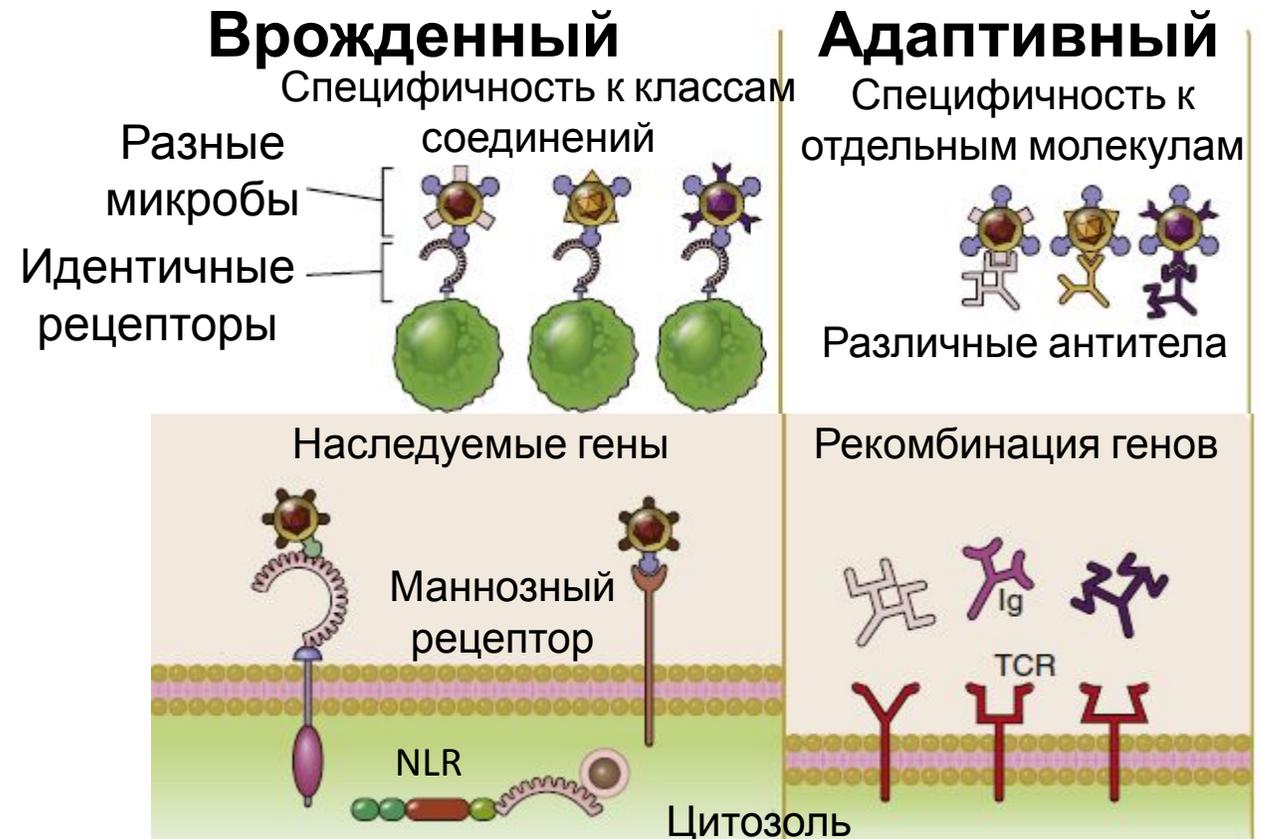
Взаимодействие компонентов иммунной системы

