

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

СЕВЕРО-КАВКАЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

А.Т. Чагарова

АНЕМИИ У ДЕТЕЙ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Учебно-методическое пособие для обучающихся по специальности
31.05.02 «Педиатрия» к разделу дисциплины «Факультетская педиатрия»

Черкесск 2024 г.

УДК 616.053-2:616.155.194
ББК 57.33:54.11,33
Ч 12

Рассмотрено на заседании кафедры Педиатрия
Протокол № 9 от 22.09.2023 г.
Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом СКГА
Протокол № 26 от 29.09.2023 г.

Рецензенты: Хубиев Ш.М. – кандидат медицинских наук, заместитель
директора Медицинского института СКГА.

Ч12 Чагарова, А.Т. Анемии у детей. Дифференциальная диагностика, тактика лечения: учебно-методическое пособие для обучающихся по специальности 31.05.02 «Педиатрия» к разделу дисциплины «Факультетская педиатрия» Медицинского института / А.Т. Чагарова.– Черкесск БИЦ – СКГА, 2024.–124 с.

В учебно-методическом пособии на современном уровне освещены вопросы этиологии, патогенеза, клиники анемии у детей. Изложены диагностические критерии анемий и современные подходы к медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями Российского общества гематологов.

В учебно-методическом пособии представлены контрольные темы, вопросы по темам, примеры тестовых заданий и ситуационных задач с эталонами ответов.

Предназначено для самостоятельной работы обучающихся по специальности 31.05.02 – «Педиатрия».

**УДК 616.053-2:616.155.194
ББК 57.33:54.11,33**

© Чагарова А.Т., 2024
© ФГБОУ ВО СКГА. 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Раздел 1. Анемии	7
1. Понятие анемии	7
2. Классификация анемий	8
Раздел 2. Анемии вследствие нарушенного кроветворения	10
2.1. Железодефицитная анемия	10
2.2. В ₁₂ -дефицитная анемия	30
2.3. Фолиево-дефицитная анемия	36
2.4. Анемия хронических заболеваний	40
2.5. Апластическая анемия	44
Раздел 3. Анемии вследствие усиленного кроворазрушения (гемолитические)	52
3.1. Понятие гемолитической анемии	52
3.2. Классификация анемий	55
3.3. Наследственные гемолитические анемии	58
3.3.1. Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)	58
3.3.2. Гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов	65
3.3.3. Талассемия	70
3.3.4. Серповидно-клеточная анемия	7
3.4. Приобретенные гемолитические анемии иммунного генеза	85
3.4.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия	85
3.4.2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)	89
3.5. Приобретенные неиммунные гемолитические анемии	93
3.5.1. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов (травматические гемолитические анемии)	93
3.5.2. Маршевая гемоглобинурия	94
3.5.3. Гемолитические анемии при патологии сердца и крупных сосудов	95
3.5.4. Гемолитические анемии при токсическом воздействии на эритроциты	96
3.5.5. Гемолитические анемии при дефиците витамина Е	97
Раздел 4. Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические)	97
Контрольные вопросы, тестовые задания	103
Ситуационные задачи	109
Эталоны ответов	113
Приложение 1. Препараты железа для парентерального введения	117
Приложение 2. Протокол применения АТГ у больных АА	120
Список литературы	121

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС – анемический синдром
АХЗ – анемии хронических заболеваний
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ЖДА – железодефицитная анемия
ЛДГ – лактат дегидрогеназы
ЛДЖ – латентный дефицит железа
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
ФДА – фолиево-дефицитная анемия
ЦП – цветовой показатель
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ОЦК – объем циркулирующей крови
RBC – эритроциты
RDW – распределение эритроцитов по размеру
MCV – средний объем эритроцитов
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
WBC - лейкоциты
HCT – гематокрит
PLT – тромбоциты
ОРЭ – осмотическая резистентность эритроцитов
ФНО – фактор некроза опухоли- α
ЭПО – эритропоэтин
РчЭПО – рекомбинатный человеческий эритропоэтин
ЭСП – эритропоэтинстимулирующие препараты
АЧТВ – частично активированное парциальное тромбопластиновое время
АТГ – антитимоцитарный глобулин
ИЛ – интерлейкины
СКБ – серповидно-клеточная болезнь
СКА – серповидно-клеточная анемия
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность-оценивает способность определенных лимфоцитов уничтожать клетки, для чего клетки мишени должны быть помечены антителами.

ВВЕДЕНИЕ

Анемии относятся к наиболее распространенной патологии в детском возрасте, является синдромом многих заболеваний и встречается в практике врачей всех специальностей первичного звена здравоохранения. Синдром анемии может иметь разный этиопатогенез, проявляться самостоятельно или быть признаком поражения органов и систем при различных заболеваниях. Это требует проведения своевременной дифференциальной диагностики болезни и выбора правильной тактики ведения и лечения больного ребенка.

По данным ВОЗ в мире у 600 млн. детей дошкольного и школьного возраста диагностируется анемия. Наиболее часто анемии у детей диагностируются при респираторных инфекциях, болезнях желудка и кишечника, печени и почек, при паразитарных инвазиях, отравлениях ядами, при кровопотерях различной этиологии. Анемии сопутствуют хроническим заболеваниям, лучевой болезни, онко - и иммунопатологии.

Анемии сопровождаются неблагоприятным влиянием на состояние здоровья ребенка. Выявление и лечение больных анемией на ранних стадиях может предотвратить развитие осложнений и улучшить прогноз болезни. Поэтому в клинической практике врача-педиатра заслуживают особого внимания знания и умения по этиологии, патогенезу и клинической картине анемических состояний у детей различных возрастных групп, использованию современных методов клинического, лабораторного, инструментального обследования и принципов диспансеризации и реабилитации больных при анемическом синдроме. Врачу любой специальности важно понимать механизмы формирования нормального состава периферической крови, т.к. клинический анализ крови входит в стандарт обследования больного на всех этапах оказания медицинской помощи.

Материал изложен в простой и доступной форме, ориентирован на студенческую аудиторию.

Цель учебного пособия дать представление учащимся об этиологии, патогенезе, классификации анемий, знания о клинико- лабораторных особенностях и тактике индивидуального подхода к лечению заболеваний, сопровождающихся развитием анемического синдрома и научить основам диагностики при различных видах анемий.

Задачи учебного пособия:

ознакомить с понятием анемии, уметь выделить основной синдром или комплекс симптомов;

- провести диагностический поиск различных анемий;
- научить дифференциальной диагностике гипохромных, нормохромных, гиперхромных анемий;
- научить оценивать лабораторные данные и сформулировать клинический диагноз;
- назначить лечение и профилактику заболевания.

Студент должен знать:

1. Нормальные показатели анализа крови.
2. Нормальные показатели миелограммы.
3. Классификацию анемий.
4. Причины развития анемий (острая постгеморрагическая, железодефицитная, витамин В₁₂-дефицитная, фолиеводефицитная, гемолитические, апластические, анемия хронических заболеваний).
5. Клинические симптомы при острой и хронической постгеморрагической анемии, при витамин В₁₂-дефицитной анемии, фолиеводефицитной, гемолитических, апластических анемиях и анемии хронических заболеваний.

Студент должен уметь:

1. Оценить симптомы при различных анемиях.
2. Интерпретировать клинические данные и результаты лабораторных и инструментальных исследований и установить вид анемии.
3. Диагностировать анемии.
4. Провести дифференциальный диагноз при анемиях.
5. Назначить лечение при различных анемиях.

Радел 1. АНЕМИИ

1.1. ПОНЯТИЕ АНЕМИИ

Анемией называется клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением содержания гемоглобина (Hb) в единице объема крови, в большинстве случаев сочетающееся с количественными, качественными и функциональными изменениями эритроцитов крови, степенью их зрелости, размеров, формы, окраски, структуры и биохимических свойств.

В результате этого нарушается транспорт кислорода и углекислого газа от легких к органам, тканям, клеткам организма и развивается гипоксическое поражение органов и систем. Нарушение функции эритроцитов выявляется при анемиях, развивающихся при заболеваниях системы крови и кроветворения, инфекционных и неинфекционных заболеваниях, интоксикациях и т. д. Развитие гипоксии тканей и последующие компенсаторные реакции со стороны различных органов и систем обуславливают формирование клинических проявлений анемии. Анемическая гипоксия отражается на состоянии центральной нервной системы и нервно-мышечного аппарата, что проявляется слабостью, головокружением, головными болями, шумом в ушах, обморочными состояниями, нарушением сна, ухудшением внимания и памяти, мышечной слабостью. Характерно поражение эпителиальных клеток кожи и ее придатков, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Отмечается сухость кожи, снижение ее эластичности и тургора, ломкость ногтей, выпадение волос; выявляются признаки афтозного стоматита, хейлита, глоссита, гастрита, тахикардия, одышка при физической нагрузке.

Выявление комбинации симптомов анемической гипоксии, имеющих единый патофизиологический механизм возникновения и общие клинико-лабораторные симптомы, подтверждает факт наличия анемического синдрома и является основанием для поиска причин развития анемии и установления нозологического диагноза.

По определению ВОЗ, анемией считается снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л. и диагностируется по следующим критериям:

- у детей до 5 лет, если Hb менее 110 г/л;
- у детей старше 5 лет Hb менее 120 г/л;
- у подростков девочек Hb менее 120 г/л и мальчиков Hb менее 130 г/л.

RBC-менее объективный показатель анемии чем Hb, т.к. не всегда коррелирует со степенью снижения Hb. В общей практике основным критерием анемии и степени тяжести является показатель гемоглобина.

ПРИЧИНАМИ гемолиза эритроцитов могут быть: механическое повреждение эритроцитов (искусственные клапаны сердца, травма), термическое повреждение, микроангиопатии, гиперспленизм, ауто- и изоиммунные анемии, отравления грибами, болезнь Вильсона (повышается уровень меди в крови), инфекционные заболевания, нарушение структуры мембраны эритроцитов, гемоглобина, ферментопатии.

1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

Общепринятой классификации анемий не существует, существует несколько вариантов классификаций анемий, которые базируются на принципах, лежащих в их основе. Однако наиболее важной для врача является патогенетическая классификация, которая дает ключ к лечению заболевания.

В соответствии с этим подходом все типы анемий классифицируются следующим образом:

I. Анемии вследствие нарушения кроветворения	
А. Анемии при функциональных нарушениях костномозгового кроветворения	
ЖДА	В ₁₂ -дефицитная анемия
Анемия хронических заболеваний	Фолиево-дефицитная анемия
Б. Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью: гипо- и апластические анемии	
Врожденные (апластическая анемия Фанкони)	Приобретенные гипо- и апластические анемии (при инфекционных, вирусных, эндокринных заболеваниях, злокачественных опухолях, лучевой болезни, лечении цитостатическими препаратами)
II. Анемии вследствие усиленного кроверазрушения (гемолитические)	
А. Наследственно обусловленные	
Анемии, связанные с врожденными дефектами мембраны эритроцитов (наследственный сфероцитоз).	Анемии, связанные с врожденными дефектами энзимных систем эритроцитов (Талассемия, серповидноклеточная анемия)
Анемии, связанные с аномалией гемоглобина эритроцитов (гемоглобинпатии или гемоглобинозы) (ГА, при ферментных аномалиях эритроцитов, вызванные лекарственными, химическими, растительными веществами)	
Б. Приобретенные	
Иммунные формы (аутоиммунная ГА, анемия при резус-конflikте)	Неиммунные формы (анемии под влиянием гемолитических ядов)
III. Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические)	
Острые постгеморрагические анемии	Хронические постгеморрагические анемии (ЖДА)

По степени тяжести различают анемии:

1. умеренной степени тяжести (гемоглобин до 90 г/л и эритроциты до $3 \times 10^{12}/л$);
2. средней степени тяжести (гемоглобин от 70 до 90 г/л и эритроциты от 2 до $2,9 \times 10^{12}/л$);
3. тяжелой степени тяжести (гемоглобин менее 70 г/л, эритроциты менее $1,9 \times 10^{12}/л$).

В соответствии со степенью насыщения эритроцитов гемоглобином, которое отражает цветовой показатель (ЦП), все анемии делятся на:

1. **Нормохромные** с ЦП 0,85-1,05;
2. **Гипохромные** - ЦП менее 0,85;
3. **Гиперхромные** - ЦП более 1,05.

К гипохромным относятся: анемия вследствие хронической кровопотери, ЖДА, сидеробластная и гемоглобинопатии. Умеренно гипохромной является наследственный сфероцитоз – анемия, связанная с дефектами эритроцитарной мембраны.

Гиперхромные анемии включают все B_{12} (фолиево)-дефицитные и фолиево-дефицитные анемии.

К числу нормохромных анемий принадлежат: острая постгеморрагическая анемия, гипо-(апластические) анемии и большая часть гемолитических анемий.

По размеру эритроцитов, а именно СОК (средний объем клетки) или СД (средний диаметр эритроцита) с учетом эритроцитарных индексов все анемии подразделяются на следующие формы:

1. **Нормоцитарными-** МСV, МСН, МСНС-в референсных значениях, чаще возникают при кровотечениях, гемолизе и снижении продукции эритроцитов:при эндокринопатологиях, некоторые гемолитические анемии, гемаглобинопатии.

2. **Микроцитарные** МСV, МСН, МСНС-снижены, к ним относятся: железодефицитная анемия, малая и большая β -талассемия, отравление свинцом, анемии при хронических заболеваниях.

3. **Макроцитарные-** МСV, МСН- повышены, МСНС- в референсных значениях или незначительно снижена, часто сопровождаются мегалобластозом костного мозга, поэтому и классифицируются по наличию или отсутствию мегалобластоза:

А) Макроцитарные **мегалобластные** анемии- это группа заболеваний, развивающихся вследствие недостатка витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты, анемии вследствие приема лекарственных препаратов и характеризующихся мегалобластическим эритропоэзом.

Мегалобластные анемии возникают в результате дефектного синтеза ДНК. Синтез РНК продолжается, что приводит к образованию клеток с увеличенной массой и степенью зрелости цитоплазмы. Цитоплазма опережает в своем развитии ядро, что приводит к появлению в костном мозге мегалобластов-своеобразных больших клеток красного ряда с необычным расположением хроматина в ядре, асинхронной дифференцировкой ядра и цитоплазмы (в норме мегалобласты встречаются только у плода). Нарушение нормального созревания клеток ведет к их повышенной интрамедуллярной гибели (неэффективный эритропоэз) и результате- к неяркой гипербилирубинемии и гиперурикемии. В связи с тем, что поражаются все линии миелоидного ростка кроветворения, наряду с анемией возможны лейкопения и тромбоцитопения. Из-за дефектной продукции эритроцитов характерна ретикулоцитопения.

К наиболее частым причинам мегалобластных состояний относятся дефицит или нарушенная утилизация витамина B_{12} и фолиевой кислоты (95%); воздействие препаратов (обычно противоопухолевых или иммунодепрессивных), угнетающих синтез ДНК.

Б) Макроцитарные немегалобластные анемии могут быть ретикулоцитозе, вследствие гемолитической анемии, гипотерозе.

Важно отметить, что поскольку объем клетки прямо пропорционален содержанию в ней гемоглобина, то, как правило:

- нормоцитарные анемии являются нормохромными;
- микроцитарные – гипохромными;
- макроцитарные – гиперхромными.

По состоянию регенераторной активности костного мозга, которая может быть определена по числу ретикулоцитов в периферической крови, выделяют анемии:

1. регенераторные (ретикулоциты в периферической крови 0,1-1,0%);
2. гиперрегенераторные (ретикулоциты в периферической крови более 1 %);
3. гипорегенераторные (ретикулоциты в периферической крови менее 0,1%);
4. арегенераторные, с отсутствием эритропоэза в костном мозге.

В первом и втором случаях число ретикулоцитов в периферической крови и костном мозге превышает норму в разной степени.

Во втором и третьем случаях количество ретикулоцитов снижены или же практически отсутствуют. К регенераторным анемиям относятся анемии после кровопотери и все гемолитические анемии вне криза.

К гипо- и арегенераторным: гипо-апластические формы, сидеробластная анемия, В₁₂(фолиево)-дефицитные и ЖДА.

Раздел 2. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЗОВАНИЯ

Анемии вследствие нарушенного кровообразования могут выявляться при нарушении эритропоэза в связи с недостатком факторов эритропоэза (анемии, связанные с дефицитом в организм железа, Си, Со, Zn, Mn, фолиевой кислоты, витаминов В₁₂, В₆, В₂, белков; нарушением нейрогуморальной регуляции эритропоэза (недостаточная продукция эритропоэтина или его инактивация ингибиторами); неблагоприятным действием на костный мозг микробов, химических и лекарственных средств, ионизирующей радиации; метастазами злокачественных опухолей в костный мозг (метапластические).

2.1. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия (ЖДА) - это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развивается гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях.

Эпидемиология

ЖДА является одним из самых распространенных заболеваний в мире и стоит на первом месте по частоте встречаемости у женщин детородного возраста. Известно, что ЖДА составляют 90% всех анемий в детском возрасте и 80% от всех анемий у взрослых.

В детской популяции распространенность дефицита железа составляет 12-17% у детей до 12-15 лет, 60-70% у детей раннего возраста.

Латентный дефицит железа регистрируется у каждого 2-го ребенка до 3-х лет жизни. Первый пик заболеваемости приходится на детей первых 2-х лет жизни, второй возрастной пик приходится на подростковый период.

Возникновению ЖДА, как правило, предшествует развитие **латентного дефицита железа (ЛДЖ)**, который рассматривается как приобретенное функциональное состояние и характеризуется латентным (скрытым) дефицитом железа, снижением запасов железа в организме и недостаточным его содержанием в тканях (сидеропения, гипосидероз), отсутствием анемии.

Этиология, патогенез

Причины развития ЖДС у детей разнообразны. Среди основных причин выделяют:

- алиментарный ДЖ вследствие несбалансированного питания;
- ДЖ при рождении;
- потери железа, превышающие физиологические;
- сниженная абсорбция микроэлемента;
- повышенная потребность организма в железе в связи с быстрыми темпами роста ребенка.

Значимость каждой из перечисленных причин ЖДС меняется в зависимости от возрастного периода.

