Педиатрия лекция 5

Тема Гемолитические анемии у детей.

Из болезней крови гемолитические анемии составляют 5%, а среди анемических состояний 11%.

Гемолитические анемии - группы разных болезней с точки зрения своей природы, но объединенных единым симптомом - гемолизом эритроцитов.

***Физиология эритроцита***. Эритроцит живет в среднем 120 дней, и за это время он проделывает путь по кровеносному руслу около 180 км, и 160 тыс. оксигенаций, то есть эритроцит несет колоссальную функциональную нагрузку, а значит характеризуется мощным метаболизмом.

Функциональная активность эритроцита определяется следующим факторами:

1. Сохранностью структуры эритроцита (“композиция эритроцита”)
2. Сохранностью формы эритроцита (двояковогнутый диск)
3. Сохранность процессов обеспечивающих метаболизм гемоглобина (является составной частью эритроцита).

Важнейшим показателем, фактором обеспечивающим активную функциональную полноценность является биохимическая активность, биохимические процессы - гликолиз, который обеспечивает синтез АТФ (макроэргов) который распадаясь обеспечивает энергией эритроцит.

Глутатионовый щит. Из структуры эритроцита выделен уникальный белок трипептид - глутатион. Именно он участвует во всех основных процессах жизнедеятельности эритроцита обеспечивая сохранность его структуры участвует в обеспечении нормального метаболизма гемоглобина.

Важнейшим компонентом обеспечивающим сохранность формы, структуры эритроцита является липопротеиды мембраны эритроцита. В определенной мере участвуют в процессах эндо и экзоцитоза.

Огромное значение в обеспечении полноценности мембран эритроцитов придается ее белковым структурам. Важную роль играет способность эритроцита к деформируемости, то есть способность не застревать при входе в микрокапилляры и при выходе из синусов селезенки. Деформируемость зависит от:

***Внутренних факторов***:

1. внутриэритроцитарная вязкость, которая обеспечивается оптимальной концентрацией гемоглобина который заполняет среднюю часть эритроцита
2. внутриэритроцитарное онкотическое давление, которое должно быть уравнено с онкотическим давлением плазмы крови. Если онкотическое давление снаружи выше, то элементы плазмы устремляется во внутрь эритроцита и он лопается. Внутриэритроцитарное онкотическое давление зависит от содержания в эритроците катионов калия и магния. В свою очередь оптимальное содержание калия и магния зависит от соответствующих механизмов транспорта - белков, а их содержание и активность зависит от состояния мембраны эритроцита. Состояние мембраны эритроцита определяется вязкоэластичными свойствами, которые определяются гармоничным соотношением в мембране фосфолипидов, белковых компонентов. То есть как бы все мембранные факторы завязаны друг на друге. Если нарушается какие-то элементы генетической программы эритроцита - контроль синтеза мембраны эритроцита, синтеза транспортных белков - то будет страдать композиция внутренних факторов и эритроцит будет погибать.

***Внешние факторы*** (факторы, которые находятся вне эритроцита):

1. онкотическое давление плазмы крови
2. транспортные белки, которые обеспечивают перенос гемоглобина
3. механизмы обеспечивающие метаболизм гемоглобина (преимущественно печеночные факторы)
4. иммунные факторы
5. витамины

Нарушения этих факторов встречаются, например, при ожоговой болезни.

1. К внешним факторам можно отнести паразитарные факторы (малярия)

Итак, сочетание внешних и внутренних факторов обеспечивает активность эритроцита.

***Рабочий вариант классификации гемолитических анемий у детей.***

***1 группа - наследственно-обусловленные анемии:***

1. Анемии связанные с нарушением структуры мембраны эритроцита: болезнь Минковского-Шоффара, пикноцитоз, овалоцитоз.
2. Анемии связанные с дефицитом или дефектом ферментных систем эритроцита: дефицит глюкозо-6-фосфатидегидрогеназы, пируваткиназы, глутатионзависимых ферментов.
3. Анемии связанные с нарушением структуры и синтеза гемоглобина: таласемия (малая и большая), гемоглобинозы (серповидноклеточная анемия), метгемоглобинемия.

***2 группа - приобретенные анемии:***

1. Иммунные: гемолитическая болезнь новорожденных, аутоиммунные гемолитические анемии
2. Неиммунные анемии: паразитарная, ожоговая.