Анатомические и
физиологические
барьеры



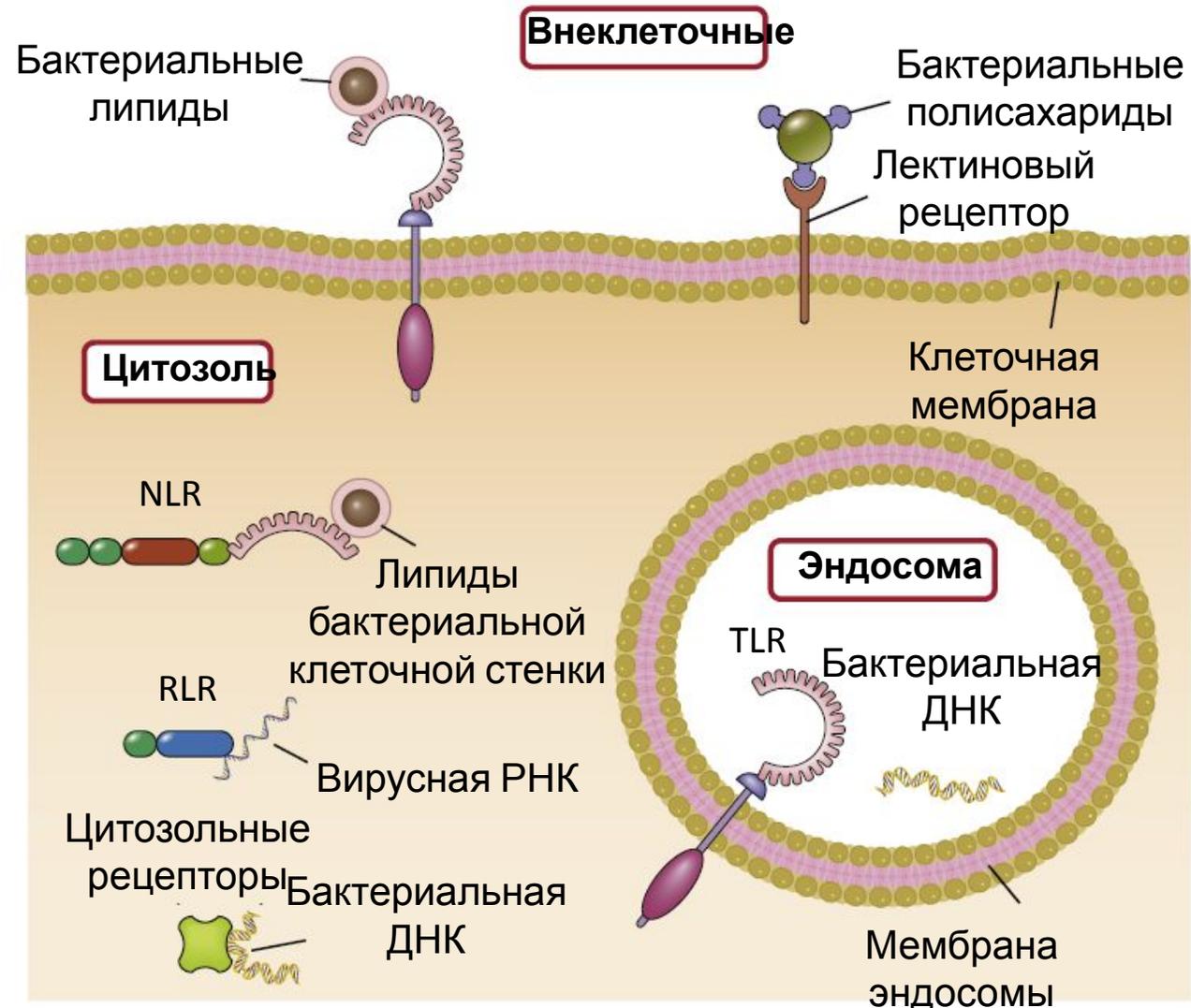
Специфичность к антигенам

- 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

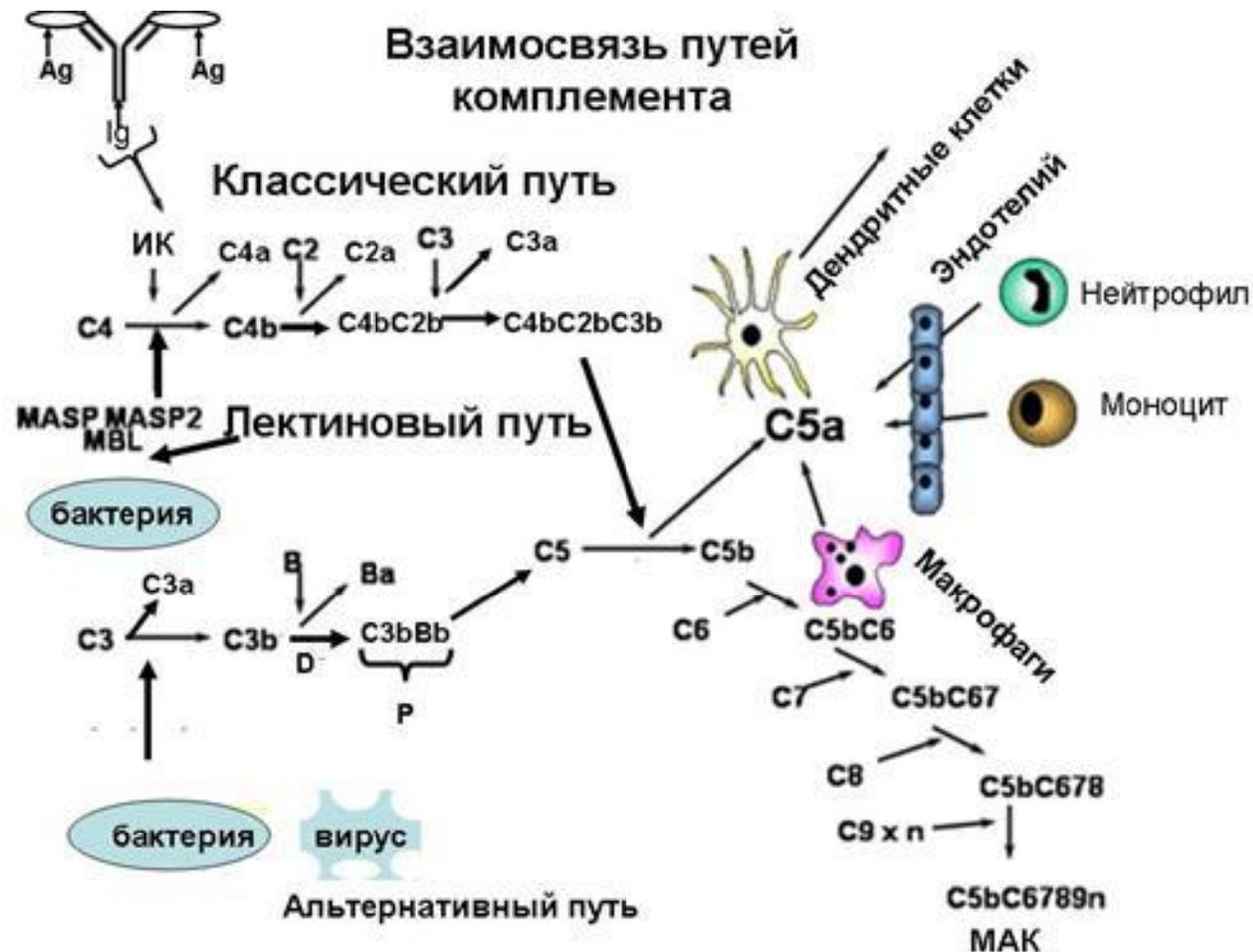


Рецепторы врожденного иммунитета