С учетом возможных факторов риска и основных патогенетических механизмов причинами развития ЖДС у детей и подростков являются три состояния, приведенные ниже.

1. Антенатальные причины:

– нарушение маточно-плацентарного кровообращения, плацентарная недостаточность (токсикозы, угроза прерывания и перенашивания беременности, гипоксический синдром, острые инфекционные и соматические заболевания или их обострение):

- фетоматеринские и фетоплацентарные кровотечения;
- синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности;
- внутриутробная мелена;
- недоношенность, многоплодие;
- глубокий и длительный дефицит железа в организме беременной.

2. Интранатальные причины:

- фетоплацентарная трансфузия;
- преждевременная или поздняя перевязка пуповины;
- интранатальные кровотечения из-за травматических акушерских пособий или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины.

3. Постнатальные причины:

– дефицит железа при рождении ребенка;
– алиментарный дефицит железа вследствие несбалансированного питания: недостаточное поступление железа с пищей (отсутствие грудного вскармливания, использование в питании детей раннего возраста частично адаптированных и неадаптированных молочных смесей, небогатых железом каш; позднее введение прикорма, ранее искусственное вскармливание, вскармливание коровьим или козьим молоком, вегетарианский рацион);

– повышенные потребности организма в железе вследствие бурного роста ребенка (недоношенные, дети с большой массой тела при рождении, в сочетании с интенсивными физическими нагрузками и т.д.);

– увеличенные потери железа как следствие хронических кровотечений (носовые, почечные, микрокровоотечения из кишечника, обусловленные ранним введением кефира и цельного коровьего молока в рацион детей, язвенные кровотечения, полипы толстой кишки, неспецифический язвенный колит, ангиоматоз кишечника, дивертикул Меккеля и т.д.);

– нарушения всасывания железа вследствие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижение абсорбции (наследственные и приобретенные синдромы мальабсорбции, хронические заболевания кишечника, глистные инвазии);

– инфекционно-воспалительные заболевания, которые сопровождаются торможением включения железа в гем, снижением выработки транспортного белка трансферина, повышением утилизации железа в систему цитохромов и макрофагов, депрессией эритроидного ростка костного мозга (вирусемия, токсемия, бактериемия), что приводит к перераспределению железа и вскрывает латентный дефицит железа;

– нарушение обмена железа на фоне эндокринной патологии и гормональных изменений (пре- и пубертатный гормональный дисбаланс, гипотериоз, дисфункция яичников).

– наследственные дефекты транспорта железа.

Метаболизм железа. Железо является основным микроэлементом организма, как по своей значимости и роли для живых существ, так и по своему распределению между органическим и неорганическим миром.

Потребность взрослого человека в железе составляет в среднем 12-15 мг в день. В норме в организме здорового взрослого человека содержится 4-5 граммов железа. Большая часть этого железа связана с различными белками:

– в виде гема;

– в виде белков запаса (ферритина и гемосидерина); в составе транспортного белка сыворотки-трансферина;

– в составе серосодержащих белков-ферментов (ксантиноксидазы, НАД-Н-дегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы).

Железо, содержащееся у человека, принято делить на гемовое (включает гем в свою структуру) и негемовое (большая часть этого железа связана с различными белками и органическими веществами).

Распределение железа в организме:

1) 70% общего количества железа в организме- гемовое, входит в состав гемопротеинов. Это соединения, в которых железо связано с порфирином, транспортируют кислород, непосредственный участник тканевого дыхания, основной представитель этой группы: НЬ (58% железа), миоглобин (8% железа), цитохромы, пероксидазы, каталазы (4% железа);

2) группа негемовых ферментов (ксантинооксидаза, никотинамидадениндинуклеотид-дегидрогеназа, аконитаза), которые локализуются в основном в митохондриях, играют важную роль в процессе окислительного фосфорилирования и транспорте электронов. Они содержат мало металла и не влияют на общий баланс железа, однако их синтез зависит от обеспечения тканей железом.

3) транспортная форма железа:

– трансферрин – белок, переносящий 3-х валентное железо к эритроцитам костного мозга или в места депонирования, основное место синтеза трансферрина – клетки печени;

– лактоферрин – железосодержащий белок женского молока, способствует высокой степени абсорбции. Всасываемость железа из материнского молока составляет 48,8% (благодаря лактоферрину), из коровьего – только 19,5%.

4) депонированное, резервное железо может находиться в двух формах – ферритин (70%) и гемосидерин (30%).

Формирование запасов железа у новорождённого происходит в последний триместр беременности. Запасы железа при рождении составляют 250-300 мг.

Ежедневная физиологическая потребность детского организма в железе 0,5-1,2 мг/сут (всасывается только 10% алиментарного железа), у взрослого – 1,5-2 мг/сут.

Всасывание железа – сложный процесс, в котором участвует ряд факторов. Продукты питания растительного и животного происхождения содержат железо как в форме гема, так и в виде ионов двухвалентного (Fe^{2+}) и трехвалентного железа (Fe^{3+}). Установлено, что роль желудочной секреции во всасывании железа ограничена. Количество железа, которое может всосаться при нормальной секреции и ахилии, оказывается достаточным, чтобы покрыть нормальные расходы железа. При повышенных расходах железа и его дефиците в организме всасывание увеличивается при нормальной желудочной секреции.

Всасывание железа преимущественно происходит в двенадцатиперстной кишке, хотя небольшое количество может всосаться в тонкой кишке и даже в верхних отделах толстого кишечника. В сутки всасывается 1-1,5 мг железа. После всасывания железо связывается с белком – трансферрином, который переносит его к костному мозгу, где оно проникает в эритрокариоциты, а трансферин возвращается в плазму. Железо попадает в митохондрии, где происходит синтез гема.

Экскреция железа из организма с мочой и калом незначительна-0,7 мг в сутки. Железо является уникальным элементом, используемым многократно для синтеза новых эритроцитов после разрушения старых. У здоровых мужчин и не менструирующих женщин за сутки теряется не более 1 мг железа.

Снижение содержания железа в крови, костном мозге и депо ведет к нарушению синтеза гемоглобина и образования эритроцитов, к гипоксическим изменениям в тканях и органах, снижению активности железосодержащих тканевых дыхательных ферментов, что и лежит в основе патогенеза. В результате снижения активности цитохромоксидазы возникают трофические расстройства кожи и ее придатков, слизистых оболочек, вкусовых и обонятельных нервных окончаний.

Нутриенты, усиливающие всасывание железа: аскорбиновая, янтарная, пировиноградные кислоты.

Нутриенты, тормозящие всасывание железа: кальций, оксалаты, фосфаты, фетаты, танин.

Классификация

В соответствии с преобладающим механизмом развития ЖД, выделяют анемии, связанные с кровопотерей, нарушением всасывания, повышенной потребностью в железе и особенностью диеты (табл.1).

Таблица 1 – **Классификация ЖДА по механизму развития**

<p>Вследствие кровопотери: -желудочно-кишечная; -при менструациях и родах; -легочная (гемосидероз); -через мочеполовой тракт (заболевания почек, гемоглобинурия);</p>
<p>Вследствие нарушения всасывания железа: -резекция желудка и кишечника; -недостаточность поджелудочной железы; -глютеновая энтеропатия; -болезнь Крона</p>
<p>Вследствие повышения потребности в железе: -быстрый рост (недоношенные новорожденные дети, подростки); -беременность и лактация</p>
<p>Вследствие недостаточного поступления с пищей: -вегетарианская или веганская диета</p>

По степени тяжести выделяют:

- 1) I – легкая степень ЖДА: гемоглобин от 90 до 110 г/л;
- 2) II – средняя степень ЖДА: гемоглобин от 70 до 89 г/л;
- 3) III – тяжелая степень ЖДА: гемоглобин менее 70 г/л.

По стадиям ЖДС выделяют:

– **прелатентный дефицит железа** (истощение тканевых запасов железа. Уровень транспортного фонда железа и гемоглобина в пределах возрастной нормы, клинических проявления практически нет);

– **латентный дефицит железа** (характеризуется дефицитом железа и уменьшением транспортного его фонда, без снижения гемоглобина и развития анемии. Клинически проявляется сидеропеническим синдромом);

– **манифестный дефицит** (анемический и сидеропенические синдромы).

Клинические проявления

Клиническая картина зависит от степени и стадии дефицита железа. Основными клиническими проявлениями ЖДА являются *сидеропенический и гипоксический (анемический) синдромы*.

Сидеропенический синдром характеризуется поражением эпителия любой локализации, в том числе кожи и ее дериватов. Обусловлен снижением активности железосодержащих ферментов.

1) Эпителиальный симптом:

– изменения кожи (пигментации кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в углу рта);

– изменение ногтей (ломкость, мягкость, вогнутость);

– изменение волос (выпадение, сухость и ломкость, преждевременная седина);

– сухость кожи с множественными микротрещинами (особенно кистей рук, передней поверхности голеней);

– затруднение при глотании сухой и твердой пищи в связи с атрофией слизистой пищевода (сидеропеническая дисфагия), синдром Россолимо-Бехтерева;

– поражение зубов (кариес);

– голубоватый оттенок склер;

– жжение и боль в языке, возникающие спонтанно или после еды, сглаженность сосочков языка (сидеропенический глоссит);

2) Изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона) и извращения вкуса, железа в виде желания есть мел, известь, уголь, глину, землю, лед, сырое мясо;

3) Мышечная гипотония-ночное и дневное недержание мочи, императивные позывы при кашле, смехе;

4) Мышечные боли-вследствие дефицита миоглобина;

5) Астено-вегетативный симптом – замедление темпов выработки условных рефлексов, снижение концентрации внимания, ухудшения памяти, задержка интеллектуального развития, эмоциональная неустойчивость, утомляемость, головные боли.

Анемический синдром обусловлен развитием анемической гипоксии. Основные проявления анемического синдрома включают:

1) слабость, головокружение, головную боль;

2) плохую переносимость физических нагрузок;

3) снижение аппетита;

4) снижение работоспособности, внимания, обучаемости;

5) бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек;

б) тахикардию, систолический шум.

У больных с железодефицитной анемией выявляются признаки иммунной недостаточности, что обуславливает высокую заболеваемость детей. У них диагностируются частые ОРВИ и кишечные инфекции, высокая частота хронических очагов инфекций. Дистрофические изменения кожи и слизистых оболочек обуславливают снижение их барьерной функции, снижение продукции секреторного IgA, сопровождающиеся недостаточностью местного иммунитета дыхательных путей и облегчением внедрения бактерий, вирусов, грибов и других патогенных возбудителей.

У детей с ЖДА, особенно подросткового возраста, могут выявляться дисфункция щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, половых желез, что усугубляет течение железодефицитной анемии.

Нарушение функции щитовидной железы сопровождается повышением уровня тироксина в крови, проявляющееся гипертиреозом с симптомами тахикардии, гипергидроза, тремора, повышения эмоциональной возбудимости, увеличением щитовидной железы.

Симптомы дисфункции надпочечников проявляются гиперкортицизмом и увеличением содержания кортизола и 17-оксикортикостероидов, которые могут сопровождаться атипичным ожирением с отложением жировой клетчатки в области лица, шеи, туловища и гипотрофией мышц, конечностей и багрово-цианотичными полосами растяжения на коже живота, ягодиц, бедер. Для больных характерна склонность к артериальной гипертензии и признаки миокардиодистрофии.

У детей подросткового возраста может отмечаться задержка полового развития, что проявляется отсутствием или недоразвитием вторичных половых признаков в 13–14 лет, отсутствием менструаций у девочек в 15–16 лет.

Могут так же выявляться задержка процессов окостенения и отставание костного возраста от календарного на 2–3 года, астенический и инфантильный морфологический тип, половой инфантилизм, первичная или вторичная аменорея, альгоменорея, ювенильные кровотечения у девочек. Больные жалуются на боли в костях, носовые кровотечения, могут определяться признаки остеопатии, нарушение метаболизма костной ткани, снижение ее плотности и прочности, дизурия. Отмечается снижение показателей эстрадиола и гонадотропинов в крови, ацикличность суточного ритма секреции гонадотропных гормонов.

Диагностика

Алгоритм диагностики ЖДА включает в себя:

- 1. Выявление факторов риска, анамнез;**
- 2. Клинические проявления.** Несмотря на четко очерченную клиническую картину ЖДА, указанные синдромы обладают низкой диагностической ценностью, поэтому решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования.

3. Лабораторные исследования.

3.1. ОАК выполненный «ручным» методом

1) снижение уровня концентрации гемоглобина (НЬ) –главный критерий ЖДА.

Возраст	Нормальные пределы колебаний г/л	Анемия г/л
0-14 дней	145	Менее 145
15-28 дней	120	Менее 120
1 мес-5 лет	110	Менее 110
6-11 лет	115	Менее 115
Пубертатный возраст:		
- мальчики	130	Менее 130
- девочки	120	Менее 120

2) небольшое снижение количества эритроцитов в зависимости от возраста ребенка.

Возраст	Нормальные пределы колебаний	Анемия
15 день	$5,4 \times 10^{12}/л$	Количество эритроцитов снижается в 20% случаев при ЖДА
6 месяцев	$4,0-4,5 \times 10^{12}/л$	
1 год	$4,0-5,0 \times 10^{12}/л$	
5 лет и старше	$4,0-4,5 \times 10^{12}/л$	

3) снижение ЦП (менее 0,85);

4) увеличение СОЭ (более 10-12 мм/ч);

5) сниженное или нормальное количество ретикулоцитов в периферической крови (в норме 1-2%). Ретикулоцитоз обычно характерен для острых форм анемии.

ЖДА –это микроцитарная, гипохромная, нормо- или (реже) гипорегенераторная анемия.

3.2.В общем анализе крови, выполненном на автоматическом гематологическом анализаторе, дополнительно определяется изменение ряда эритроцитных индексов.

Показателями, отражающими гипохромно-микроцитарный характер анемии являются:

а) средний объем эритроцита (mean corpuscular volume – **MCV**) –фл (фемтолитры)

Показатели	Нормальные колебания	ЖДА
MCV–фл		
-период новорожденности	102-119 фл	Менее119
- 6 мес.	82-100фл	Менее 82
- 1 год	81-95 фл	Менее 81
- после 3-х лет	80-95 фл	Менее80

б) среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin - **MCH**)- пг (пикограмм)

показатели	Нормальные колебания	ЖДА
МСН –пг	27-31 пк	Менее 27пг

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) и цветовой показатель (ЦП) можно вычислить по формулам:

$$\text{МСН} = \text{Нб (г/л)} : \text{Эр (эритроциты) (10}^{12}/\text{л)} \quad \text{ЦП} = \text{МСН} \times 0,03;$$

$$\text{ЦП} = (\text{Нб} : \text{Эр}) \times 0,03$$

в) средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – **МСНС**)

показатели	Нормальные колебания	ЖДА
МСНС –г/л	32-36 г/л	Менее 32 г/л

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС) определяется по формуле:

$$\text{МСНС} = (\text{Нб (гемоглобин)} : \text{Ht(гематокрит)}) \times 10$$

При железодефицитной анемии продукция эритроцитов страдает меньше, чем синтез гемоглобина и их количество при легкой степени анемии может оставаться нормальным. По той же причине отмечается снижение ЦП (ниже 0,8), МСН (менее 27 пг) и МСНС (менее 32 г/л).

г) Показатель индекса анизоцитоза **RDW** (red blood cell distribution width) –распределение эритроцитов по объему.

Показатели	Нормальные колебания	ЖДА
RDW-%	11,5-14,5%	Гомогенные (без анизоцитоза)-до 14,5%; Гетерогенные (с анизоцитозом)- ↑ 14,5%

3.3.В биохимическом анализе крови ориентируются на показатели, характеризующие состояние транспортного фонда железа:

Показатели:	Нормальные пределы	ЖДА
Сывороточное железо (СЖ) -отражает негемовое железо в сыворотке, мкмоль/л -новорожденные: -старше месяца.	5,0-19,3 10,6-33,6	Менее 5,0 Менее 10,6
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)-характеризует общее количество железа, которое может связаться в плазме с трансферрина	40,6-62,5 мкмоль/л	Более 62,5
Латентная железосвязывающая способность сыворотки-(ЛЖСС)-отражает разницу между ОЖСС и СЖ	Не менее 47 мкмоль/л	менее 47 мкмоль/л
Насыщение трансферрина железом (НТЖ или КНТ-коэффициент насыщения –отражает удельный вес сывороточное от ОЖСС, %	Не менее 17%	Менее 17%

Показатель сывороточного железа нестабилен, т.к. содержание железа в сыворотке подчиняется суточным биологическим ритмам и меняется в зависимости от диеты.

В последние годы появилась возможность определения растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), концентрация которых в условиях дефицита железа увеличивается (более 2,9 мкг/мл).

Наиболее чувствительным и специфичным лабораторным признаком дефицита железа, подтверждающим железodefицитный характер анемического синдрома, является **снижение ферритина** в сыворотке крови - железосодержащего белка. Критерием значительного истощения тканевых запасов считается уровень ниже 30мкг/л.

Показатели сывороточного ферритина (среднее значение)

Возраст	Нормальные пределы колебаний	ЖДА
0-14 дней	200-400	<
0-28 дней	175	<
3 месяца	146	<
6 месяцев	51	<
9 месяцев	37	<
1 год	30-32	<30
10 лет	34	<30
14 лет	36	<30

У детей первого года жизни уровень сывороточного ферритина не всегда является информативным для диагностики, поскольку в этом возрасте он достаточно высок и темпы его снижения индивидуальны. Для подтверждения диагноза в этом возрастном периоде используется ОЖСС и МТЖ.

В биохимическом анализе так же смотрим показатели, уточняющие возможные причины развития ЖДА:

– протеинограмма; АСТ, АЛТ, ЛДГ; фракция билирубина; мочевины, креатинин; щелочная фосфатаза –ЩФ;

3.4. Исследования кала на я/глист, копрограмма, реакция Грегерсена (определение скрытой крови в кале);

3.5. В пунктате костного мозга:

а) возможна задержка созревания эритроцитов на стадии полихроматофильных форм;

б) количество сидеробластов (эритрокариоцитов с гранулами железа) значительно снижено. Не рекомендуется проводить исследования костного мозга для подтверждения диагноза ЖДА за исключением отдельных случаев.