***Наследственно обусловленные гемолитические анемии связанные с дефектом структуры мембраны эритроцита.***

Болезнь Минковского - Шоффара (наследственный микросфероцитоз). Тип наследования - аутосомно-доминантный, то есть если одни из родителей носитель значит у ребенка буде болезнь. Однако каждый четвертый случай ненаследуемый, по-видимому, в основе этого типа лежит некая мутация развившаяся под действием тератогенных факторов, возникает спонтанно). Главный признак этого заболевания - повышение содержания микросфероцитом, которая является предгемолитической. Выделен целый ряд факторов генетически обусловленных, которые приводят к ускорению жизни эритроцита:

1. эритроцит имеет дефект липидов мембраны, который приводит к некоторому сокращению мембраны, что обеспечивает нарушение его формы
2. аномальный транспортный белок, которые обеспечивается перенос калия и магния, а значит эритроцит страдает от неоптимального онкотического давления
3. нарушается формирование нормальных контрактильных фибрилл эритроцита
4. в силу непонятных причин оказывается что интенсивность метаболизма микросфероцита чрезвычайно велика (значительно выше чем у здорового)
5. доказано более высокое содержание в эритроците гемоглобина, (а он обеспечивает внутриэритроцитарную вязкость) то есть внутриэритроцитарная вязкость повышается.

Все это объясняет природу гемолиза, как следствие развитие гипоксии, гипербилирубинемии, анемии.

Заболевание протекает по типу чередования обострений и ремиссий. Обострение называется кризом. К кризу предрасполагают:

1. переохлаждение
2. перегревание
3. психическая травма
4. интеркурентные инфекции
5. вакцинация
6. обострение хронической инфекции

***Клинические проявления наследственного микросфероцитоза.***

Ухудшение общего состояния: слабость, головная боль, повышенная утомляемость при физической нагрузке, сердцебиение. Иногда боли в животе, жидкий стул. Но главные симптомы:

желтуха (лимонно-желтого цвета), спленомегалия, у части детей может быть увеличение печени. При объективном осмотре кроме желтухи, спленомегалии можно отметить приглушенность тонов, систолический шум, расширение границ относительной сердечной тупости.

Желтуха гемолитического генеза и в отличие от механической и паренхиматозной не характеризуется появлением обесцвеченного кала и мочи цвета пива.

Диагноз подтверждается лабораторными данными: в клиническом анализе крови: уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина, но содержание гемоглобина в эритроците не изменяется, поэтому цветной показатель или в норме или повышен, что отличает эту анемию от гемолитической.

Увеличение содержание микросфероцитов до 20-30%. Нередко для дифференциальной диагностики используется кривая Прайс-Джонса (кривая отражающая наличие эритроцитов различного диаметра) по которой идет сдвиг к микросфероцитам. В периферической крови появляются незрелые клетки эритроидного ряда, увеличивается количество ретикулоцитов до 50 промилле (в норме 12). Одной из характерных особенностей этой анемии является снижение осмотической минимальной резистентности, а максимальная резистентность остается нормальной.

Этой болезни все возрасты покорны: даже в периоде новорожденности. Первый симптомы, который должен вызвать подозрение у новорожденных детей это затянувшаяся во времени желтуха (кстати, при желтухе есть риск возникновения ядерной желтухи - поражение подкорковых ядер ЦНС). Чаще кризы развиваются в возрасте 3-5 лет, так как в этом возрасте становится больше провоцирующих факторов.

Дифференциальный диагноз анемии Минковского-Шоффара в периоде новорожденности:

1. гемолитическая болезнь новорожденных
2. врожденный гепатит
3. атрезия желчных ходов
4. внутриутробная инфекция (при внутриутробной инфекции чаще всего поражается печень)

В грудном возрасте:

1. вирусный гепатит
2. лейкоз
3. гемосидероз

ЛЕЧЕНИЕ

1. симптоматическое (витамины и т.п.)
2. при выраженной анемии - гемотрансфузии, переливание эритроцитарной массы
3. спленэктомия. Эта операция считается методом выбора, позволяющим резко оборвать в перспективе появление криза. Так как гемолиз развивается в связи с тем что эритроциты застревают в синусах селезенки.

ОВАЛОЦИТОЗ. При овалоцитозе в периферической крови выявляются эритроциты овальной формы. Это благоприятная форма болезни. Может быть три формы болезни:

1. без гемолиза
2. с компенсированным гемолизом (гемолиз есть, но клинические он не проявляется)
3. в 10-11% случаев овалоцитоз протекает по типу гемолитической анемии.

Тактика абсолютно такая же, как при микросфероцитозе: при тяжелой анемии - гемотрансфузия, спленэктомия.