- 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

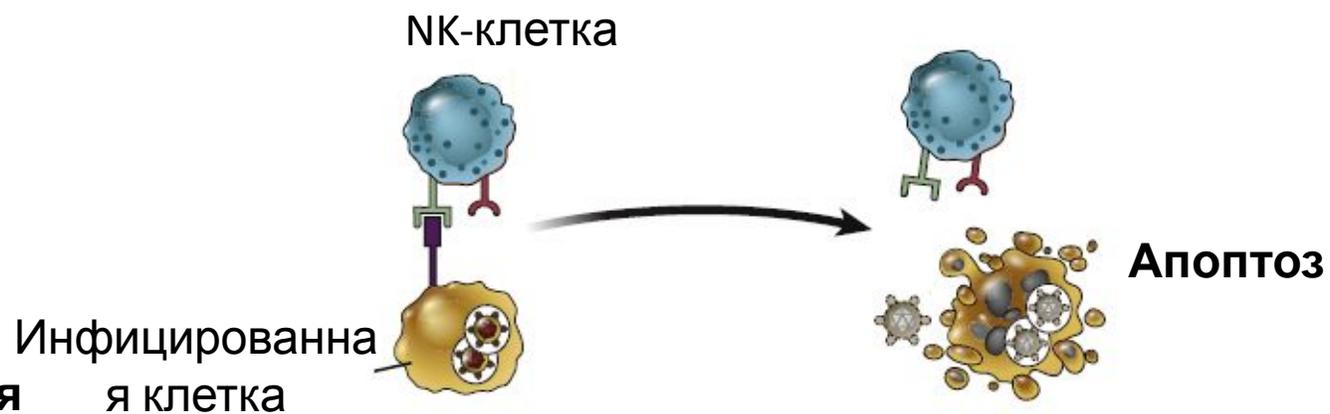
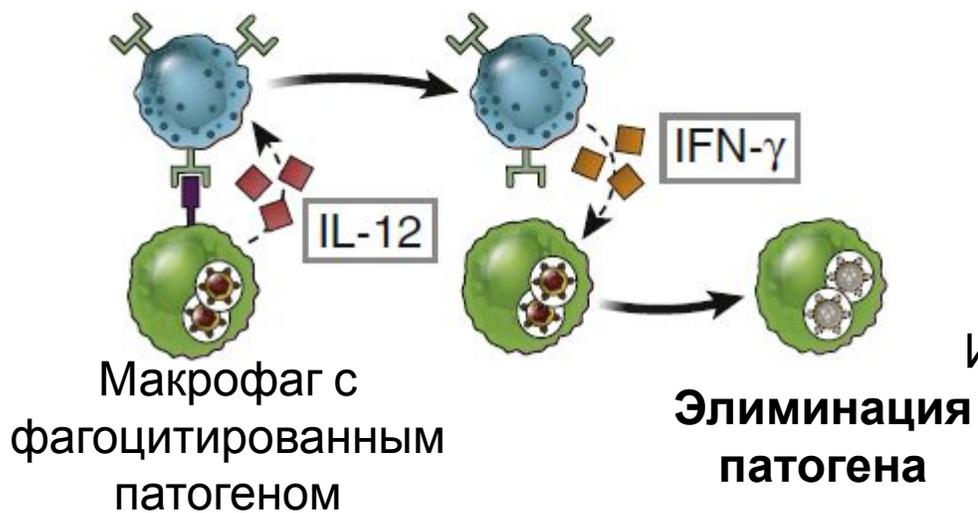
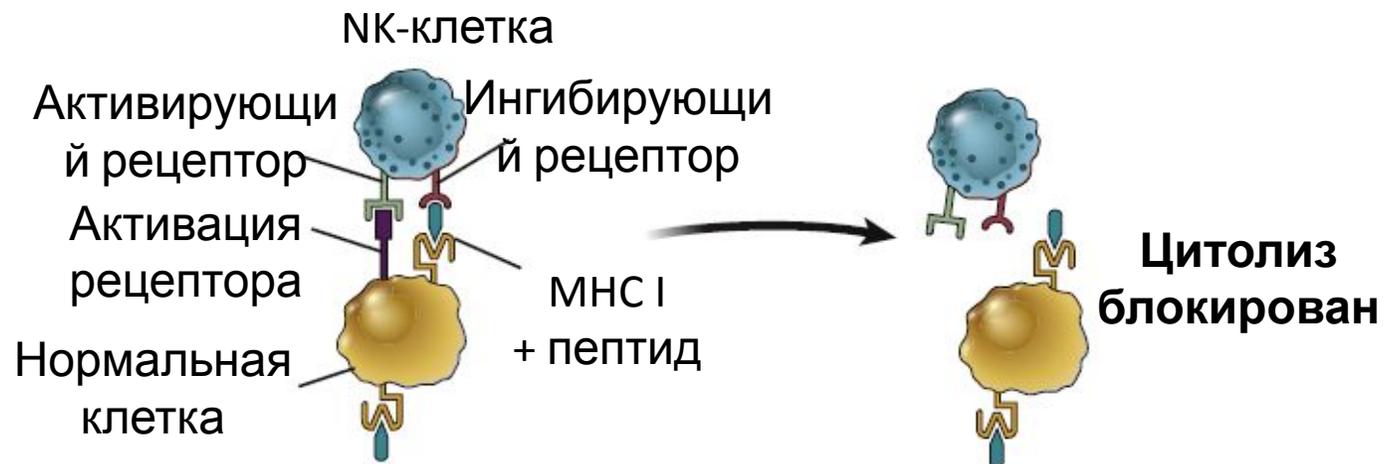
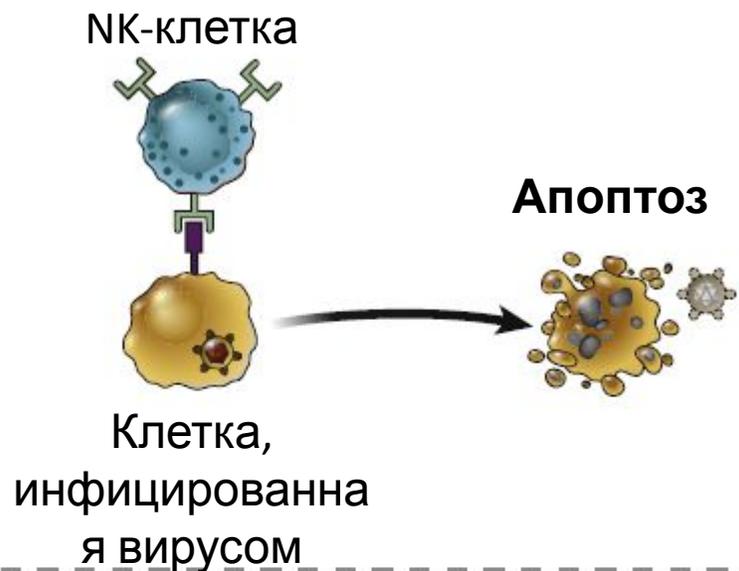