4. Инструментально- диагностические методы исследования;

– рентгенография или КТ органов грудной клетки;

– УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, забрюшинного

пространства и малого таза;

- ЭКГ (электрокардиография);
- эндоскопическое исследование (по показаниям).

Дифференциальный диагноз ЖДА проводится с заболеваниями:

А) мегалобластными анемиями (другими анемиями из группы дефицитных анемий: В12-дефицитной анемией и фолиево-дефицитной анемией);

Б) анемиями, осложняющими течение хронических воспалительных (инфекционных и неинфекционных) и опухолевых заболеваний (анемия хронических заболеваний-АХЗ)

Для мегалобластных анемий характерны следующие лабораторные признаки:

- макроцитарная анемия (MCV более 100 фл);
- патология 2–3 ростков кроветворения и наличие анемии, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении;
- гиперсегментация ядер нейтрофилов (пяти - и шестидольчатые, многолопастные ядра);
- мегалобластный тип кроветворения, наличие в костном мозге крупных эритроидных клеток;
- снижение концентрации в сыворотке крови витамина В12 (норма 100–700 пг/мл) при В12-дефицитной анемии;
- снижение концентрации в сыворотке крови (норма 3–20 нг/мл) или содержания в эритроцитах (норма 166–640 нг/мл) фолиевой кислоты при фолиево-дефицитной анемии.

АХЗ имеет определенные причины развития и довольно сложный патогенез. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ, кроме наличия основного заболевания, необходимо проведение обследования. Наиболее информативными лабораторными показателями являются НТЖ, СФ и рТФР (таблица 2).

Примером могут служить анемии при нагноительных заболеваниях различной локализации (легкие, брюшная полость, кость): при сепсисе, туберкулезе, инфекционном эндокардите, ревматоидном артрите и др.

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика ЖДА И АХЗ

Показатель	Норма	ЖДА	АХЗ
Наличие хронического заболевания		нет	есть
Сывороточное железо	10,6-33,6 мкмоль/л	↓	N↓
ОЖСС	40,6-62,5 мкмоль/л	↑	N или ↓
НТЖ	17%	или ↑	N↑↓
Ферритин сыворотки	36 нг/мл	↓	N или ↑
Гепсидин		↓	↑
Уровень трансферина	Не менее 17%	↑	N или ↓

Основной механизм анемии при данных ситуациях - перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при опухолевых и воспалительных процессах.

Общие принципы лечения

Целью лечения ЖДА являются устранение причины, лежащей в основе развития заболевания (коррекция питания, выявление и устранение источника кровопотери) и возмещение дефицита железа в организме.

Комплекс лечебных мероприятий включает:

➤ Организацию режима – прогулки на свежем воздухе, дополнительный дневной сон не менее 2 часов, оздоровительные процедуры.

➤ Диетотерапию – достаточное содержание железа в продуктах питания, оптимальное соотношение в ней веществ, усиливающих или тормозящих абсорбцию микроэлемента в кишечнике. Сбалансированная диета обеспечивает лишь физиологические потребности организма в железе, но не устраняет его дефицита (таблицы 3,4).

Таблица 3 – Содержание железа в продуктах животного происхождения (И.М. Скурихин, В. А. Тутельян, 2008)

Продукты	Суммарное содержание Fe (мг/100г)	Основные железосодержащие соединения
Печень	6,9	Ферритин, гемосидерин
Язык говяжий	4,1	Гем
Мясо кролика	3,3	Гем
Конина	3,1	Гем
Говядина	2,7	Гем
Скумбрия	1,7	Ферритин, гемосидерин
Мясо курицы	1,6	Гем
Мясо индейки	1,4	Гем
Сазан	0,6	Ферритин, гемосидерин
Судак, хек, треска	0,5	Ферритин, гемосидерин

Таблица 4 –Содержание железа в растительных продуктах (мг/100г) (И.М. Скурихин, В. А. Тутельян, 2008)

Продукты	Железо	Продукты	Железо
Морская капуста	16	Петрушка зелень	1,9
Шиповник свежий	1,3	Укроп	1,6
Гречка ядрица	6,7	Капуста цветная	1,4
Геркулес	3,6	Капуста брюссельская	1,3
Толокно	3,0	Свекла	1,4
Пшено крупа	2,7	Курага	3,2
Кукуруза крупа	2,7	Инжир свежий	3,2
Орехи	2,3–5,0	Чернослив	3,0
Хлеб бородинский	3,9	Хурма	2,5
Хлеб формовой	3,9	Груша свежая	2,3
Хлеб рижский	3,1	Яблоко свежее	2,2
Батон нарезной мука высшего сорта	1,2	Алыча	1,9
Чечевица, зерно	11,8	Облепиха	1,4
Соя, зерно	9,7	Смородина черная	1,3

Горох, зерно	6,8	Земляника	1,2
Шпинат	3,5	Малина	1,2
Щавель	2,0	Гранат	1,0

При этом преимущественно железо лучше всасывается из мясных продуктов (9-22%), содержащих гемовое железо и значительно хуже из растительных (0,4-5%), содержащих негемовое железо.

Биодоступность зависит от наличия в рационе ингибирующих и потенцирующих всасывание железа факторов.

Детям грудного возраста жизни рекомендуется исключительно грудное вскармливание, так как содержание железа в женском молоке достаточно и составляет 0,2–0,4 мг/л, что достаточно для обеспечения потребностей организма в железе в связи с высокой биодоступностью. При искусственном вскармливании детей до 6 месяцев рекомендуются смеси с содержанием железа от 0,4 до 0,8 мг/100 мл, старше 6 месяцев – смеси с содержанием железа от 0,9 до 1,3 мг/100 мл. С целью прикорма целесообразно назначение продуктов, обогащенных железом (фруктовые и овощные соки, пюре).

Содержание в продуктах питания танинов, фитинов, кальция, фосфатов, образующих с Fe (III) нерастворимых соединений, выводящихся с калом, снижает эффективность терапии. Крупы, свежие овощи, фрукты богаты пищевыми волокнами, неблагоприятно влияют на абсорбцию железа. В кишечнике пищевые волокна практически не перевариваются, железо фиксируется на их поверхности и выводится из организма. Полифенолы в бобах, орехах, чае, кофе и некоторых овощах также уменьшают всасывание железа.

Повышают биодоступность железа аскорбиновая, лимонная и другие органические кислоты, животный белок (мясо, рыба). Ускоряется всасывание железа при одновременном приеме мясных, рыбных и овощных продуктов. Поэтому мясной прикорм рекомендуется вводить не позднее 6 месяцев.

Детям до 8 мес. цельное коровье молоко может применяться только для приготовления каш, поскольку концентрация железа в коровьем молоке составляет 0,3 мг/л, а биодоступность — 10%. Использование в питании детей грудного возраста неадаптированных смесей может явиться причиной развития микродиатезных желудочно-кишечных кровотечений и развития анемии.

➤ Прием лекарственных препаратов (патогенетическое лечение).

Патогенетическое лечение включает назначение препаратов железа перорально или парентерально. Путь введения определяется конкретной клинической ситуацией. В большинстве случаев препараты железа следует назначать внутрь.

Основными принципами лечения препаратами железа для приема внутрь являются:

■ назначение лекарственных железосодержащих препаратов (Fe^{2+} или Fe^{3+}), поскольку возместить дефицит железа в организме иными способами невозможно;

- использование преимущественно препаратов железа для перорального приема;

- назначение препаратов железа в адекватных дозах, которые рассчитываются для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения;

- длительность лечения определяется глубиной исходного железодефицита, так, например, при анемии легкой степени 3 мес, при средней - 4,5 мес и 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.

В соответствии с рекомендацией ВОЗ у детей доза солевых препаратов железа зависит от возраста и составляет:

- 3 мг/кг массы тела в сутки для детей в возрасте до 3-х лет;

- старше 3-х лет -45-60 мг в сутки;

- у подростков до 120 мг в сутки.

В 20% развиваются осложнения от использования пероральных препаратов железа: нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта в виде верхней (боль в верхней половине живота, тошнота, рвота, отрыжка, изжога) и нижней (боль в нижней половине живота, метеоризм, чередование запоров и поносов) диспепсии.

Для лучшей переносимости соли железа желательно применять во время еды. В то же время всасывание железа происходит лучше при применении лекарственных препаратов перед едой.

1. Лечение пероральными препаратами железа

Всем пациентам с ЖДА рекомендуется назначение препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения с целью возмещения дефицита железа в организме. Дозы препаратов железа и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения.

Препараты железа делятся на 2 группы:

- ионные (Fe II) железосодержащие (солевые соединения железа);

- неионные (Fe III) препараты трехвалентного железа, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом.

Основные зарегистрированные в России препараты железа в виде солей и железосодержащих комплексов для приема внутрь представлены в приложении № 1, таблице 1.

Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность пероральных препаратов двухвалентного и трехвалентного железа одинакова, но лечение ЖДА у детей имеет некоторые особенности, которые следует учитывать в лечебном протоколе.

1) В процессе лечения ЖДА пероральными препаратами Fe II у детей могут возникать следующие проблемы:

– передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания;

– взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;

– выраженный металлический привкус;

– окрашивание эмали зубов и десен;

Большинства перечисленных проблем можно избежать при использовании пероральных препаратов Fe III, имеющих следующие свойства и преимущества:

– высокую безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений;

– отличную переносимость;

– отсутствие пигментации десен и зубов, приятный вкус;

– отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания;

– наличие антиоксидантных свойств.

2) Прием 100% дозы перорального препарата Fe III в течение всего периода лечения детей ассоциируется с 100% приверженностью к лечению, незначительным количеством (6,3%) нежелательных явлений и высокой эффективностью лечения. Таким образом, пероральные препараты Fe III являются оптимальными лекарственными препаратами для терапии ЖДА у детей и подростков. Важным является наличие на рынке препаратов железа в различных лекарственных формах для перорального применения (капли, сироп, таблетки), что делает возможным их применение у детей разного возраста и подростков.

Терапия препаратами железа состоит из следующих этапов:

• купирование малокровия или восстановление концентрации гемоглобина – до 1,5-3 мес.;

• восполнение запаса железа в организме или терапия насыщения – до 3-6 мес.;

• противорецидивное или поддерживающее лечение – по 1,5-2 мес. до 2–3 раз в год или ежемесячно по 7–10 дней.

2. Лечение парентеральными препаратами железа

Современные препараты железа для парентерального введения представлены в приложении № 1, таблице 2.

Парентеральные препараты железа в лечении ЖДА показаны при:

• тяжелой форме ЖДА;

• непереносимости пероральных препаратов железа;

• резистентности к лечению пероральными препаратами железа;

• наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;

• анемии, ассоциированной с хроническими болезнями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);

• хронической болезни почек для лечения и профилактики анемии в пред-диализный и диализный периоды;

- наличие противопоказаний к переливанию эритроцитной массы, в том числе по религиозным убеждениям;
- необходимости быстрого насыщения организма железом.

Внутривенные инфузии препаратов железа сопряжены с опасностью анафилактического шока (1% пациентов), развитием перегрузки железом и токсических реакций, связанных с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления (перекисное окисление липидов).

Внутримышечное введение препаратов железа не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения.

Внутримышечные или внутривенные инъекции препарата железа обычно проводят 1–3 раза в неделю. При использовании парентеральных препаратов железа не рекомендуется превышать общий дефицит железа, который предварительно рассчитывают по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{Масса тела больного (кг)} \times (\text{НБ норма (г/л)} - \text{НБ больного (г/л)}) \times 0,24 + \text{Депозит железа (мг)}.$$

Коэффициент $0,24 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000$, где: содержание железа в Нб – приблизительно 0,34%; объем крови – 7% массы тела; 1000 – перевод граммов в миллиграммы.

Депозит железа у пациентов с массой тела:

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

Особенностью данной формулы является учет железа в депо, составляющего более 30% общего количества железа. Снижение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации СФ.

Зная общий дефицит железа в организме (в мг) и количество железа в 1 ампуле препарата (например, 100 мг), можно рассчитать необходимое количество ампул на курс лечения по формуле:

$$\text{Количество ампул для введения} = \frac{\text{Общий дефицит железа}}{100 \text{ мг}}$$

Осложнения, вызванные препаратами железа для парентерального применения, делятся на системные и местные.

К системным относят:

1) аллергические реакции немедленного типа (анафилактический шок, крапивница, отек Квинке) – преимущественно при применении декстрана, глюконата, цитрата и сорбитола железа, реже – декстрина железа (мальтофер) и сахарозного комплекса внутривенного железа (венофер);

2) токсическое поражение внутренних органов, вплоть до некроза печени, при использовании глюконата железа.

К местным осложнениям относят абсцессы, флегмоны мягких тканей, флебиты.

Для того чтобы терапия парентеральными препаратами железа была эффективной и безопасной для пациента необходимо строгое выполнение следующих принципов лечения:

- применение современных парентеральных препаратов железа с меньшей токсичностью, без анафилактических реакций, опасных для жизни больного;
- определение общего дефицита железа в организме больного по формуле;
- прекращение терапии после восполнения общего дефицита железа во избежание опасного перенасыщения организма железом. По этим же соображениям желательно проводить терапию парентеральными препаратами железа под контролем НТЖ;
- соблюдение техники проведения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа;
- обязательное выполнение требования инструкции по применению парентерального препарата железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
- лечение рекомендуется проводить в диапазоне безопасных доз, так как нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

Критерии насыщения организма железом:

1. Улучшение показателей периферической крови.
2. Показатели сывороточного железа выше 5,0 и 10,6 мкмоль/л.
3. ОЖСС ниже 62,5 мкмоль/л.
4. КНТ выше 17 %.

3. Гемотрансфузионная терапия – проводится по индивидуальным показаниям пациентам с ЖДА тяжелой степени и пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, при непереносимости всех препаратов железа, анемической коме, прекоме.

В России лечение ЖДА определяется Протоколом ведения больных «Железодефицитная анемия», утвержденным Минздравсоцразвития России 22 октября 2004 г.

4. Хирургическое лечение -не применяется;

5. Диетотерапия -не применяется.

Мониторинг эффективности лечения препаратами железа на этапе лечения

Рекомендуется проводить контроль эффективности лечения ЖДА путем мониторинга показателей гемограммы и сывороточных показателей обмена железа (ферритин, ОЖСС и трансферрин) у всех пациентов, получающих лечение препаратами железа.

При хронических кровопотерях курс лечения рекомендуется повторять 2-3 раза в год по 1,5-2 месяца или в течение 7-10 дней ежемесячно (после каждой менструации у девочек-подростков).

Субъективное улучшение при лечении выявляется через 48 часов от начала лечения. Отмечается опережающее улучшение клинических признаков, нежели гематологических за счет поступления железа в состав ферментов и повышения активности железосодержащих и железозависимых ферментов тканевого дыхания, ответственных за клинику. Увеличение ретикулоцитов в анализах крови отмечается на 8-12-й день лечения, увеличение гемоглобина – на 4-5-й неделе.

Нормализация показателей красной крови наступает через 5-8 недель от начала лечения. После нормализации показателей гемоглобина и эритроцитов, лечение необходимо продолжать, до восстановления содержания железа в депо.

Ферротерапию принято оценивать, как эффективную, малоэффективную и неэффективную.

При эффективном лечении отмечается:

- ежесуточный прирост гемоглобина на 1-2 г/л и более;
- развитие ретикулоцитарного криза на 10-14 день (возрастание молодых клеток на 20-100% при норме 6-8%);
- восстановление морфологических признаков эритроцитов;
- нормализация показателей обмена железа;
- уменьшение мышечной слабости;
- улучшение памяти;
- улучшение показателей ЭКГ, ФКГ;
- исчезновение парестезий в конечностях;
- исчезновение или ослабление шумов сердца;
- ослабление других клинических признаков ЖДА.

Тактика врача:

- продолжить ферротерапию в течение 4-6 недель после нормализации гемоглобина;
- оценить степень дальнейшего прироста гемоглобина;
- определить устойчивость нормализации гемоглобина (повторять анализы крови);
- по окончании лечения проверять сывороточное железо, ОЖСС, КНТ;
- через 2–2,5 месяца уточнить стабильность баланса железа в организме (повторные анализы крови через 2 недели).

При малоэффективном лечении наблюдается:

- ежесуточный прирост гемоглобина менее 1–2 г/л;
- незначительный ретикулоцитарный криз;
- незначительная нормализация морфологии эритроцитов;
- незначительное возрастание лабораторных показателей обмена железа;
- сохраняющаяся мышечная слабость, парестезии, отклонения ЭКГ;
- не снижающаяся интенсивность систолических шумов и других клинических отклонений.

Тактика врача:

- Заменить препарат железа на более усвояемый.

- Подключить стимулирующие препараты (поливитамины, растительные адаптогены и др.).

- Назначить на 2-3 недели преднизолон в дозе, равной 1 мг/кг массы тела в течение 1 недели с последующим уменьшением дозировки (В.П. Бисерина, Л.М. Казакова, 1979).

При неэффективном лечении:

- нет прироста уровня гемоглобина;
- не выявлен ретикулоцитарный криз;
- нет увеличения показателя сывороточного железа и других показателей обмена железа;
- сохраняются клинические проявления.

Тактика врача:

- Обследование на миелопролиферативный синдром, синдром Рондю — Ослера, глистные инвазии, опухоли.

- Перейти на инъекционные препараты железа.
- Назначить внутрь преднизолон из расчета 2-3 мг/кг или тестостерон в любой форме выпуска.
- Назначить витамин В₆.
- При нарастающей анемизации перелить свежую донорскую кровь.
- Проверить уровень трансферрина.
- Назначить дезинтоксикацию организма общепринятым способом.
- При неэффективности железопрепаратов для приема внутрь в течение 2–3 недель, подтвердить диагноз и продолжить лечение препаратами для парентерального введения.