***Наследственно-обусловленные анемии связанные с дефектом или дефицитом ферментных систем эритроцита***.

Главные представитель этой группы анемий - гемолитическая анемия, связанная с недостатком фермента - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Установлено что дефицит этого фермента отражается на синтезе АТФ, состояние тиолового щита, метаболизма, глутатиона. Тип наследования частично аутосомно-доминантный и частично сцепленный с полом. Заболевание также протекает по типу ремиссий и кризов. Причины кризов: значительное место придается химическим факторам и в частности лекарствам. Описаны кризы у больных принимавших нестероидные противовоспалительные средства, некоторые антибиотики, витаминные препараты, сульфаниламиды и др. Провоцирующим фактором может быть инфекция, переохлаждение.

Фавизм - вариант этой патологии, у нас встречается редко (в основном в юго-восточной Азии). Криз провоцируется приемом в пищу бобов.

Клинически заболевание может обнаруживаться в любом возрасте. У новорожденных высок риск развития ядерной желтухи. Течение имеет хронический характер. Во время криза желтуха, которая сочетается с обесцвеченным стулом, с выделением темной мочи. Общая симптоматика: сердцебиение, вялость, снижение аппетита.

Лабораторная диагностика:

1. снижение количества эритроцитов, гемоглобина
2. нормальный цветной показатель
3. высокий ретикулоцитоз (до 100 промилле)

Решающим методом диагностики является исследование активности Г6ФДГ в эритроците.

ЛЕЧЕНИЕ:

1. Убрать препарат который спровоцировал криз
2. Инфузионная терапия
3. Гемотрансфузия
4. Спленэктомия в данном случае не применяется

Группа анемий связанных с дефицитом ферментом обеспечивающих обмен глутатиона: глутатионпероксидаза, редуктаза, синтетаза. Описаны варианты недостатка одного или нескольких ферментом. Клиника см. выше. Факторы вызывающие криз:

1. Прием медикаментов
2. Физическая нагрузка
3. и др.

У части людей возникает спонтанный гемолиз. Существуют методы для определения активности этих ферментов. Лечение - гемотрансфузия, спленэктомия.

***Анемии обусловленные наследственным дефектом метаболизма гемоглобина***.

У человека выделено 7 вариантом гемоглобина. Гемоглобин состоит из 2-х параллельных пар альфа и бета цепей. В случае точечных мутаций смысл дефекта гемоглобина заключается в нарушении последовательности размещения аминокислотных остатков в бета-цепи.

В случае мутации в области регуляторных локусов будет более грубой нарушение: не синтезируется вообще какая-либо цепь или сокращается длина цепи.

Таким образом, в обоих случаях нарушается гармоничная структура гемоглобина, во втором случае возникает крайне тяжелый вариант - талласемия.

Гемоглобиноз возникает при точечных мутациях. Например: серповидноклеточная анемия (S-клеточная анемия) - наследственное заболевание. Кризы вызываются теми же факторами. Под влиянием этих факторов идет срыв компенсации и еще в большей степени усилвается внутриэритрцитарная вязкость обусловленная порочным гемоглобином (образует веретенообразные формы которые распирают клетки нарушая форму и этим самым создают ситуацию приводящую к гемолизу).

КЛИНИКА: клиника серповидно-клеточной анемии напоминает клинику любой другой гемолитической анемии: желтуха, гепатоспленомегалия, в связи с тем, что эритроцит изменяет форму он теряет способность застревать, поэтому возникает гематурия, параличи и парезы, рвота, понос, выраженные боли.

В клиническом анализе крови обнаруживают ретикулоцитоз до 200 промилле, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, иногда лихорадочные состояния. Часть детей проявляет жалобы вне криза на утомляемость, снижение аппетита.

Метгемоглобинемия. Среди причин выделяют идиопатические (развиваются под влиянием непонятных причин, но чаще считается что это связано со злоупотреблением в питании пищей богатой нитратами и нитритами. Нитриты и нитраты усугубляют переход метгемоглобина в гемоглобин и как следствие в крови увеличивается содержание метгемоглобина (более 1-2%), а метгемоглобин прочно связывает кислород и в тканях не диссоциирует что и вызывает гипоксию тканей. Наследственные формы метгемоглобинемия обусловленны недостатком восстанавливающих систем. При таких формах уже в периоде новорожденности наблюдается выраженный цианоз, сердечная и дыхательная недостаточность, гепатомегалия.

Лечение:

1. метиленовый синий с глюкозой (хромосмон)
2. витамин С длительно (во время криза и длительно во время ремиссии)
3. оксигенотерапия на высоте криза