Система комплемента

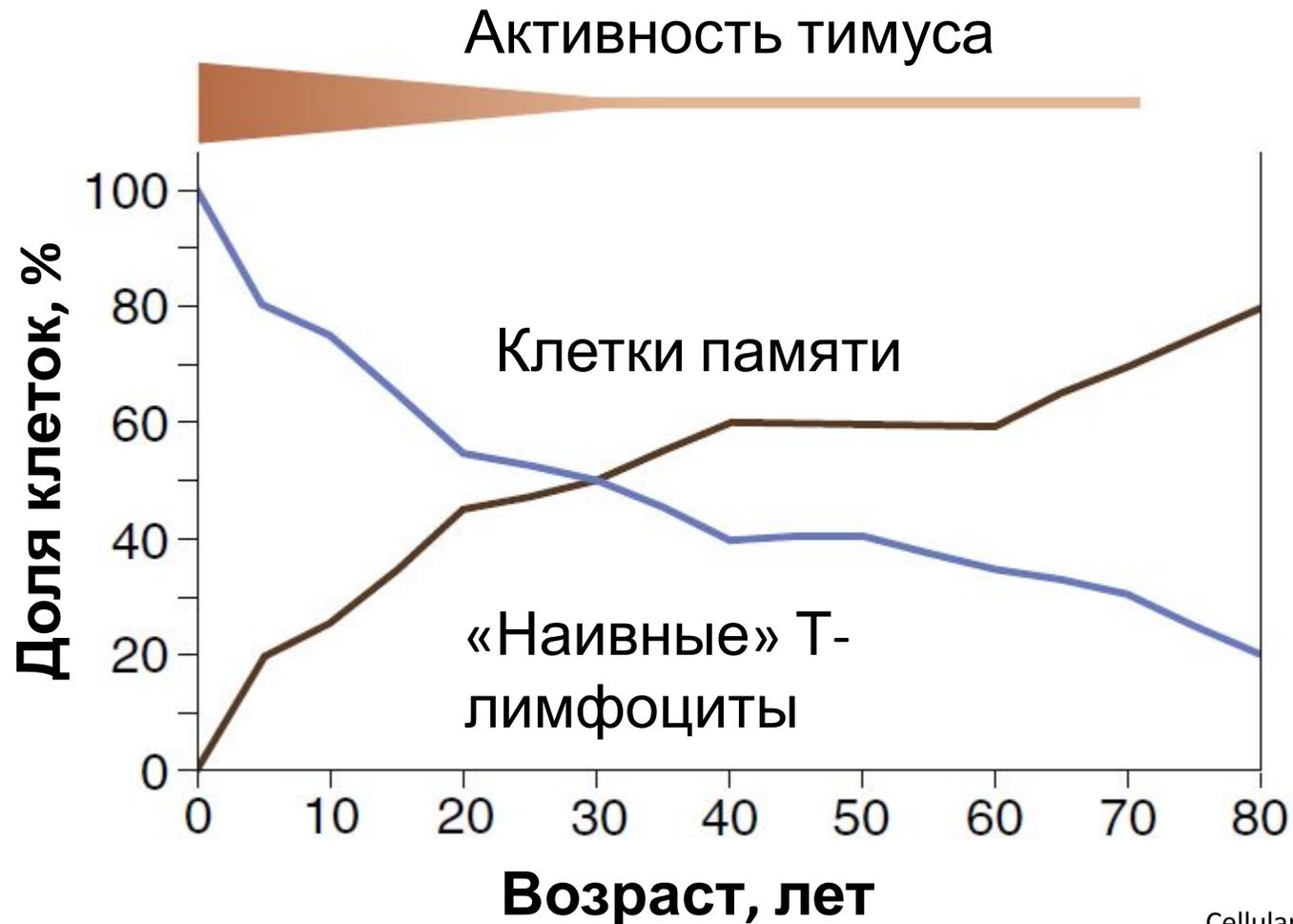


- Каскад протеолитических ферментов
- Три пути активации
- Альтернативный и лектиновый пути эволюционно более древние
- Классический путь функционально связывает систему комплемента с адаптивным иммунным ответом