Профилактика

Меры общественной профилактики

Если распространенность ЖДА в стране или регионе превышает 40%, эксперты ВОЗ рекомендуют проведение *фортификации*, которая предусматривает обогащение железом наиболее употребляемых населением продуктов. Обычно в качестве таких продуктов выбирают хлеб или макаронные изделия. Важно, чтобы доля населения, употребляющего этот продукт, составляла не менее 65-95%. Фортификация затруднена из-за отсутствия идеального пищевого продукта, хорошо переносимого соединения железа, а также наличия проблем с его всасываемостью. Эффективность фортификации составляет около 50%.

Меры индивидуальной профилактики

Более эффективной считается профилактика ЖДА у населения, представляющего группы риска развития анемии. Этот вид профилактики получил название *саплиментации* и подразумевает добавку веществ (железа, йода и др.) извне. Наиболее показательным примером саплиментации является применение препаратов железа у беременных женщин для профилактики ЖДА.

Согласно рекомендациям ВОЗ, препарат железа в дозе 60 мг/кг в сутки применяют во II и III триместрах беременности и в течение 3 месяцев

лактации. Однако даже при охвате саплиментацией 50, 80 и 95% беременных женщин эффективную дозу железа получают только 67% женщин.

Первичная профилактика ДЖ.

Проблема дефицита железа – это прежде всего проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА – адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте.

Вторичная профилактика ДЖ.

Вторичную профилактику дефицита железа (ранняя диагностика ЖДА) рекомендуется проводить при каждом обращении пациента к врачу, проведении диспансеризации, медицинских осмотров и т.д. При этом врачи должны опираться на жалобы больного, данные анамнеза, клинические проявления и изменения лабораторных показателей.

Прием препаратов железа с профилактической целью рекомендован лицам из групп риска, которые не имеют возможности получать продукты, обогащенные железом. Следует помнить, что железо из обогащенных продуктов питания включается в эритропоэз в меньшей степени, чем при назначении препаратов железа.

ЖДС у детей первого года жизни и детей раннего возраста

Представление о том, что снижение НЬ у беременной женщины не оказывает влияния на развитие плода ошибочно. ДЖ у плода приводит к необратимым процессам: нарушению роста массы мозга, нарушению процесса миелинизации и проведения нервных импульсов через синапсы. Эти изменения являются необратимыми, их не удастся коррегировать препаратами железа, назначаемыми в первые месяцы жизни ребенка. В последующем у ребенка отмечаются задержка психического и моторного развития, нарушение когнитивных функций. Педиатрам известно, что в возрасте 3 мес. у многих детей выявляется сниженный НЬ (105-115 г/л), что послужило основанием для разработки соответствующих рекомендаций. Для детей в возрасте 3 мес. нижняя граница нормы НЬ была установлена 95 г/л, поскольку это транзиторное снижение НЬ выражено у большинства детей в популяции. Снижение НЬ у большинства детей в 3 мес. связано с переходом эритроидных клеток с синтеза фетального НЬ (НbF) на НbА, представляет собой «физиологическую анемию» и лечения не требует.

НЬ должен определяться в 6 мес. и иметь нормальное значение (110 г/л и более). Если ребенок находится на грудном вскармливании и не относится к какой-либо группе риска (недоношенность, из многоплодной беременности, рожденный с низкой массой тела) продолжается грудное вскармливание и наблюдение ребенка.

Назначение препаратов железа в профилактических дозах, обычно составляющих 50% от лечебной дозы, показано детям из указанных групп риска развития ЖДА.

Постоянный контроль НЬ должен осуществляться до 18 мес. у детей:

- с низкой массой тела при рождении;
- у недоношенных детей;
- у детей, не получающих молочные смеси, содержащие железо.

С 6 мес. до 18 мес. НЬ должен контролироваться, если ребенок:

- получает коровье молоко до 12 мес.;
- на грудном вскармливании после 6 мес.;
- получает недостаточное количество железа с прикормом;
- болен (хронические воспалительные заболевания, диетические ограничения, обильная кровопотеря из-за травмы, прием препаратов, нарушающих всасывание железа).

ЖДА у подростков

Подростки нуждаются в скрининге НЬ. Особенно это относится к девушкам 12-18 лет. Целесообразно ежегодное определение НЬ у девушек и женщин, имеющих обильные кровопотери при менструации или иной природы, низкое потребление железа с пищей, ЖДА в анамнезе. Не относящиеся к этим группам риска небеременные женщины не нуждаются в частом контроле НЬ и могут, обследоваться раз в 5 лет, если употребляют пищу богатую железом и усиливающую его всасывание. Юноши также нуждаются в контроле НЬ, если интенсивно занимаются тяжелыми видами спорта (анемия атлетов).

Диспансеризация

Дети с железодефицитной анемией наблюдаются в третьей диспансерной группе. В остром периоде болезни дети осматриваются педиатром 1-2 раза в месяц, в период ремиссии – 1 раз в квартал. Анализ крови назначается в остром периоде заболевания 1 раз в 2 недели, в периоде ремиссии – 1 раз в квартал. Дополнительный анализ крови, мочи, кала на яйца глист, ЭКГ проводятся после перенесенной ОРВИ. Определение показателей сывороточного железа, ОЖСС, КНТ, ферритина и осмотр гематолога проводится по показаниям. В остром периоде больные отстраняются от уроков физкультуры, исключаются подвижные игры, езда на велосипеде. В период ремиссии двигательный режим обычный. Перевод больных в первую или вторую диспансерную группу проводится через 12 месяцев после нормализации клинико-гематологических показателей.

Профилактические прививки детям с железодефицитной анемией можно проводить через 6 месяцев после нормализации показателей красной крови. В большинстве случаев больным железодефицитной анемией профилактические прививки не противопоказаны, кроме больных с тяжелой железодефицитной анемией.

Для своевременного выявления больных анемией рекомендуется проведение плановых исследований показателей красной крови у детей первого года жизни – 1 раз в квартал, у детей дошкольного возраста – 2 раза в год, у школьников – 1 раз в год, а также при оформлении детей в детские дошкольные учреждения или школу. При уровне гемоглобина ниже 100 г/л дети не допускаются в детские дошкольные учреждения или школу.

2.2. ВИТАМИН В₁₂ -ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

В₁₂-дефицитная анемия — это анемия с мегалобластическим типом эритропоэза, обусловленное недостаточностью витамина В₁₂ в организме.

Этиология

Этиологическими факторами являются:

– алиментарная недостаточность витамина В₁₂ в организме (нерациональное несбалансированное питание, голодание, строгое вегетарианство-полное исключение продуктов животного происхождения, грудное вскармливание матерью-вегетарианкой, нарушение секреторной функции поджелудочной железы, врожденный дефект транскобаламина II);

– нарушение всасывания в кишечнике витамина В₁₂: наследственная предрасположенность, токсическое поражение желудка, гастрэктомия, резекция желудка по Бильрот II, атрофический гастрит, пангастрит любой этиологии (*Helicobacter pylori*), врожденное отсутствие или дефект внутреннего фактора, патология тонкого кишечника, злокачественные новообразования;

– конкурентное поглощение витамина В₁₂ в просвете кишечника до момента всасывания: при глистных инвазиях (широкий лентец), особенно дифиллоботриозе, дизбактериозы с исключением кишечной трубки из пассажа пищевого комка (операции на тонкой кишке, дивертикулез тонкого кишечника, желудочно-дуоденальный анастомоз «конец-в-бок»);

– повышенное потребление витамина В₁₂ –любая злокачественная опухоль, гипертиреоз, грудной возраст, глистная инвазия, талассемия;

– повышенная экскреция-недостаточное связывание в сыворотке крови, заболевания почек и печени;

– неадекватная утилизация (дефицит ферментов, органная патология-печеночно клеточная и почечная недостаточность, аномалии транспортного белка).

Частота В₁₂-дефицитной анемии у детей составляет 5,3-6,2%, уровень заболеваемости увеличивается с возрастом и достигает у взрослых 25:100000 населения. При наследственных формах болезни пик заболеваемости приходится на ранний и дошкольный возраст (1-4 года), при приобретенных - на пре- и пубертатный периоды. С одинаковой частотой болеют мальчики и девочки младшего школьного возраста; у подростков соотношение мальчики/девочки составляет 1:1,6.

Патогенез

Суточная потребность в витамине В₁₂ у ребенка грудного возраста составляет 0,3 мкг, у взрослых 2,5-3 мкг. У здоровых доношенных резерв витамина В₁₂ в печени составляет 20-25мкг. Концентрация витамина В₁₂ в сыворотке крови в норме составляет 200-800 пг/л.

Витамин В₁₂ содержится только в пище животного происхождения: в печени (100 мкг/100г продукта), мясе (0,5-2 мкг/100г продукта), яйцах, молоке и молочных продуктах. В яйцах и молоке витамин содержится в значительно меньшем количестве.

Запасов витамина В₁₂ (при прекращении всасывания) хватает на 3-5 лет.

При недостаточном содержании витамина В₁₂ затрудняется переход фолиевой кислоты в ее активную- форму – тетрагидрофолиевую кислоту, что

нарушает синтез ДНК в кроветворных клетках, в эритро – и нормобластах. Отмечается задержка их деления и созревания, переход нормобластического эритропоэза в мегалобластический и преобладание костном мозге клеток патологической регенерации. Выявляется неэффективность мегалобластического эритропоэза: рост процента разрушающихся в костном мозге незрелых клеток (до 50%), уменьшается количество поступающих в кровь эритроцитов.

В периферической крови выявляются «гигантские» клетки с диаметром до 12-15 км – мегалоциты и единичные мегалобласты, которые менее устойчивы, чем нормальные эритроциты и легко гемолизируются; обнаруживаются эритроциты с патологическими включениями в виде телец Жолли (остатки ядра), колец Кебота (остатки оболочки ядра) и эритроциты с базофильной зернистостью.

Выявляются пойкилоцитоз и анизоцитоз, преобладание макроцитов, нейтрофилы с гиперсегментированным ядром, лейкопения и тромбоцитопения. Такие анемии являются гиперхромными (ЦП = 1,3-1,5 за счет крупных размеров клеток) со сниженным числом эритроцитов до 2×10^6 и ниже в 1 мкл.

Витамин В₁₂ (кобаламин) синтезируется микроорганизмами кишечника, участвует в синтезе ДНК и жирных кислот. Имеются два кобаломиновых фермента-метилкобаламин и аденозилкобаламин. Первый-участвует в метаболизме нуклеиновых кислот и служит кофактором при дефектном синтезе ДНК, второй-функционирует в системе расщепления предшественников пропионата и действует как кофактор в измененных процессах синтеза и регенерации миелина.

Кобаламин пищи вначале связывается с белками слюны, защищающими его от действия кислой среды желудка. После перехода таких комплексов в тонкий кишечник, панкреатические ферменты разрушают их, витамин В₁₂ связывается с внутренним фактором Кастла, который в дистальных отделах подвздошной кишки связывается со специфическими рецепторами и транспортируется в кровь.

В плазме крови витамин В₁₂ находится в виде метилкобаламина, 5-дезоксаденозилкобаламина и гидроксикобаламина, связанных со специфическими белками-транскобаламиноми I и II. Комплекс с белком служит резервной формой витамина, а второй- истинно транспортный белок.

Витамин В₁₂ в основном выделяется с желчью, в меньшей степени с мочой и калом. Существует печеночно- кишечный кругооборот витамина В₁₂.

3/4 выделенного с желчью витамина вновь реабсорбируется, этим объясняется развитие мегалобластной анемии через 3-5 лет после полного прекращения поступления витамина В₁₂ в организм, т.е. медленное использование витамина при наличии запаса в организме, приводят к тому, что признаки дефицита проявляются не сразу. Запасы витамина В₁₂ в печени достаточны для удовлетворения физиологических потребностей в течение 3-5 лет после исчезновения внутреннего фактора Кастла, но при отсутствии печеночно-кишечного кругооборота кобаламина срок сокращается от

нескольких месяцев до года.

Нарушение синтеза жирных кислот ведет к нарушению процесса миелинообразования, накоплению в нервных клетках токсической для нервной системы метилмалоновой кислоты, что является одной из причин поражения нервной системы.

Клиническая картина

Для В₁₂-дефицитной анемии характерны: анемический синдром, гастроэнтерологический (дисфункция органов пищеварения) неврологический. Заболевание развивается постепенно.

Анемический синдром характеризуется слабостью, потерей аппетита, шумом в ушах, головокружением, одышкой, бледностью кожи и слизистых с иктеричным оттенком.

Гастроэнтерологический синдром проявляется диспепсическими расстройствами (тошнота, рвота, неустойчивый стул и др.), снижением массы тела. Выявляется ярко-красный или малиновый «лакированный» язык без сосочков из-за атрофии сосочков языка-глоссит Гентера (у 25% больных), сопровождается ощущением жжения. Отмечается спленомегалия и гепатомегалия (у 30% больных).

Неврологический синдром из-за дегенеративных изменений в задних и боковых столбах спинного мозга развивается фуникулярный миелоз, для которого характерны: нарушение внимания, памяти, мышечная слабость, шаткая походка, синдром «хождения по мягкому ковру», онемение конечностей, онемение и парестезии конечностей.

При тяжелой степени выраженности анемии возможны проявления геморрагического синдрома в виде мелкоточечной сыпи на коже и слизистых оболочках, кровотечения из носа и десен. Возможно отставание в физическом развитии.

Мегалобластическая анемия может наблюдаться у беременных на IV–V месяце развития плода в период смены у него эмбрионального типа кроветворения на нормобластический в результате интенсивного потребления витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Следует помнить, что изолированный дефицит витамина В₁₂ в детском возрасте встречается редко и является обычно осложнением глистной инвазии широким лентецом или наследственных нарушений обмена.

Диагностика

Для диагностики В₁₂-дефицитной анемии необходимо подтверждение дефицита витамина и определение ее причины.

Особенности В₁₂-дефицитной анемии:

- высокая частота у пожилых пациентов;
- трехростковая цитопения;
- макроцитоз и гиперхромия эритроцитов;
- неэффективный эритропоэз с внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов;
- поражение нервной системы (фуникулярный миелоз);
- поражение органов пищеварения (часто глоссит);

- при окраске ализирином красным мегалобласты окрашиваются в красный цвет, при фолиеводефицитной анемии не окрашиваются.

Критерии диагностики В₁₂-дефицитной анемии:

1. ОАК с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов (анемия гипорегенераторная (ретикулоциты менее 0,1), макроцитарная или нормоцитарная (MCV=80-100), норма-гиперхромная (MCH>31); анизоцитоз с преобладанием макроцитоза, гиперхромии (RDW >14,5%), наличие в эритроцитах телец Жолли, колец Кебота; тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения. Тромбоцитопения развивается примерно в половине всех случаев тяжелого течения заболевания.

2. Биохимический анализ крови (повышение общего количества билирубина, незначительное увеличение СЖ и ЛДГ в связи с неэффективным эритропоэзом, гематокрит высокий).

3. Определение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови (снижение).

4. Пункция костного мозга. В костном мозге признаки раздражения красного ростка-гиперплазия эритроидного ростка (снижение зрелых эритроидных клеток) и мегалобластический тип кроветворения (мегалобласты характеризуются на всех стадиях созревания хроматиновой сетью ядра- тельца Жолли, кольца Кебата, а также асинхронизмом развития ядра и цитоплазмы-ранняя гемоглобинизация цитоплазмы при отставании развития ядра). Изменение лейко-эритроцитарного отношения, относительное снижение нейтрофилов. При окраске ализирином красным мегалобласты окрашиваются в красный цвет.

5. Определение сывороточных антител к внутреннему фактору Катла и париетальным клеткам.

6. ОАМ (слабая реакция на уробилин) и анализ мочи на содержание метилмолоновой кислоты (повышение экскреции).

7. Инструментальные методы исследования для исключения первичной патологии со стороны ЖКТ: УЗИ органов брюшной полости; фиброгастроскопия, ретророманоскопия, колоноскопия

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика В₁₂-дефицитной анемии проводится с учетом структуры макроцитарных (MCV<100) и нормоцитарных (MCV=80-100) анемий, а именно с дефицитом фолиевой кислоты, гемолитическими анемиями и миелодиспластическим синдромом, с аутоиммунной панцитопенией, болезнью Маркиафавы-Миккели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).

Лечение

1. Устранить причину, приведшую к данной патологии.
2. Рациональное питание соответственно возрасту с включением в рацион продуктов, богатых витамином В₁₂, фолиевой кислотой, железом. Правильный режим дня (прогулки и дневной сон на свежем воздухе).
3. Патогенетическая терапия состоит из трех этапов:

I этап-интенсивный (основной) метод лечения заключается в внутримышечном введении препаратов витамина В₁₂ (цианкобаламина, оксикобаламин) в дозе 5 мкг/кг/сутки у детей до 1 года, 100-200 мкг в сутки в возрасте после года, в дозе 200-400 мкг один раз в сутки в подростковом периоде, при тяжелых случаях – два раза в сутки. Курс лечения составляет 4 недели.

II этап-закрепляющий- препаратов витамина В₁₂ детям до 10 лет в дозе 200-400мг, детям старше 10 лет 400-500мг 1 раз в неделю парентерально в течение 12 недель.

III этап- поддерживающий- еженедельное введение препарата в той же дозе в течение 2 мес., затем последующие 6 мес. препарат вводится 2 раза в месяц.

4. Симптоматическая терапия (антибактериальная –при присоединении бактериальной инфекции; гепатопротекторы при патологии печени и др.)

При невозможности устранить причину развития анемии противорецидивные курсы лечения витамином В₁₂ проводятся ежегодно, на один курс 10-15 инъекций. Как правило, пациенты не нуждаются в переливании эритроцитной массы.

5. Заместительная терапия. Показания к переливанию эритроцитной массы возникают при снижении уровня гемоглобина ниже 50 г/л, тяжелых инфекциях, сердечно-сосудистых нарушениях.

У отдельных пациентов на фоне лечения витамином В₁₂ и активизации эритропоэза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей крови и требует стандартного лечения препаратами железа.

Динамика лабораторных показателей после назначения витамина В₁₂

Уровень гемоглобина и эритроцитов начинает увеличиваться через 2 недели и нормализуется между 4 и 6 недель лечения в зависимости от выраженности дефицита. Уровень гемоглобина нарастает медленнее, могут развиваться гипохромия и микроцитоз эритроцитов.