НК-клетки

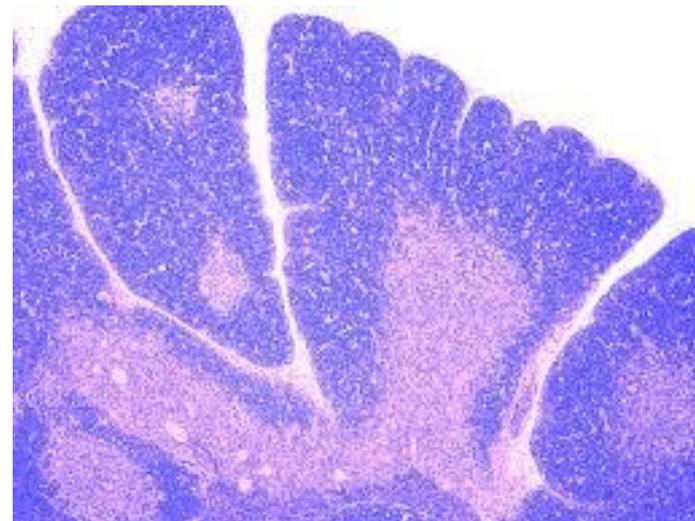
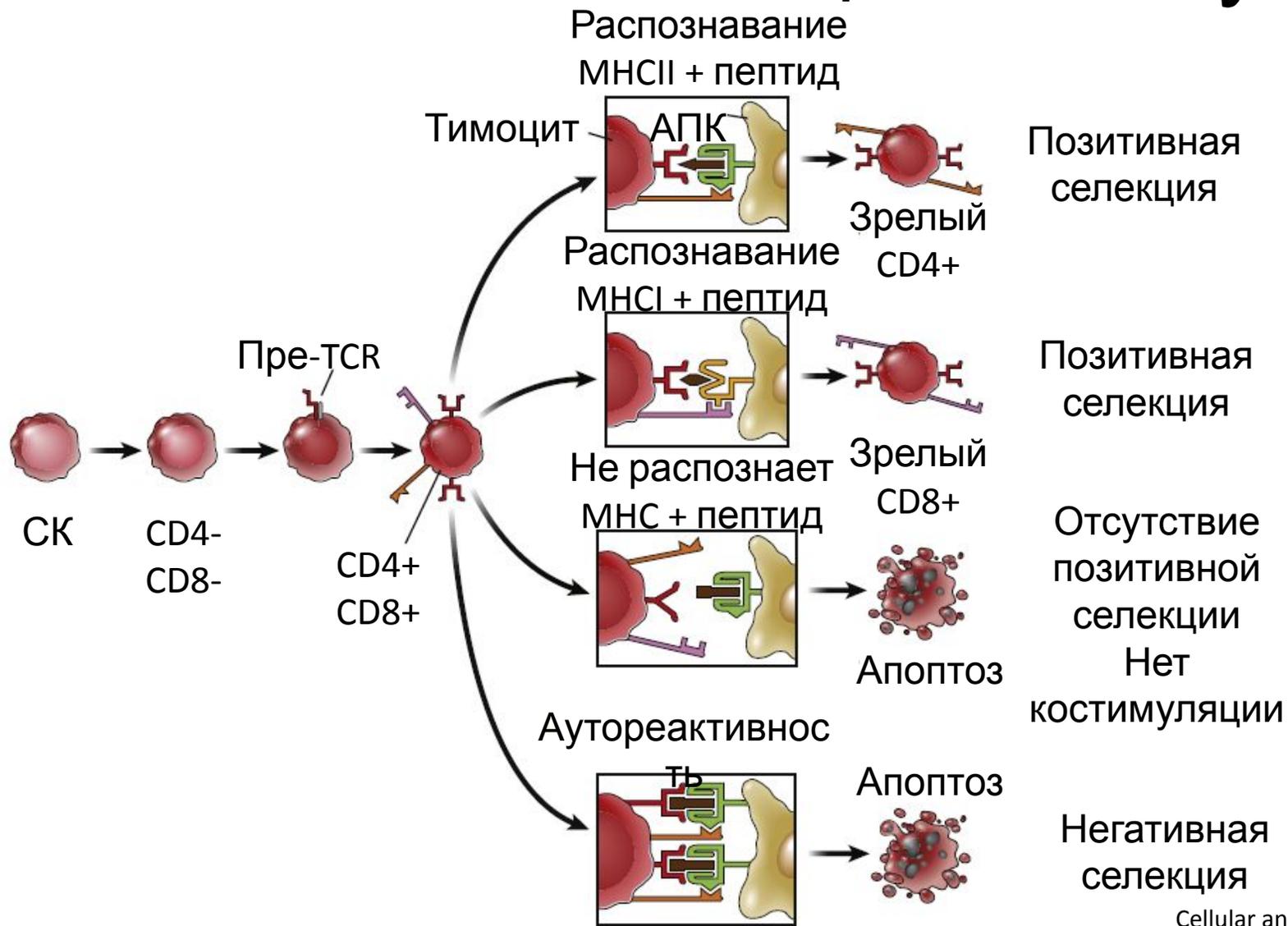


Динамика субпопуляций

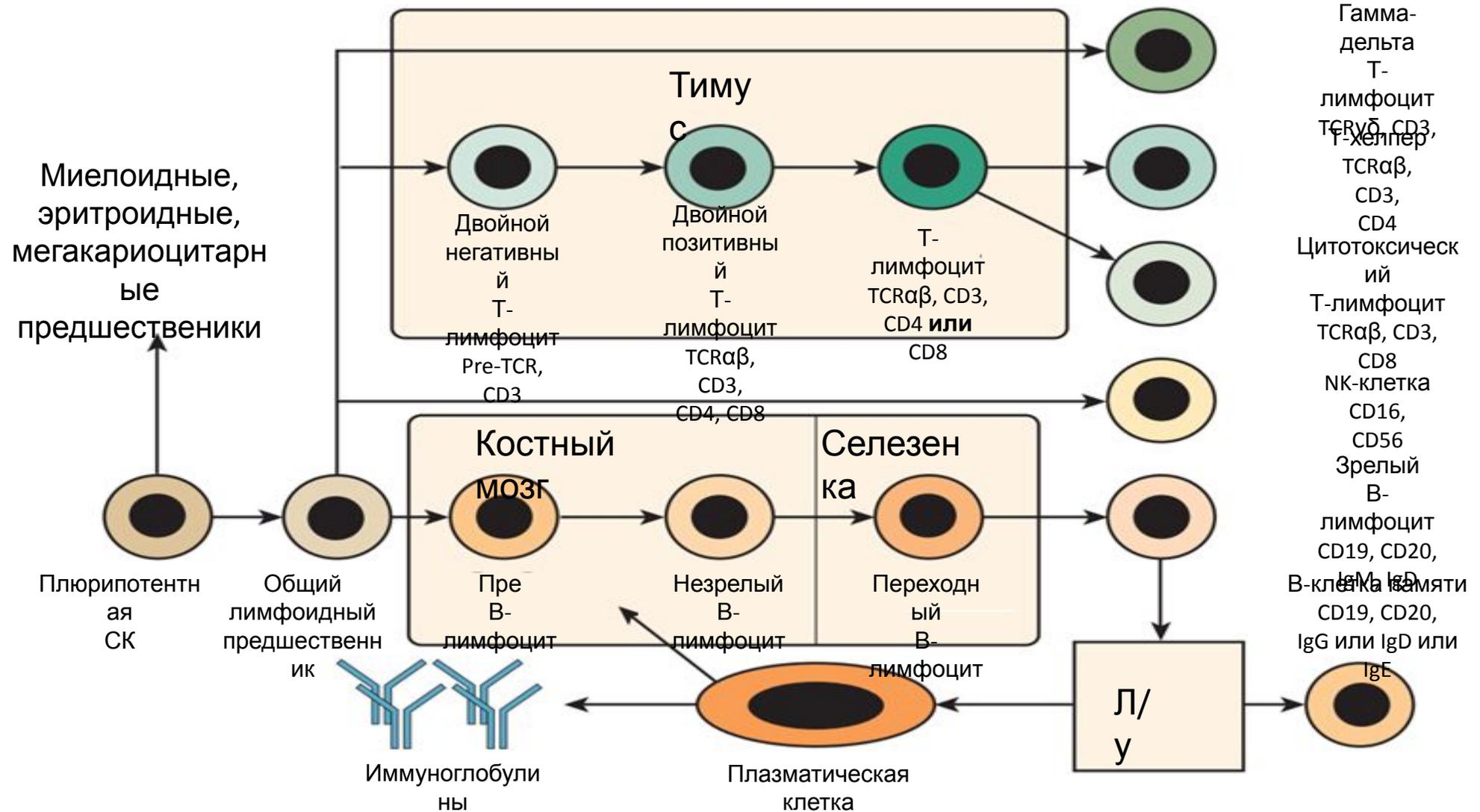


Орган	Число лимфоцитов
Селезенка	70×10^9
Лимфоузлы	190×10^9
Костный мозг	50×10^9
Кровь	10×10^9
Кожа	20×10^9
Кишечник	50×10^9
Печень	10×10^9
Легкие	30×10^9