Содержание ретикулоцитов начинает увеличиваться на 2-4-й день и становится максимальным на 8-9-й день, к 14-му дню нормализуются. Одновременно повышается количество лейкоцитов и тромбоцитов. Гиперсегментация ядер нейтрофилов сохраняется до 10-14-го дня от начала лечения.

В костном мозге мегалобласты исчезают в течение 24-48ч от дачи препарата, изменения в морфологии ядер гранулоцитов сохраняются еще несколько дней.

В биохимическом анализе увеличиваются уровни мочевой кислоты и холестерина (максимум на пике ретикулоцитоза); уровни билирубина, ЛДГ, ЩФ нормализуются. Уменьшается уровень сывороточного железа.

Первичная профилактика В₁₂. дефицитной анемии

Первичная профилактика заключается в рациональном питании своевременной диагностике и лечении глистных инвазий, назначении витамина В₁₂ детям из группы «риска» (хронические заболевания ЖКТ, аутоиммунные заболевания эндокринной системы) и с состояниями,

ведущими к развитию дефицита витамина (например, после резекции кишечника, субтотальной резекции желудка) в дозе 100мгк парентерально 2 недели 2 раза в год.

Диспансерное наблюдение. Проводится в течение 2 лет.

Прогноз в основном благоприятный.

2.3. ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Фолиеводефицитная анемия (ФДА) – это заболевание, обусловленное истощением запасов фолиевой кислоты. Основными характеристиками ФДА являются мегалобластный эритропоэз в костном мозге и макроцитарная гиперхромная анемия, зачастую сопровождающаяся тромбоцитопенией и нейтропенией.

Соединения фолиевой кислоты (фолаты) содержатся во многих растительных (помидоры, авокадо, лук, грибы) и животных (печень, мясо) продуктах, особенно в свежих овощах и фруктах, разрушаются при длительной (более 10 минут) тепловой обработке пищи, в отличие от витамина В₁₂. При достаточном количестве свежих овощей и фруктов в рационе питания в сутки с пищей поступает 400-600 мкг фолатов, однако потребность существенно возрастает при беременности, лактации, быстром росте ребенка, больших физических нагрузках и резкой активации эритропоэза.

Суточная потребность – 20-50мкг, что эквивалентно 100-200мкг пищевых фолатов. Мегалобластная анемия может развиваться через 4 месяца полного отсутствия поступления фолатов с пищей.

Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови 5-20 нг/мл, в эритроцитах – 125-600 нг/мл, уровень фолата в эритроцитах 74-640нг/мл. Общее содержание фолатов в организме составляет 5-10мг, половина находится в печени.

Изолированный дефицит фолиевой кислоты встречается редко, как правило, он сочетается с дефицитом железа, белка и других витаминов.

Этиология

Основные причины развития дефицита фолиевой кислоты:

➤ алиментарная недостаточность (нарушение поступления фолиевой кислоты при низком уровне фолатов в рационе питания, за счет снижения либо отсутствия в рационе употребление свежих сырых продуктов; полностью парентеральное питание; вскармливание детей козьим молоком как основным продуктом питания и др.);

➤ повышенное потребление организмом фолиевой кислоты (в раннем возрасте, при беременности, недоношенности, дефицит веса при рождении, лактации, гемолитических анемиях, в т.ч. талассемии, хронических миелопролиферативных заболеваниях);

➤ нарушенное всасывание в кишечнике (у лиц, перенесших резекцию части тонкой кишки, особенно тощей, хронические энтериты, лимфатические и другие опухоли тощей кишки, глистные инвазии, синдром «слепой петли»);

➤ приём лекарственных препаратов– антагонистов фолиевой кислоты, нарушающих всасывание фолатов (противоэпилептические препараты, повышенное потребление фолатов в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки);

➤ повышенное выведение фолиевой кислоты с мочой (гемодиализ, сердечная недостаточность, заболевания печени).

Причины, провоцирующие развитие дефицита фолатов, часто комбинируются между собой.

Патогенез

Фолаты всасываются в двенадцатиперстной кишке и в верхнем отделе тощей кишки в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. После попадания в организм фолиевая кислота превращается в активный метаболит тетрагидрофолиевую кислот, которая является активной коферментной формой фолатов.

Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидин-монофосфата из уридина и образовании метионина из гомоцистеина (процесс метилирования). При отсутствии новых поступлений печеночные запасы обеспечивают потребность в этом витамине всего на 2-4 месяца. Нередко поступающей с пищей фолиевой кислоты хватает только на покрытие суточной потребности.

Дефицит фолиевой кислоты за счет нарушения синтеза ДНК и метаболизма аминокислот приводит к нарушению клеточного деления, и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин, происходит поражение быстро делящихся тканей (кровь, эпителий) и нарушение обменных процессов в ЦНС. Высокое содержание в пище аскорбиновой кислоты (витамина С) защищает восстановленные формы фолата от окисления и может использоваться для увеличения поступления фолиевой кислоты.

Классификация

Классификация отсутствует, поскольку дефицит фолатов, как правило, носит вторичный характер. Наследственные нарушения всасывания фолиевой кислоты чрезвычайно редки и их молекулярный механизм не изучен.

Клинические проявления

Клиническая картина складывается из симптомов, характерных для всех анемических синдромов: слабость, головокружение, одышка, сердцебиение при физической нагрузке, повышенная утомляемость, плохой аппетит, вялость или повышенная возбудимость. Поскольку при ФДА в костном мозге происходит неэффективный эритропоэз и за счет этого повышенное разрушение гемоглобинсодержащих клеток, в крови повышается уровень непрямого билирубина и появляется легкая желтушность склер и кожи.

При тяжелых формах ФДА может наблюдаться небольшое увеличение селезенки (реактивная гиперплазия).

Таким образом, имеется некоторое сходство симптоматики фолиеводефицитной анемии и В₁₂ дефицитной анемии. Однако в отличие от В₁₂-дефицита для ФДА не характерно поражение нервной системы (исключения составляют пациенты с эпилепсией, имеющие неврологическую симптоматику по другой причине) и редко выявляется глоссит.

Клиническое течение ФДА зависит от причины, лежащей в основе ее развития и редко бывает тяжелым, при условии, если не сочетается с другими тяжелыми «дефицитными» или гемолитическими анемиями.

Диагностика

Критерии диагностики фолиеводефицитной анемии:

1. ОАК с определением ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (MCV)- (анемия гиперхромная, макроцитарная с увеличением среднего объема (MCV) и средней концентрации гемоглобина в эритроците(MCH), низкий уровень ретикулоцитов, но может быть и нормальным. Содержание лейкоцитов чаще снижено за счет нейтрофилов, количество тромбоцитов снижено.

2. Типичными морфологическими находками при просмотре эритроцитов в мазке крови являются базофильная пунктация, тельца Жолли и кольца Кебота, а также единичные нормобласты.

3. Биохимический анализ крови (умеренное повышение непрямого билирубина (редко) и гаптоглобина, и незначительно- СЖ, ЛДГ, высоким уровнем гомоцистеина).

4. Определение уровня фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови. Уровень витамина В₁₂ в пределах возрастной нормы, показатель уровня ФК –снижен (менее 4 нг/мл). Определение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови – менее точный метод для диагностики, так как концентрация ФК в сыворотке крови широко варьирует в течение суток в зависимости от различных причин, в том числе от приема пищи. Более точный индикатор запасов фолиевой кислоты-ее содержание в эритроцитах.

5. ОАМ (слабая реакция на уробилин) и анализ мочи на содержание метилмолонной кислоты (снижение экскреции) и форминоглутаминовой кислоты (повышение экскреции).

6. Пункция костного мозга. Исследование костного мозга необходимо проводить до начала терапии фолиевой кислотой, т.к. характерные признаки мегалобластного кроветворения в костном мозге исчезают через несколько часов после приема фолиевой кислоты.

В костном мозге определяется мегалобластический тип кроветворения: гиперплазия эритроидного ростка, наличие мегалобластов; увеличение в размерах клеток миелоедного ряда (метомиелоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов), изменение лейко-эритроцитарного соотношения (1:2, 1:3), относительное снижение нейтрофилов, окраска мегалобластов по Романовскому-Гимзе и ализарином красным (желтый цвет). Морфологический анализ костного мозга является основным доказательством мегалобластного эритропоэза, характерного для ФДА. Однако в последние годы во многих странах снижение уровня фолатов в

сыворотке крови считается достаточным критерием для установления диагноза ФДА.

7. Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса-отрицательная).

8. Инструментальные методы исследования для выяснения причины развития дефицита фолатов, диагностики сопутствующей патологии и оценки адаптации к анемии: УЗИ органов брюшной полости; забрюшинного пространства и малого таза для дифференциальной диагностики с анемиями другой этиологии, УЗИ щитовидной железы – для исключения аутоиммунного тиреоидита; ФГДС, ретророманоскопия, колоноскопия, рентгенография органов грудной клетки или КТ для исключения инфекционных заболеваний легких, как причины анемии хронических заболеваний.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с другими вариантами анемий, протекающих с признаками мегалобластности (тиамин-зависимая мегалобластная анемия) или макроцитозом (апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, сидеробластные анемии), в том числе витамин В₁₂ дефицитная анемия.

Лечение

1. Этиотропная терапия включает устранение причины, приведшей к данной патологии. Своевременная диагностика и лечение ФДА, а также устранение причины ее развития, как правило, приводит к быстрой ликвидации дефицита фолатов и восстановлению гематологических показателей через 4-6 недель.

2. Диета: стол № 5 по Певзнеру, рациональное полноценное соответствующее возрасту питание с включением продуктов, богатых витаминами, железом, ФК.

3. Патогенетическая терапия. Детям первого года жизни фолиевая кислота назначается в дозе 0,25-0,5 мг/ кг в сутки в течение месяца. В более старшем возрасте суточная доза составляет 1-5 мг/ сутки 3-4 месяца. Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае доз у следует увеличить до 5-15 мг/ сутки. В случае отсутствия эффекта рекомендуется продолжать прием фолиевой кислоты в поддерживающей дозе 0,4-2,5 мг/сут.

4. Поддерживающее лечение: для новорождённых – 0.1 мг/сут, для детей до 4 лет - 0.3 мг/сут, для детей старше 4 лет и взрослых – 0.4 мг.

5. Симптоматическая терапия при присоединении бактериальной флоры.

Динамика лабораторных показателей после назначения фолиевой кислоты

Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита – на 7-10 день от начала лечения, далее – 1 раз в неделю в течение месяца, после достижения ремиссии – 1 раз в 2 месяца. Наличие

ретикулоцитарной реакции является важным признаком правильности лечения. Нормализация уровня Hb происходит через 4-6 недель от начала лечения, что является важным подтверждением правильности диагноза и лечения.

Диспансерное наблюдение и профилактика

Диспансерное наблюдение проводится с учетом устранения причин дефицита фолиевой кислоты (основного заболевания, неправильного питания).

Первичная профилактика. Фолиевая кислота в дозе 1 -2 мг / сутки назначается недоношенным детям, детям с низкой массой тела при рождении, детям, страдающим хроническими воспалительными заболеваниями, заболеваниями кишечника с синдромом мальабсорбции, так же рекомендуется употребление достаточного количества овощей, фруктов, грибов, печени, почек.

2.4. АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Анемия хронических заболеваний (АХЗ)- является второй по распространенности после ЖДА и выявляется у пациентов при опухолевых, воспалительных (инфекционных и неинфекционных) и аутоиммунных процессах, характеризующихся повышенным синтезом противовоспалительных цитокинов и железodefицитным эритропоезом.

Анемия хронических заболеваний может развиваться при острых и хронических воспалительных заболеваниях вирусной, бактериальной или грибковой этиологии, паразитарных инфекциях; опухолевых процессах; аутоиммунных и хронических неинфекционных заболеваниях; травмах, ожогах и др.

Причины АХЗ

1. Инфекции (острые и хронические): вирусные, (в том числе ВИЧ), бактериальные, паразитарные, грибковые. Распространенность анемий при данных заболеваниях составляет от 18-95%.

2. Опухоли: гемобластозы, солидные опухоли- 30-77%.

3. Аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие заболевания соединительной ткани, так же васкулиты, саркоидоз, хронические воспалительные заболевания кишечника, 8-71%.

4. Хроническое отторжение трансплантата 8-70%.

5. Хронические заболевания почек, 23-50%.

Патогенез

При АХЗ отмечается неадекватный синтез эритроцитов костным мозгом, укорочение продолжительности жизни эритроцитов до 80 дней, относительная недостаточность эритропоэтина, нарушение метаболизма железа.

В настоящее время считается, что образование гепсидина – ключевой механизм развития АХЗ.

Гепсидин – небольшой пептид, богатый цистеином, продуцируемый гепатоцитами. По своему строению представляет собой подковообразно

изогнутую структуру, стороны которой связаны между собой дисульфидными мостиками, тем самым образуя лестницепоподобную конфигурацию, благодаря которой гепсидин способен разрывать бактериальную мембрану, что обеспечивает его антибактериальные свойства. Гепсидин уменьшает концентрацию железа в крови, снижая активность ферропортина, который имеется в мембране макрофагов, а также гепатоцитов и энтероцитов. Тем самым он ингибирует абсорбцию железа из двенадцатиперстной кишки и активирует высвобождение железа из макрофагов. Гепсидин также вызывает убиквитин-зависимый протеолиз DMT-1, который участвует в переносе молекул железа из просвета двенадцатиперстной кишки в цитоплазму энтероцитов.

Главным регулятором производства гепсидина является гормон эритроферрон, синтезируемый делящимися эритроидными клетками-предшественниками костного мозга. Он подавляет синтез гепсидина при возникновении повышенной потребности в железе для синтеза гемоглобина. Бактериальные липополисахариды, ИЛ-6, активин В индуцируют высвобождение гепсидина из гепатоцитов, также они же регулируют экспрессию DMT-1.

В результате действия инфекционных возбудителей, опухолевых клеток и иммунных нарушений активируются Т-клетки (CD3+) и моноциты, продуцирующие цитокины: у-интерферон (ИФ-у) – Т-клетки, фактор некроза опухоли-а (ФНО-а), интерлейкины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 -моноциты-макрофаги. Под воздействием ИЛ-6 и липополисахаридов (ЛИС) в печени увеличивается синтез острофазового белка гепсидина, который блокирует всасывания железа в кишечнике и реутилизацию железа из депо (депонирование железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы), тем самым снижая концентрацию железа в плазме крови, что ведет к ограничению доступности железа эритроидным предшественникам и способствует развитию железодефицитного эритропоэза.

Другим важным фактором развития АХБ является неадекватно низкая продукция ЭПО вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон-гамма), которые усиливают действие гепсидина, вызывающего деградацию ферропортина, белка, ответственного за транспортировку железа из клеток слизистой кишечника и макрофагов в кровь и в красный костный мозг.

Противовоспалительные цитокины подавляют ответ эритроидных предшественников на эритропоэтиновую стимуляцию, что ведет к относительной недостаточности эндогенного ЭПО и нарушению нормального эритропоэза.

Действие ЭПО определяется центральным регулирующим влиянием на пролиферацию эритроидных клеток. Провоспалительные цитокины ингибируют влияние на ЭПО-рецепторы и связанных с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы, тормозят пролиферацию клеток. Цитокины же путем продукции лабильных свободных радикалов окружающими макрофагоподобными клетками оказывают токсическое влияние на эритроидные предшественники.

Таким образом, ведущую роль в развитии АХБ играет комплекс факторов, основными из которых являются нарушение гомеостаза железа вследствие повышенной продукции гепсидина и нарушение эритропоэза в виде неадекватно низкой продукции ЭПО.

Риск развития АХЗ увеличивается также за счет деструкции эритроцитов под влиянием цитокинов и повышенным эритрофагоцитозом, сокращающих сроки их жизни.

Клиническая картина

В клинике АХЗ выявляется анемический синдром, сочетающийся с симптомами основного заболевания. Выраженность клинических проявлений основного заболевания зависит от степени тяжести анемии.

Диагностика

При АХЗ в общем анализе крови в начале заболевания наблюдается нормохромная и нормоцитарная анемия, которая с дальнейшим прогрессированием заболевания становится гипохромной и микроцитарной, однако микроцитоз не достигает таких низких значений, как при ЖДА.

Принципиальное различие между ЖДА и АХБ заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному дефициту железа, тогда как патогенез АХБ является мультифакторной. Количество ретикулоцитов обычно нормальное или снижается. При АХЗ содержание трансферрина в норме или незначительно снижено, насыщение трансферрина снижается (так как железо откладывается в тканевых макрофагах), уровень свободного протопорфирина увеличен.

С высокой долей вероятности об АХЗ следует думать, если анемия развилась на фоне тяжелых заболеваний, это и будет являться основой диагностики, если таковые отсутствуют в анамнезе, диагноз АХЗ маловероятен. Параметры, используемые для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА, представлены в таблице 2, раздела ЖДА и основаны на оценке состояния обмена железа

Высокую диагностическую ценность для АХБ имеет снижение уровня концентрации рецептора трансферрина, отражающий степень доступности железа для клеток. Является индикатором дефицита железа в отличие от остальных не подверженным изменениям при развитии воспалительной реакции, поэтому он является приоритетным при дифференциальной диагностике АХЗ и ЖДА (повышен). В норме – 4-9 мкг/дл. Также в качестве дополнительного метода исследования используется определение уровня сывороточного эритропоэтина, который при ЖДА повышается, тогда как при АХЗ снижается или в пределах нормы.

Лечение

Адекватное лечение основного заболевания – наиболее эффективный способ лечения АХБ. Однако лечение АХБ необходимо при всех хронических заболеваниях, трудно поддающихся терапии (системные заболевания соединительной ткани, хронические воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ-инфекция и др.), поскольку анемия

значительно ухудшает прогноз и исходы этих заболеваний и является независимым фактором риска повышенной летальности.

Поскольку гепсидин блокирует всасывания железа в кишечнике, лечение АХЗ пероральными препаратами железа не эффективно. Внутривенная ферротерапия с патогенетической точки зрения более целесообразна, однако если она используется в виде монотерапии (в случаях доказанного ДЖ по низкому уровню НТЖ или ФС). У пациентов с опухолями или хроническими болезнями почек не рекомендуется применять длительную трансфузионную терапию из-за возможных осложнений – перегрузки организма железом.

Большим успехом в коррекции анемического синдрома явилась рациональная терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО), имеющая целый ряд преимуществ перед трансфузионной, а именно: значительное улучшение качества жизни, возможность амбулаторного лечения, отличная переносимость.

Показаниями к применению рчЭПО для лечения АХЗ у детей и подростков является показатель Нв (< 100 г/л).

Наиболее эффективной схемой лечения АХЗ является комбинированное использование рчЭПО и препаратов железа.

1) 150-300 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно или 600 МЕ/кг 1 раз в неделю внутривенно;

2) на фоне лечения рчЭПО дополнительно назначаются внутрь или внутривенно препараты железа в суточной дозе не более 5 мг/кг для профилактики функционального дефицита железа.

Лабораторный контроль проводится перед началом терапии и на фоне лечения каждые 7-10 дней: ОАК с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов, тромбоцитов.

Требования к результатам лечения: целевой уровень Нв – 110 г/л. Коррекция дозы рчЭПО: при отсутствии полного терапевтического ответа через 2 недели применения рчЭПО в дозе 150 МЕ/кг, определяемого как повышение уровня гемоглобина на ≥ 10 г/л от исходного при отсутствии трансфузий эритроцитарной массы, разовая доза препарата увеличивается на 50 МЕ/кг.

Последующее увеличение дозы рчЭПО предусматривается каждые 2 недели на 50 МЕ/кг при условии недостаточной скорости прироста уровня гемоглобина (< 5 г/л в неделю), максимально 300 МЕ/кг. Если доза в 300 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшее повышение дозы нецелесообразно.

Максимальная продолжительность введения рчЭПО – 12 недель. Если уровень Нв повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация превышает 120 г/л, следует прекратить введение препарата.

Диспансерное наблюдение

Учитывая симптоматический характер анемического синдрома, продолжительность наблюдения определяется клиникой основного заболевания.

2.5. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Апластическая анемия (АА) – заболевание системы крови, характеризующееся различной тяжести панцитопенией и недостаточностью костномозгового кроветворения, обусловленной развитием аплазии костного мозга.

Распространенность

АА – редкое заболевание, встречается с частотой 2-6 случая на 1 миллион детского населения в год.

Возрастных пиков заболеваемости не наблюдается. Заболевание практически с одинаковой частотой поражает детей обоего пола.

На долю приобретенной апластической анемии с известной этиологией приходится 10-20% случаев; большинство этих случаев являются гепатит-ассоциированными.

Этиология и патогенез

Этиологические факторы риска, индуцирующие развитие АА:

1) химические:

а) лекарственные препараты:

– дозозависимые (в определенной дозе повреждают костный мозг, нарушая образование клеток крови – цитостатики, иммунодепрессанты);

– действие которых на костный мозг объясняется индивидуально высокой чувствительностью больного – антибиотики, НПВС, сульфаниламиды);

б) ртуть, препараты золота, бензин, бензол, нитроэмали, пестициды;

2) физические-ионизирующее облучение;

3) биологические факторы-вирусные инфекции (вирусы гепатита, гриппа, Эпштейн-Барр, ВИЧ и др.), лейкозы;

Основными патогенетическими факторами АА являются:

1) поражение полипотентной стволовой гемопоэтической клетки;

2) поражение клеточного микроокружения стволовой гемопоэтической клетки и опосредованное нарушение её функции;

3) иммунная депрессия и индукция апоптоза стволовых кроветворных клеток;

4) укорочение жизни эритроцитов;

5) нарушение метаболизма кроветворных клеток.

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения считается иммунная агрессия, направленная против клеток-предшественников гемопоэза.

Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами, установлена повышенная продукция цитокинов, обладающих ингибирующим действием на гемопоэтические клетки (интерферон, фактор некроза опухоли) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т лимфоцитов (ИЛ-2). Активация лимфоцитов, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения приводят к

нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходят значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Классификация

Все случаи гипо-аплазии костного мозга могут быть классифицированы как наследственные, так и приобретенные.

I. Наследственные формы:

1. Наследственная гипопластическая анемия с поражением трех кроветворных ростков:

А) с наличием врожденных аномалий развития-полоска хромосом (анемия Фанкони);

Б) без врожденных аномалий развития (анемия Эстрена- Дамешека);

2. Наследственная парциальная анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Джозефа-Блекфена-Даймонда).

3. Врожденный дискератоз (ВДК) (синдром Цинссера-Энгмана-Коула) – крайне редкое генетическое заболевание.

II. Приобретенные формы. Современная классификация приобретенных трехростковых аплазий построена по этиологическому принципу:

1) Идиопатические (форма Эрлиха). У 90-80% больных первичная причина развития заболевания остается невыясненной, и подобная форма диагностируется как идиопатическая.

2) Вторичные. Известными причинами являются *этиологические факторы* риска, указанные выше:

– поствирусные;

– токсические (цитотоксические, радиационные);

– на фоне иммунных заболеваний (Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром, эозинофильный фасциит Тимона и карцинома тимуса):

Критерии тяжести АА в зависимости от степени снижения показателей крови

1. *тяжелая*: гранулоциты $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоциты $< 1\%$;

2. *сверхтяжелая*: показатель уровня гранулоцитов $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$;

3. все остальные случаи, не соответствующие критериям тяжелой и сверхтяжелой АА классифицируются как *нетяжелая АА* (средней тяжести)-гранулоцитопения $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $> 20 \times 10^9/\text{л}$.

Указанные показатели сочетаются с аплазией костного мозга в биоптате подвздошной кости.

Клиническая картина

Все симптомы АА объединены в три основных синдрома: анемический, геморрагический и синдром инфекционных осложнений.

I. Анемический синдром (см. подробнее стр.11).

II. Геморрагический синдром (обусловлен тромбоцитопенией), характеризуется появлением:

– геморрагии на коже и слизистых оболочках, на глазном дне, в склеры;
– носовых кровотечений, кровотечений из десен, почечных кровотечений, реже желудочно-кишечные, кровоизлияний в головной мозг.

III. Синдром инфекционных осложнений (обусловлены нейтропенией), симптомы могут развиваться внезапно в форме некротической ангины, язвенного стоматита, гингивита, синусита, пневмонии.

Острое внезапное начало АА наблюдается у 15 % больных и сопровождается выраженными носовыми, десневыми и маточными кровотечениями.

Чаще заболевание начинается постепенно, больной приспосабливается к проявлениям анемии и обращается за медицинской помощью уже при наличии значительных изменений в составе крови.

Диагностика

Диагноз АА устанавливается на основании:

1) Анамнеза. Анамнез является важной частью диагностической процедуры. Необходимыми вопросами, ответы на которые необходимо получить во время сбора анамнеза являются:

- Перенесение ребенком острого гепатита неустановленной этиологии (не А, не В, не С) в интервале 6 месяцев до настоящего заболевания

- Наличие болей в костях

- Наличие опухания суставов и суставных болей

- Наличие в анамнезе лихорадки неясной этиологии

- Перенесенные инфекционные заболевания и применявшиеся медикаментозные препараты в течение последних 6 месяцев

- Контакт с растворителями, лаками, красками

- Наличие гематологических заболеваний в семье

2) Физикальное обследование. Позволяет заподозрить синдромы, характеризующие АА, выявить изменения, оценить степень выраженности геморрагического синдрома и наличие инфекционных поражений, т.е. оценить непосредственную угрозу жизни пациента.

3) Лабораторное обследование:

3.1. ОАК: стойкое (более двух недель) снижение показателей минимум двух из трех линий периферической крови: тромбоциты менее $140 \times 10^9/\text{л}$; гранулоциты менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (для детей младше 5 лет – менее $1 \times 10^9/\text{л}$); гемоглобин менее 110 г/л;

3.2. Биохимический анализ крови. Обязательно исследуются уровни мочевины, креатинина, общего билирубина и его фракций, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, глюкозы, K^+ , Na^+ , Ca^{++} .

3.3. Морфологическое исследование костного мозга. В пунктате – снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов.

Аспирация костного мозга выполняется под общей анестезией приготавливаются препараты костного мозга, полученного из трех анатомически различных точек (передние и задние верхние ости подвздошной кости). У детей до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости и, в редких случаях, пяточной кости.

Пункция грудины категорически запрещена. Из каждой «точки» изготавливается 10 мазков, которые высушиваются на воздухе при комнатной температуре. Три мазка из каждой точки окрашиваются азуроэозином по Романовскому-Гимзе, остальные - по показаниям, в зависимости от результатов подсчета миелограммы.

3.4. Трепанобиопсия костного мозга. Выявляет уменьшение количества костномозговых кроветворных элементов и почти полное замещение кроветворного мозга жировой тканью (рис.1).

Выполняется из верхнего заднего гребня подвздошной кости под общей анестезией одновременно с пункциями костного мозга. Трепанобиоптат после получения помещается в 4% раствор формалина с буфером.

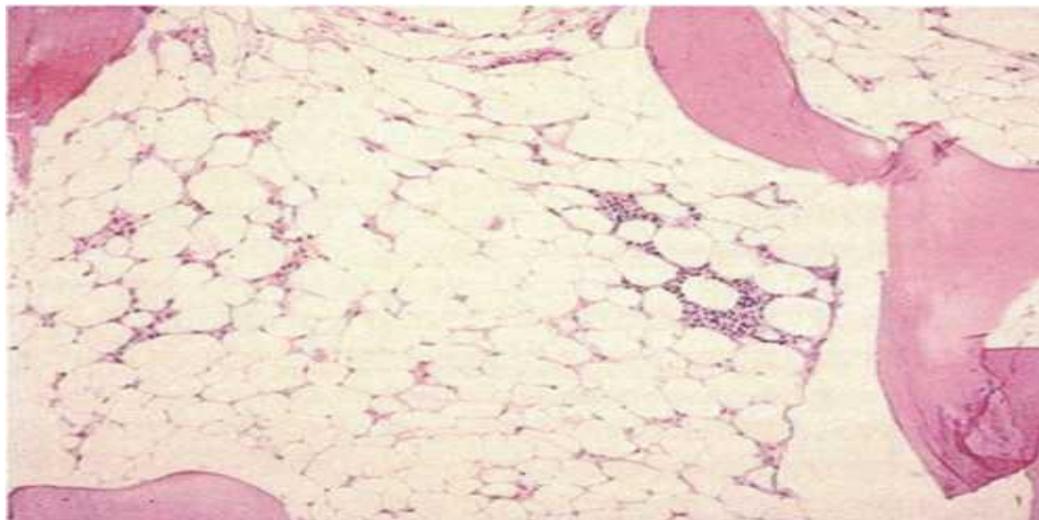


Рисунок 1— Биоптат подвздошной кости. Снижение количества кроветворных клеток в костном мозге и увеличение количества жировых клеток при АА.

3.5. Иммунофенотипирование, цитохимическое, цитогенетическое и молекулярногенетическое исследование клеток костного мозга. Выполняются только при наличии данных морфологического исследования, позволяющих заподозрить острый лейкоз или миелодиспластический синдром.

4) Инструментальные методы исследования:

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

- Рентгенография грудной клетки в прямой проекции, при необходимости – отдельных участков скелета.

- Компьютерная рентгеновская томография грудной клетки (при наличии кашля, тахипноэ, симптомов бронхообструкции и болей в грудной клетке).

- Электрокардиография.

Дифференциальная диагностика

АА следует дифференцировать с заболеваниями, которые могут сопровождаться цитопенией: миелодиспластическим синдромом (МДС), острым лейкозом, болезнью Маркиафавы-Микели (при развитии АА с гемолизом), с агранулоцитозом.

Для МДС с гипоплазией также характерны панцитопения и опустошение костного мозга, но в мазках крови можно встретить незрелые нейтрофилы или ядросодержащие эритроциты. В кроветворных клетках костного мозга обнаруживают диспластические изменения, а цитогенетическое исследование выявляет клональные хромосомные аномалии.

Острый лейкоз с гипоплазией можно принять за апластическую анемию, если в единичных мононуклеарах, присутствующих в костном мозге, не распознаны бласты. Дифференциальная диагностика АА и острого лейкоза представлена в таблице 5.

Таблица 5–Дифференциальная диагностика АА и острого лейкоза

Признак	АА	Острый лейкоз
Боль в костях	Не характерна	Очень характерна
Увеличение периферических лимфоузлов	Не характерно	Характерно
Инфильтрация яичек	Не бывает	Наблюдается часто
Поражение нервной системы	Не характерно (при тромбоцитопении)	Характерно
Увеличение селезенки	Только при развитии вторичного гемосидероза	Характерно
Особенности гемограммы	Глубокая панцитопения	Бласты, лейкоэмический «провал», анемия, тромбоцитопения
Особенности миелограммы	Резкое сокращение всех трех ростков	Бластоз выше 30%, уменьшение эритропоэтического ростка и
Хромосомные aberrации	Не характерны	Наблюдаются у большинства больных
Особенности трепанобиоптата	Жировое замещение костного мозга	Бластоз костного мозга

Для болезни Маркиафавы-Микели характерны гемосидеринурия и гемоглобинурия, высокий уровень свободного гемоглобина в плазме.

Общие принципы лечения

1. Оказание больному **первой помощи** (остановка кровотечений и купирование инфекции);

2. **Трансплантация костного мозга (ТКМ), спленэктомия.** ТКМ-источник стволовых клеток, проводится на ранних этапах болезни и показана в следующих случаях:

- наличие гистосовместимого донора костного мозга;
- молодой возраст больного;
- короткий гемотрансфузионный анамнез;
- тяжелая форма заболевания.

Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора костного мозга у большинства пациентов. Тем не менее ТКМ в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения молодых больных тяжелой АА при наличии гистосовместимого родственного донора костного мозга.

Содержание пациента при ТМК: пациент изолируется в палату, оснащенную НЕРА-фильтрами с ламинарным потоком воздуха или без такового. Пациент получает низкобактериальную пищу – т.е. тщательно кулинарно обработанную, с исключением сырых овощей и фруктов, сырокопченостей, конфет, чипсов, «живых» йогуртов и других кисломолочных продуктов, содержащих живые бактерии.

3. Основным методом лечения АА является программная иммуносупрессивная терапия-современная поэтапная тактика лечения взрослых больных в течение 1 года и более, включающая 2 основных препарата: антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А (ЦсА).

I этап. АТГ назначается уже на первом этапе лечения. Через 2-3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) начинается терапия циклоспорином А. Стартовая суточная доза ЦсА - 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания ЦсА в сыворотке крови.

II этап. Через 3-6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики в программу лечения включается второй курс терапии АТГ. При нетяжелой АА может быть проведена спленэктомия. Терапия ЦсА должна быть продолжена.

III этап. Через 6-12 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов. проводится спленэктомия, если она не была выполнена на предшествующих этапах лечения. Курс терапии ЦсА у больных АА продолжается 18-24 месяца и более.

Протокол ведения больных АА представлен в приложении 2.

Условия проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии

В течение первых 21-28 дней лечебного курса больной находится в асептических условиях одноместной палаты.

1. Перед началом курса лечения устанавливается подключичный катетер. Пункция подключичной вены осуществляется под контролем количества тромбоцитов периферической крови и после трансфузии тромбоконцентрата (не менее 6 доз).

2. Тщательная медикаментозная профилактика инфекций.

3. Адекватная трансфузионная терапия препаратами эритроцитарной массы и тромбоконцентрата.

4. Система организационных и медикаментозных мер по профилактике инфекций:

- уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором органического йода).

- запрет на взятие анализов крови из пальца и внутримышечные инъекции.

- тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток или ротового душа; при кровоточивости десен и слизистых, некрозах и изъязвлениях слизистых, использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого применяется обработка рта раствором хлоргексидина и вяжущими средствами.

- гигиена кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений дезинфицирующими средствами.

- обязательна строгая личная гигиена родителей и посетителей, антисептическая обработка рук персонала при входе в палату.

- до повышения гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ вся пища, за исключением свежих фруктов и овощей должна быть глубоко кулинарно обработана (варка, тушение, запекание). Запрещаются копчености и сырокопчености. Разрешаются фрукты и овощи в твердой кожуре, (огурцы, помидоры, яблоки, груши) которые могут быть вымыты с мылом. Лиственные овощи и любые ягоды и необрабатываемые фрукты (виноград, персики, абрикосы, гранаты, экзотические плоды, дыни, арбузы) запрещены. При отсутствии диареи разрешаются стерилизованные молочные и молочнокислые продукты (срок годности на упаковке – более 1 месяца). Запрещаются любые кисломолочные продукты с живыми культурами.

Программная комбинированная иммуносупрессивная терапия проводится больным с подтвержденным диагнозом АА при отсутствии противопоказаний.

Противопоказаниями служат тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью. Геморрагический синдром и инфекционные осложнения следует рассматривать как временные противопоказания, которые должны быть купированы до начала иммуносупрессивной терапии АТГ или ЦсА и до проведения спленэктомии.

4. Симптоматическая терапия.

В случае тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония) иммуносупрессивной терапии должна предшествовать интенсивная противoinфекционная терапия с учетом возбудителя (бактерии, грибы, вирусы). АТГ или циклоспорин назначаются не ранее, чем через 5-7 дней после нормализации температуры и исчезновения клинической симптоматики. При наличии геморрагического синдрома циклоспорин может быть назначен параллельно с заместительной терапией донорскими тромбоцитами.

При наличии нейтропении и температуры тела выше 38°C больным с АА показана антибактериальная терапия (антибиотики широкого спектра действия, обязательно с воздействием на грамотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку), назначают в максимальных или субмаксимальных дозах. Используются комбинации цефалоспоринов III-IV поколения (цефоперазон, цефепим, цефтазидим) с амикацином. Внутримышечное введение антибиотиков у пациентов с нейтропенией и тромбоцитопенией недопустимо.

Антигрибковая терапия у больных АА (амфотерицин В, вориконазол, каспофунгин) проводится на 3-7 день фебрильной нейтропении, сохраняющейся при терапии антибиотиками широкого спектра действия.

6. Трансфузионная терапия. Все клеточные компоненты крови - эритроцитная масса, тромбоконцентрат, гранулоцитарная взвесь - должны быть облучены в дозе 25 Грей.