Селекция в тимусе



Клеточный иммунитет



Эпидемиология врожденных иммунодефицитов

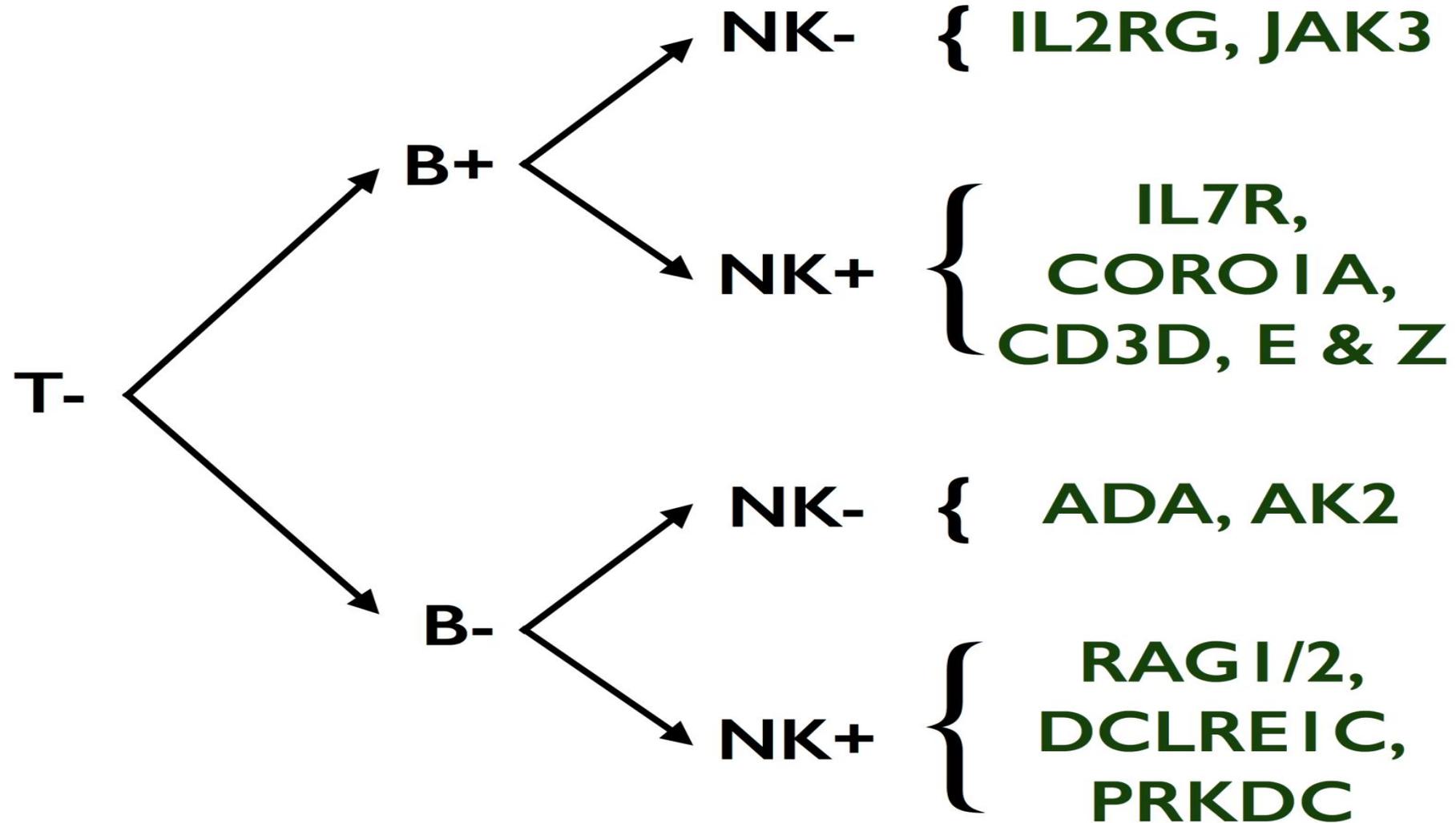


- Около 200 первичных иммунодефицитов с установленным генетическим дефектом, число постоянно растёт
- Ожидаемая частота ПИД составляет 86 на 100 000 (6 млн человек во всем мире)
- Только небольшая часть пациентов с наиболее тяжелыми формами ПИД зарегистрированы в регистрах
- Только у небольшого процента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

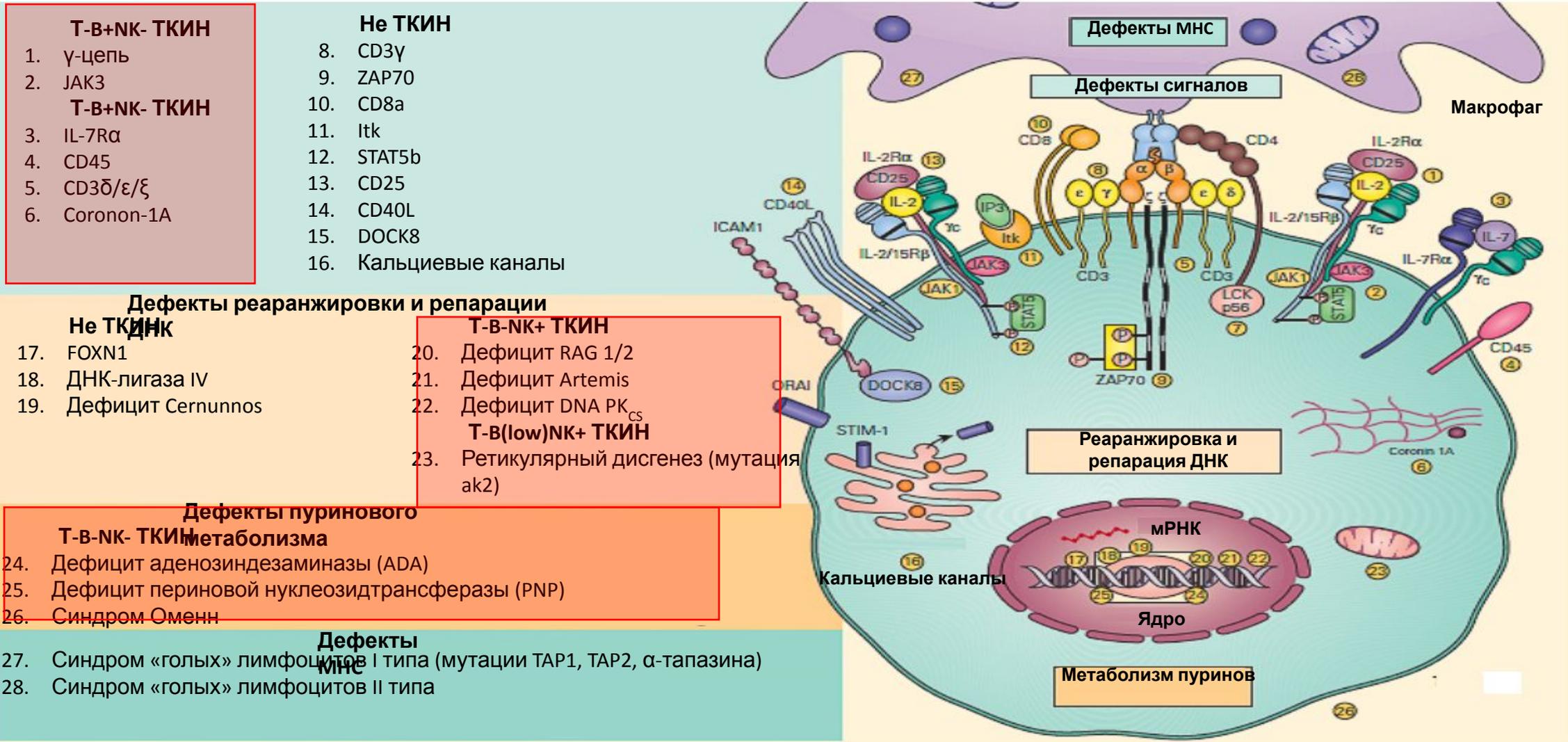
¹ J Clin Immunol. 2007;27:497-502.