При тяжелом геморрагическом синдроме, развитии ДВС-синдрома показано введение свежезамороженной плазмы.

Трансфузию донорских тромбоцитов проводят с использованием тромбоконцентрата. При наличии угрожающего геморрагического синдрома тромбоцитарная взвесь переливается независимо от числа тромбоцитов. Тромбовзвесь переливается в каждый из дней введения антитимоцитарного глобулина незадолго до начала инфузии последнего. В дальнейшем тромбоцитарная взвесь переливается для поддержания тромбоцитов на уровне $> 20 \times 10^9/\text{л}$.

Эритроцитная масса при АА используется с целью купирования анемического синдрома и для поддержания Нв на уровне > 80 г/л. При трансфузиях эритроцитарной массы необходим контроль показателей обмена железа, в первую очередь ферритина. Поэтому заместительная терапия должна сопровождаться адекватной хелаторной терапией. Содержание ферритина в крови более 1000 нг/мл требует дополнительного назначения дефероксамина (десферала) или деферазирокса (эксиджада).

Эффективность терапии

Эффективность лечения зависит от тяжести заболевания и возможности реализации программы, комбинированной иммуносупрессивной терапии или трансплантации костного мозга (ТКМ) на ранних этапах болезни. Совершенствование иммуносупрессивной терапии, использование различных комбинаций иммуносупрессоров позволили значительно повысить эффективность лечения АА, однако длительная выживаемость больных тяжелой АА остается невысокой, только 70-80 % пациентов живут дольше 5 лет.

Критерии гематологического ответа на терапию

Все виды гематологического ответа предполагают независимость от трансфузий эритроцитной массы и тромбоцитарной взвеси.

Полный гематологический ответ: достижение всех трех показателей: Нв > 110 г/л, гранулоциты $> 1500/\text{мкл}$ и тромбоциты $> 150000/\text{мкл}$.

Частичный гематологический ответ: Нв $> 90-110$ г/л, гранулоциты на $500/\text{мкл}$ выше, чем на момент диагностики и тромбоциты $> 30000/\text{мкл}$.

Повторный курс АТГ проводится при отсутствии как минимум частичного гематологического ответа через +100 дней от проведения первого курса АТГ.

Диспансерное наблюдение

Пациент передается педиатру (если есть должность – детскому гематологу) по месту жительства при наличии полной или частичной ремиссии. Педиатр (детский гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение. Частота осмотра пациента с апластической анемией составляет один раз в 2-4 недели на первом году, далее – в зависимости от клинического состояния и гематологической динамики, но не реже 1 раза в 3 месяца.

Лабораторные исследования.

1. Общий клинический анализ крови с обязательным ручным подсчетом лейкоцитарной формулы и определением ретикулоцитов проводится 1 раз месяц на первом году наблюдения, далее в зависимости от клинического состояния и стабильности гематологической картины, но не реже 1 раза в 3 месяца.

2. Биохимический анализ крови, включающий все позиции, определяемые при диагностике, до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в месяц во время приема циклоспорина А, далее – 1 раз в 3-6 месяцев.

3. Пункции костного мозга в плановом порядке не рекомендуются и проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания или эволюции в миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз.

Снятие пациента с диспансерного учета

Реципиенты трансплантации гемопоэтических клеток снимаются с диспансерного учета при условии окончания иммуносупрессивной терапии, наличии полной ремиссии, отсутствия сопутствующих заболеваний и осложнений трансплантации по истечении 5 лет после проведения трансплантации.

Реципиенты иммуносупрессивной терапии с диспансерного учета не снимаются никогда.

Радел 3. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ УСИЛЕННОГО КРОВЕРАЗРУШЕНИЯ (ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ)

3.1. ПОНЯТИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Гемолитические анемии (ГА) представляют собой обширную группу заболеваний, имеющих общую особенность патогенеза: уменьшение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови вследствие укорочения жизни эритроцитов. При этом способность костного мозга реагировать на анемические стимулы не изменена.

В структуре болезней крови у детей ГА составляют около 5,5%, а среди всех анемий – до 15%.

В физиологических условиях продолжительность жизни эритроцитов составляет 60-140 (в среднем 120) дней. Стареющие эритроциты подвергаются секвестрации в синусах селезенки, а также в костном мозге. Образовавшийся в результате физиологического распада эритроцитов пигмент билирубин циркулирует в крови в виде свободного (неконъюгированного) билирубина, который транспортируется в печеночную клетку, где при участии ферментов соединяется с глюкуроновой кислотой. Образовавшийся билирубин-глюкуронид (конъюгированный) проникает из печеночных клеток в желчные ходы и выделяется вместе с желчью в кишечник.

При ГА вследствие усиленного разрушения эритроцитов (разрушение эритроцитов происходит быстрее, чем их выработка костным мозгом) продолжительность их жизни укорачивается до 12-14 дней.

К общим синдромам ГА относят:

- – анемический (циркуляторно-гипоксический);
- – гемолитический;
- – тромботический.

Анемический синдром проявляется слабостью, головокружением, учащенным сердцебиением, одышкой.

Гемолитический синдром. Процесс разрушения эритроцитов с выходом Нв в окружающую среду называется гемолизом. В норме гемолиз завершает жизненный цикл эритроцитов и происходит в организме непрерывно (физиологический гемолиз).

Все гемолитические процессы делятся патогенетически в зависимости от места распада эритроцитов на два вида:

– *внесосудистый (внутриклеточный)* (рис. 2) обусловлен разрушением эритроцитов в ретикулоэндотелиальной системы и прежде всего в селезенке, в меньшей степени в печени и костном мозге. Повреждение эритроцитов клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы происходит при наличии на поверхности эритроцитов иммуноглобулинов, к которым макрофаги имеют рецепторы, а также при нарушении деформабельности эритроцитов, затрудняя их прохождение через синусоиды селезенки. Клинически наблюдаются гепато-, спленомегалия, иктеричность кожи и склер. Определяются анемия, ретикулоцитоз, значительное повышение непрямого билирубина, снижается гаптоглобин.

Выраженность желтухи зависит, с одной стороны, от интенсивности гемолиза, а с другой – от способности печени к конъюгированию свободного билирубина с глюкуроновой кислотой. В кале и моче повышение количества уробилина.

Кал интенсивно окрашен в темно-коричневый цвет вследствие повышенного содержания стеркобилина. Характерны синдром плейохромии (интенсивное окрашивание всех биологических жидкостей - мочи, кала, слюны, плазмы крови, слез, пота, ликвора). Заболевание-спутник -

желчнокаменная болезнь. В случае закупорки камнем общего желчного протока возникает синдром обтурационной желтухи: значительное повышение содержания билирубина, наличие желчных пигментов в моче, кожный зуд.

Макрофаг



Рисунок.2– Схема внутриклеточного гемолиза.

При *внутрисосудистом (внеклеточном)* гемолизе (рис. 3) разрушение эритроцитов происходит в кровеносном русле, и их содержимое поступает непосредственно в кровь. Возникает при травматическом повреждении эритроцитов, фиксации на их поверхности комплемента или под действием экзогенных токсинов. Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин, выводит через почки. Если гемоглобина слишком много, он откладывается в почечном эпителии в виде гранул гемосидерина, которые легко слущиваются. Характерно появление красной, бурой или черной мочи. Развивается умеренная желтуха. Биохимический маркер - свободный гемоглобин в сыворотке. В моче выявляются гемосидерин, гемоглобин. Заболевание-спутник – гемосидероз почек и хроническая (реже острая) почечная недостаточность.

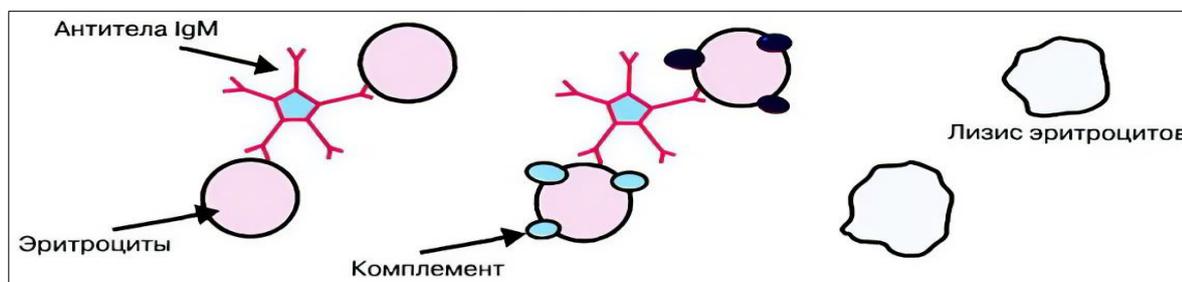


Рисунок 2– Схема внутрисосудистого гемолиза

Тромботический синдром включает тромбозы мелких сосудов костей, дистальных отделов пальцев, кончика носа и ушей, других органов (чаще селезенки), язвенно-некротические изменения передней поверхности голеней. Тромбозы связаны со сладж-синдромом – образованием столбиков эритроцитов при нарушении их свойств, а также со стимуляцией свертывающей системы крови продуктами внутрисосудистого распада эритроцитов, особенно ретикулоцитов.

Для врожденных ГА характерны аномалии развития вследствие внеутробно продолжающегося гемопоэза в тех местах, где он в норме происходит только внутриутробно – в костях черепа, ребрах и др. При этом

могут выявляться башенный череп, готическое небо (высокое сводчатое небо), выступающие скуловые дуги, узкие глазницы, седловидный нос, утолщенные эпифизарные отделы трубчатых костей и участков ребер в месте их прикрепления к грудине, укороченные дистальные фаланги пальцев (лизис кости на высоте гемолитического криза), саблевидные голени, сандалевидная щель стопы, низкий рост волос на лбу и затылке, деформация ушных раковин, аномалии роста зубов.

Протекают ГА с развитием *гемолитических кризов* — резким усилением симптомов на фоне непрерывно текущего гемолиза. При кризах повышается температура тела в связи с массовым распадом эритроцитов, увеличивается интенсивность желтухи, появляются сильные боли в животе, рвота.

К провоцирующим факторам гемолитических кризов относят:

➤ 1) физические — повышенная инсоляция, переохлаждение, перегревание;

➤ 2) химические:

а) производственные (соли тяжелых металлов, продукты переработки нефти и газа, лаки, краски, растворители, бензол, бензин);

б) лекарственные (противотуберкулезные, противомаларийные, противогрибковые препараты, некоторые антибиотики, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства);

➤ 3) биологические — инфекции, травмы, операции, стрессы (наиболее частая причина), беременность, роды, аборты.

3.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Наиболее оправдано разделение ГА на две основные группы — наследственные (врожденные) и приобретенные.

1. Наследственные ГА — 70% от всех гемолитических анемий, объединены по генетическому принципу, обусловлены патологией эритроцитов, имеют различия по патогенезу и клинической картине. Такие анемии в зависимости от обусловленной патологии могут подразделяются на:

➤ *мембранопатии* — связанные с дефектом мембран эритроцитов (наследственные микросфероцитоз, овалоцитоз);

➤ *ферментопатии* — связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов (дефицит пируваткиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - ГЛ-6-ФД);

➤ *гемоглинопатии* — нарушения связанные с дефектами структуры или синтеза гемоглобина (талассемия, серповидно-клеточная анемия).

Наиболее частым из перечисленных наследственных анемий является наследственный сфероцитоз (микросфероцитоз, болезнь Минковского Шоффара). Частота его встречаемости — в среднем 1 на 5000 населения. Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз) встречается с частотой 1:25000 человек. Дефицит глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы в мире встречается у 3% населения, преобладает в Африке и у жителей Средиземноморья. В настоящее время в связи с большой миграцией населения в Европе увеличилась частота гемоглинопатий.

2. Приобретенные гемолитические анемии - гетерогенная группа ГА, возникающих под влиянием физических, химических, медикаментозных, бактериальных, инфекционно-токсических, паразитарных факторов, обладающих способностью повреждать эритроциты и вызывать их преждевременное разрушение.

Приобретенные ГА включают несколько патологических симптомокомплексов с различными клиническими проявлениями, неоднородной этиологией и патогенезом.

2.1. Иммунные формы ГА (ИГА). Иммунные формы связаны с укорочением жизни эритроцитов вследствие воздействия АТ, при сохранении способности костного мозга реагировать на анемические стимулы.

Основным симптомом данных заболеваний является быстрое снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови.

2.2. Неиммунные формы ГА обусловлены внеэритроцитарной патологией. По этиопатогенетическому фактору развития гемолиза выделяют анемии:

– вызванные гиперактивностью ретикулоэндотелиальной системы (повышенное разрушение эритроцитов в селезенке);

– связанные с механическим повреждением эритроцитов (маршевая гемоглобинурия, разрушение эритроцитов возникающее при протезировании клапанов сердца и сосудов, синдром полиагглютинабельности эритроцитов);

– связанные с токсическим повреждением эритроцитов (химическое, инфекционно-токсическое) вызванные приемом лекарственных препаратов и химических агентов (хинин, хинидин, рифампицин, сульфаниламиды, свинец и др.);

– обусловленные дефицитом витамина Е.

Большинство приобретенных ГА носят иммунный характер.

Этиология ИГА

ИГА развиваются при различных нарушениях в системе иммунитета. Практически все типы иммунных гемолитических анемий сопровождаются внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, однако, иммунное разрушение последних требует обязательного участия и внесосудистых механизмов, и в первую очередь, работы селезеночных макрофагов по «очищению» организма от иммунных комплексов.

Наиболее частыми причинами иммунного разрушения эритроцитов являются:

1. переливание крови, несовместимой по системе АВО;
2. эритробластоз новорожденных, вызванный резус-конфликтом матери и плода;
3. лекарственно-зависимая форма;
4. гемолитические анемии, которые могут осложнять течение некоторые аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка) или опухоли лимфоидной системы (хронический лимфолейкоз);
5. идиопатические формы, этиология которых неизвестна.

ИГА подразделяются на:

2.1.1. аутоиммунные ГА- выработка антител против собственных неизмененных эритроцитов, возникают в результате формирования патологического клона плазматических клеток. *Подразделяется на:*

А) идиопатические (примерно 50% случаев ГА);

Б) вторичные (симптоматические).

Вторичные могут наблюдаться при:

– инфекционных заболеваний (вызванных вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, вирусами гепатита, ВИЧ и др.);

– гематологических заболеваний (лейкозы, лимфомы, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и др.);

– иммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит и др.);

2.1.2. гетероиммунные (гаптеновые) - ГА, обусловленные изменением антигенной структуры мембраны эритроцита в результате воздействия какого-либо фактора: вирусов, бактерий, лекарственных веществ. Эритроцит в этом случае является клеткой-мишенью, на которой происходит реакция гаптен-антитело (организм вырабатывает антитела против «чужих» антигенов). В качестве гаптена могут выступать такие лекарственные вещества (пенициллины, цефалоспорины, ибупрофен, диклофенак и др.). При этом действие лекарственных препаратов на эритроцитарную мембрану может реализовываться по разным механизмам. В одних случаях после фиксирования лекарственного вещества на поверхности RBC к нему образуются антитела класса IgG, которые далее взаимодействуют с лекарственным препаратом, и при этом происходит внесосудистый гемолиз без участия комплемента. В других случаях (например, фенацетин, ПАСК, сульфаниламиды, хлорпромазин) образуются антитела класса IgG или IgM, далее формируются циркулирующие иммунные комплексы, которые связываются с Fc-рецепторами RBC и вызывают их гемолиз после фиксации комплемента.

2.1.3. изоиммунные (или аллоиммунные) - анемии, связанные с формированием изоантител против групповых факторов эритроцита. Этот вариант анемии развивается тогда, когда АТ к эритроцитам попадают в организм плода из крови матери (гемолитическая болезнь плода или новорожденного, а также при переливании несовместимых донорских эритроцитов по системе АВО или резус и разрушение их антиэритроцитарными антителами реципиента, выработка организмом матери антител против эритроцитов плода);

2.1.4. трансиммунные -ГА, связанные с воздействием антиэритроцитарных антител матери, страдающей аутоиммунной ГА проникающих через плаценту и направленных против антигенов эритроцитов ребенка;

Частота встречаемости ИГА составляет около 100 случаев на 1 млн населения. Наиболее часто встречающимся заболеванием среди

приобретенных гемолитических анемий является аутоиммунная гемолитическая анемия.

Патогенез

Под влиянием внешних факторов в результате иммунизации организма вырабатываются антиэритроцитарные антитела (АТ) или сенсibiliзируются лимфоциты, что приводит к усиленному разрушению эритроцитов. Явления гемолиза усугубляются вторичным усилением эритрофагоцитарной активности макрофагов селезенки.

Причины появления антител гетерогенны (инфекционные агенты, аллергены, лекарства и др.) Под действием различных факторов изменяется антигенность мембраны эритроцитов и формируется иммунный ответ. Кроме того, некоторые микроорганизмы выделяют ферменты, трансформирующие мембрану эритроцитов, способствуя появлению так называемых полиагглютинабельных антигенов, которые разрушаются естественными АТ в плазме крови человека. Обычно эритроцитарные аутоАТ направлены против нормальных антигенов групп крови. Вследствие взаимодействия антиген-антитело происходят качественные изменения белка, старение и преждевременная гибель эритроцитов.

Инфекционные агенты могут также приводить к поликлональной активации В-лимфоцитов с последующим образованием антиэритроцитарных АТ (АЭАТ).

У пациентов с иммунными ГА в 3 - 4 раза увеличена субпопуляция В-лимфоцитов (CD5-CD19). Наличие иммунодефицитного состояния (дефицит Т-лимфоцитов супрессоров, аутореактивная активация лимфоцитов) способствует не только появлению антиэритроцитарных АТ, но и развитию лейко- и тромбоцитопении.

3.3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

3.3.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ

(болезнь Минковского-Шоффара)

Наследственный микросфероцитоз (анемия Минковского-Шоффара) – наследственная гемолитическая анемия, вследствие генетически обусловленного дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов (сфероциты).

Эпидемиология

Микросфероцитарная гемолитическая анемия как самостоятельная болезнь стала известна после работ О. Минковского (1900) и Шоффара (1907).