² Clin Epidemiol. 2013; 5: 363-369.

Поражение клеточных популяций



Возможные механизмы развития первичных иммунодефицитов



- Т-В+НК- ТКИН**
1. γ -цепь
 2. JAK3
- Т-В+НК- ТКИН**
3. IL-7R α
 4. CD45
 5. CD3 $\delta/\epsilon/\xi$
 6. Coronin-1A

- Не ТКИН**
8. CD3 γ
 9. ZAP70
 10. CD8a
 11. Itk
 12. STAT5b
 13. CD25
 14. CD40L
 15. DOCK8
 16. Кальциевые каналы

- Дефекты реаранжировки и репарации**
- Не ТКИН**
17. FOXP1
 18. ДНК-лигаза IV
 19. Дефицит Cernunnos
- Т-В-НК+ ТКИН**
20. Дефицит RAG 1/2
 21. Дефицит Artemis
 22. Дефицит DNA PK_{CS}
- Т-В(low)НК+ ТКИН**
23. Ретикулярный дисгенез (мутация ak2)

- Дефекты пуринового метаболизма**
- Т-В-НК- ТКИН**
24. Дефицит аденозиндезаминазы (ADA)
 25. Дефицит периновой нуклеозидтрансферазы (PNP)
 26. Синдром Оменн

- Дефекты МНС**
27. Синдром «голых» лимфоцитов I типа (мутации TAP1, TAP2, α -тапазина)
 28. Синдром «голых» лимфоцитов II типа

Клинические проявления

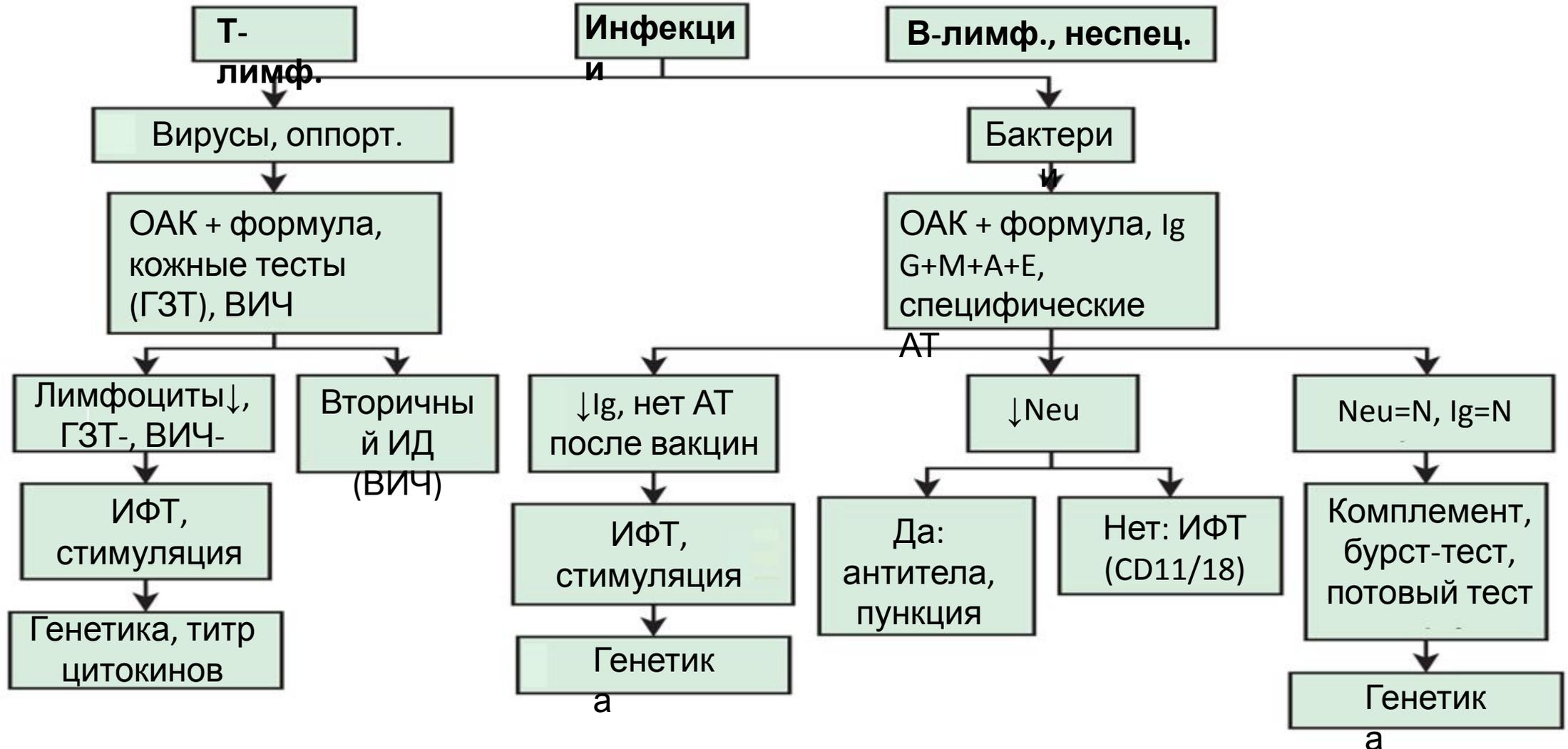


- Персистирующая диарея, синдром мальабсорбции
- Частые инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые, пневмоцистные) с поражением кожи, слизистых, ЖКТ, респираторного тракта
- Отставание в росте и физическом развитии
- Гипоплазия лимфоидной ткани
- Посттрансфузионная РТПХ
- Локализованный или генерализованный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