НС – это одна из наиболее распространенных во всем мире наследственных гемолитических анемий, но больше всего распространена у жителей Северной Европы.

Считается, что распространенность НС в мире порядка 1 случая на 5000 населения без существенных половых различий или 2,2 на 10.000

детского населения, но у жителей Северной Европы и Северной Америки может достигать 1 на 2000 человек при учете более легких форм болезни.

Этиология

НС относится к группе гетерогенных заболеваний, наследуемых преимущественно по аутосомно-доминантному типу-75%, 25% случаев – аутосомно-рецессивно или в результате спонтанных мутаций. Ген локализован на коротком плече 8 хромосомы.

Причина заболевания – количественные или качественные дефекты белка мембраны эритроцита – спектрина. Дефект возникает в более 50% случаев в результате мутаций в генах. В большинстве случаев у одного из родителей больного удается обнаружить признаки микросфероцитоза. Как правило наследственный микросфероцитоз диагностируют в детстве, легкие формы с субклиническим течением -в зрелом возрасте, иногда болезнь проявляется сразу после рождения.

Патогенез

В патогенезе НС основное значение имеют два фактора:

- 1) внутренний дефект эритроцитарной оболочки;
- 2) селезенка, избирательно захватывающая и разрушающая дефектные эритроциты. Дефекты при НС располагаются в мембране эритроцитов.

В основе заболевания лежит генетический дефект белка цитоскелета эритроцита (спектрина), который ведет к нарушению проницаемости мембраны, калий покидает клетку и внутрь эритроцита поступает избыточное количество натрия (Na^+). При этой анемии эритроциты больного обладают в 10 раз более высокой проницаемостью для Na^+ , чем эритроциты здоровых лиц. Это требует увеличения активности Na^+/K^+ АТФ-азы, что в свою очередь, усиливает расход АТФ. При дефиците энергии работа ионного насоса, откачивающего Na^+ из клетки, становится весьма затруднительной. Избыток натрия внутри клетки приводит к повышенному накоплению в эритроцитах воды.

Регистрируется осмотическое набухание клетки, снижение осмотической стойкости эритроцитов, изменение объема и формы клетки (с двояковогнутой на сферическую). Поддержание эритроцитами своей формы становится весьма затруднительным. В отличие от двояковогнутых нормальных эритроцитов сфероциты не обладают способностью деформироваться в узких участках кровотока, например, при переходе в синусы селезенки-несоответствие объема сфероцитов и капилляров синусов селезенки, они атакуются макрофагами *селезенки*, именно здесь и происходит их преждевременная гибель.

Срок жизни эритроцитов при анемии Минковского-Шоффара составляет 8-10 дней.

Постоянный гемолиз (происходит по внутриклеточному типу) эритроцитов в селезенке ведет к гиперплазии клеток ее пульпы и увеличению органа.

В связи с усиленным распадом эритроцитов повышается содержание свободного билирубина в сыворотке. Поступающий в повышенном

количестве в кишечник билирубин выводится из организма с мочой и, главным образом, с калом в виде стеркобилина. Суточное выделение стеркобилина при наследственном микросфероцитозе превышает норму в 10-20 раз. Следствием повышенного выделения билирубина в желчь являются плейохромия желчи и образование пигментных камней в желчном пузыре и протоках.

В большинстве случаев первые признаки выявляются в юношеском или зрелом возрасте. У детей болезнь обнаруживается обычно при обследовании по поводу заболевания родственников.

По этой причине в некоторых случаях наследственного сфероцитоза больным может быть рекомендована спленэктомия. Болезнь остается, но анемия может быть скорректирована.

Клинические проявления

Для НС характерны общие для ГА признаки: желтуха (без обесцвечивания кала), анемия, гепато-, спленомегалия, при кризе - слабость, утомляемость, чувство тяжести в левом подреберье. Жалобы вне обострения могут отсутствовать. Эти больные, по образному выражению Шоффара, «более желтушны, чем больны». Пациенты также могут иметь характерный внешний вид, связанный с наличием признаков дизэмбриогенеза: башенный череп, широкая спинка носа, высокое небо, узкие зубные дуги и др). Выраженных аномалий нет. Заболевание отличается доброкачественностью.

Клинически заболевание варьирует по степени тяжести от бессимптомного до тяжелого с массивным гемолизом.

Тяжесть течения зависит от степени нарушения общего состояния, темпов снижения гемоглобина, степени гипербилирубинемии. При выраженной анемии возможна задержка физического развития, гипогенитализм.

Типичный НС в период криза проявляется триадой клинических симптомов гемолиза: анемический синдром, ахолурическая желтуха, спленомегалия.

Классификация

1. Клинические проявления чрезвычайно разнообразны, в связи с чем выделяют различные формы НС по степени тяжести:

– *Бессимптомное течение НС* выявляется случайно (особенно в детском возрасте) после апластического криза, вызванного инфекционными факторами. Клинические признаки гемолиза отсутствуют;

– *Легкая форма НС* может быть выявлен при обследовании членов семьи больного, предполагает наличие гемолиза только во время инфекционных заболеваний (особенно парвовирусной, никакие другие инфекции не провоцируют такое внезапное падение гемоглобина, как парвовирусная), интенсивной физической нагрузке и т.п. Вне криза признаки гемолиза отсутствуют.

– *Среднетяжелая форма НС* проявляется типичными клиническими синдромами с периодическим усугублением в виде гемолитических кризов, которые возникают, как правило, на фоне инфекционно-воспалительных

процессов.

– *Тяжелая форма НС* характеризуется частыми кризами (гемолитическими и апластическими), костными деформациями, спленомегалией, отставанием ребенка в физическом и психомоторном развитии. Больные трансфузионно - зависимые, что нередко затрудняет верификацию диагноза и коррекцию гемолиза. Особенно это касается новорожденных, поскольку отсутствуют классические признаки гемолиза: спленомегалии еще нет, ретикулоцитоз незначителен, тест осмотической резистентности эритроцитов не изменен в результате большой устойчивости фетальных эритроцитов к гипотоническому стрессу.

Дети с НС могут быть классифицированы по клиническим проявлениям, используя критерии, показанные в (табл. 6).

Таблица 6– Классификация степени тяжести наследственного сфероцита.

Показатель	Бессимптомная	Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая
Гемоглобин г/л	>120	100 – 120	80 – 120	60 – 80
Ретикулоциты, %	<3	3 – 6	>6	>10
Билирубин, мкмоль/л	<17	17 - 34	>34-51	>51
Спектрин %	100%	80 - 100	50 - 80	40 - 60
Спленэктомия	Не требуется	Обычно не требуется в детском и подростковом возрасте	Показана в школьном возрасте, до полового созревания	Требуется в возрасте 3-5 лет (по возможности отсрочить до 6 лет)

Оценку тяжести следует проводить, когда ребенок в стабильном обычном состоянии, тогда как при сопутствующих заболеваниях тяжесть может быть завышена.

Дети с тяжелым НС (редко, около 5%) постоянно анемичны, и могут быть зависимы от трансфузий, особенно, в течение нескольких первых лет жизни.

2. По течению:

– *хроническое* – характеризуется обострениями (криз) и ремиссией – клинической и клинико-гематологической;

– *латентное* – течение субклиническое за счёт компенсаторных реакций костного мозга;

– *гемолитические кризы* делятся на: *регенераторные* – с нормальной реакцией костного мозга и *арегенераторные* – с истощением компенсаторных возможностей).

Провоцирующими факторами гемолитического криза являются: предшествующие инфекционные заболевания, прививки, психогенный стресс, возможно спонтанное возникновение криза.

Диагностика

Люди с НС (и дети, и взрослые) могут оставаться недиагностированными годы или десятилетия, если гемолиз легкий. Диагноз

может быть заподозрен по мазку крови (сфероциты) и клиническому нахождению спленомегалии. Верификация диагноза основывается на:

– положительном семейном анамнезе (наличие у близких родственников и членов семьи «апластических» кризов, желтухи, желчнокаменной болезни или спленэктомии, так же при сборе анамнеза необходимо выяснять были ли особенности течения периода новорожденности (интенсивная и/или затянувшаяся желтуха), случай мертворождения в семье);

– лабораторных критериях;

– инструментальных методах исследования.

Критерии диагностики НС:

1) ОАК с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов. Количество ретикулоцитов увеличено. Анемия-нормахромная различной степени выраженности. Число лейкоцитов и тромбоцитов варьируют в пределах нормы. снижение гемоглобина, уменьшение MCV, повышение MCHC, MSCV (средний объем сферической клетки), увеличение % гиперхромных клеток. При гемолитических кризах отмечается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

2) В мазке периферической крови преобладают микросфероциты, отличающиеся малым диаметром и отсутствием характерного для нормальных эритроцитов центрального просветления.

3) Биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин)- повышены;

4) ОАМ-определяется уробилируинурия, во время гемолитического криза -альбуминурия, микрогематурия.

5) Осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) -снижена;

6) Эритроцитометрия и построение кривой Прайс-Джонса – уменьшение среднего диаметра эритроцитов, снижение индекса сферичности и смещение эритроцитометрической кривой Прайс-Джонса влево.

7) Проба Кумбса –отрицательная;

8) Электрофорез белков мембраны эритроцитов в полиакриламидном геле в сочетании с количественным определением белков позволяют поставить окончательный диагноз.

9) Пункция костного мозга. При исследовании костного мозга выявляется признаки гиперплазии красного кроветворного ростка-увеличение количества эритрокариоцитов. Гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки не изменены.

10) Исследование кала-возможно высокое содержание стеркобилина.

11) Инструментальные методы исследования:

– УЗИ органов брюшной полости проводится для оценки размеров органов (определяется увеличение селезенки, печени), выявления камней в желчном пузыре, дополнительных долек селезенки, для прогнозирования сроков оперативного лечения;

– МРТ печени и сердца для диагностики осложнений проводимой заместительной терапии эритроцитной массой в тяжелых случаях.

Пациенты с впервые проявившимся НС с наличием семейного анамнеза, типичных клинических проявлений (анемия, желтуха и спленомегалия) и лабораторных данных (сфероциты в мазке периферической крови, повышение МСНС, повышение числа ретикулоцитов) не требуют дополнительных обследований.

Дифференциальная диагностика

НС следует проводить с заболеваниями, сопровождающимися сфероцитозом в ПК: аутоиммунными ГА, АВО- и Rh- несовместимостью у новорожденных, другими наследственными ГА (ферментопатиями, гемоглобинопатиями)

Лечение

1. *Хирургическое лечение*- спленэктомия показана при необходимости уменьшения гемолиза и увеличения продолжительности жизни эритроцитов. Оптимальный срок оперативного вмешательства в возрасте 5-10 лет.

Показания к спленэктомии:

- тяжелая форма в возрасте не ранее 3 лет;
- средне тяжелая форма в возрасте 6-12 лет;
- легкая форма – при наличии камней в желчном пузыре при одномоментном выполнении спленэктомии и холецистэктомии в любом возрасте старше 6 лет; при высокой билирубинемии и ретикулоцитозе при нормальном Hb в возрасте старше 6 лет (для предотвращения развития желчнокаменной болезни).

Один из параметров, который приводит к решению о спленэктомии- частые гемолитические кризы, гемолиз ассоциирован с повышенным оборотом эритроцитов и повышенной пигментной нагрузкой на печень – это может приводить к образованию желчных камней уже на первом или втором десятилетии жизни, и риск этого повышен при сочетании с синдромом Жильбера. Считается, что чем выше число ретикулоцитов, тем выше риск образования желчных камней.

После спленэктомии у больных наступает практическое излечение несмотря на то, что эритроциты сохраняют свои патологические свойства. Прекращение гемолиза объясняется удалением селезенки. Однако имеется риск возникновения таких осложнений спленэктомии как тромбозы, кровотечения, иммунодефиците состояния.

Профилактика инфекций после спленэктомии.

Вакцинопрофилактика. Перед проведением спленэктомии все пациенты должны быть вакцинированы в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В инфекций. Невакцинированным пациентам с НС проведение спленэктомии категорически противопоказано в связи с неоправданно высоким риском жизни угрожающих септических осложнений. Несмотря на проведение вакцинопрофилактики риск развития сепсиса после спленэктомии сохраняется пожизненно и тем выше, чем меньше возраст при проведении спленэктомии

Пенициллинопрофилактика – дети, перенесшие спленэктомию в возрасте до 6 лет должны получать пенициллин пролонгированного действия (дозовый режим: 1,2 млн. МЕ внутримышечно каждые 3 недели) или эритромицин (дозовый режим: 20 мг/кг/сут. в два приема) (В), в некоторых случаях оправдано и при спленэктомии в более старшем возрасте и у взрослых.

Трансплантация костного мозга - практически не проводится, так как реальную угрозу жизни заболевание представляет редко, а вероятность неблагоприятных исходов при трансплантации значительно выше.

2. Консервативная терапия.

2.1. Все пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением НС нуждаются в саплементации фолиевой кислотой и не обязательна при легкой форме. Ежедневная доза должна быть 2,52 мг/сут в возрасте до 5 лет, и 5 мг/сут старше 5 лет для предотвращения мегалобластных и апластических кризов

2.2. Трансфузии эритроцитной массы (отмытых эритроцитов) – эффективный метод лечения тяжелых, потенциально летальных случаев анемии и рекомендуется при снижении Hb менее 60 г/л, также при наличии противопоказаний к спленэктомии. В дозе 5-10 мл/кг веса детям раннего возраста, старшего - 100-200 мл до нормализации гемоглобина. При тяжелой форме НС у детей раннего возраста (до 3-х лет) могут требоваться ежемесячные заместительные трансфузии эритроцитной массы;

2.3. Заместительная терапия эритроцитной массой должна сопровождаться адекватной хелаторной терапией для поддержания ферритина сыворотки в диапазоне 800-1000 мкг/л. Начало хелаторной терапии после 10-15 трансфузий эритроцитной массы (взвеси) при ферритине сыворотки не менее 1000 мкг/л, отмена хелаторной терапии при достижении ферритина сыворотки 600 мкг/л.

Хелаторы: деферазирокс (начальная доза 30 мг/кг/сут per os ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут повышается или понижается в зависимости от ферритина сыворотки), дефероксамин (начальная доза 40 мг/кг/сут подкожно 5 дней в неделю в виде длительной инфузии (8-12 часов), при необходимости интенсивной хелации–100мг/кг/сут. непрерывно внутривенно капельно в течение 7-10 дней).

3. Лечение гемолитического криза и осложнений НС:

3.1. Дезинтоксикационная терапия включает:

– инфузионная терапия: внутривенное капельное введение реополиглюкина, 5% или 10% раствора глюкозы. В капельницу могут быть добавлены: ККБ, цитохром или аскорбиновая кислота, мембраностабилизаторы: раствор витамина Е, рибоксин, эссенциале. Расчет вводимой жидкости согласно возрасту;

– симптоматические средства: спазмолитики и желчегонные для профилактики дисхолии, дискинезии желчных путей, желчнокаменной болезни в периоде компенсации гемолиза (по индивидуальному плану)-но-шпа, аллохол, фолиевая кислота.

3.2. *Глюкокортикостероиды* показаны только в тяжелых случаях, при регенераторных (апластических) кризах парентерально в дозе 1-2 мг/кг до стабилизации криза (повышают выживаемость костного мозга в условиях гипоксии) в течение 3-5 дней.

Диспансерное наблюдение

Динамика лабораторных показателей

Ребенок с НС должен регулярно наблюдаться гематологом: легкая и средне-тяжелая формы 1 раз в год; тяжелая форма ежемесячно.

При каждом посещении гематолога необходимо оценивать общее состояние здоровья, физическое развитие ребенка, размер селезенки и толерантность к физической нагрузке.

Проведение лабораторного и инструментального обследования:

1. общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – при легкой форме 1 раз в год; при средне-тяжелой форме 1 раз в год при интеркуррентных заболеваниях; при тяжелой форме – ежемесячно;

2. биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) – при легкой и средне-тяжелой форме – 1 раз в год; при тяжелой форме – 1 раз в 1-3 мес.;

3. ультразвуковое исследование органов брюшной полости – при легкой форме каждые 3-5 лет; при средне-тяжелой форме ежегодно; при тяжелой форме ежегодно до спленэктомии, далее каждые 3-5 лет;

4. определение содержания фолатов в сыворотке крови – только тем, кто не получает саплементации фолатами;

5. ферритин сыворотки – ежеквартально пациентам, получающим, заместительные трансфузии эритроцитарной массой.

Прогноз

У больных с наследственным микросфероцитозом в целом прогноз для жизни относительно благоприятный. Выполнение клинических рекомендаций позволяет сохранить полноценную работоспособность пациента. Продолжительность жизни ограничена развитием осложнений.

3.3.2. ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ДЕФИЦИТОМ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГИНАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ (Г-6-ФДГ).

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназная недостаточность относится к разряду наследственных энзимопатий, при которых возникает дефицитом активности ферментов.

Этиология

Фермент Г-6-ФДГ играет решающую роль в процессах антиоксидантной защиты эритроцитов. Отсюда становится понятно, что при дефиците или аномалии этого фермента эритроциты становятся уязвимы по отношению к факторам окислительной природы и легко гемолизируются при их воздействии (эритроциты повреждаются в системном кровотоке).

Роль факторов-оксидантов могут выполнять:

– лекарственные препараты (всего около 60), обладающие окислительной способностью: сульфаниламиды, противомаларийные, противотуберкулезные анальгетики, некоторые химиопрепараты (фурадонин, ПАСК), витамин К;

– инфекционные агенты; вирусные (вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз), бактериальные (пневмонии, кишечные инфекции, сепсис), грибковые инфекции, аллергия, профилактические прививки;

– употребление в пищу растительных продукт (бобовые, стручковые) при наличии непереносимости (фавизм). Появление или резкое усиление имеющегося внутрисосудистого гемолиза наблюдается при употреблении в пищу конских бобов рода *favus*.

– диабетический кетоацидоз;

– уремия.

Снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах само по себе не провоцирует гемолиз, для его запуска нужны вышперечисленные внешние факторы.

Распространенность

Г-6-ФДГ самая распространенная ферментопатия и самая частая ГА на Земле. В мире насчитывается около 200 миллионов человек с дефицитом активности Г-6-ФДГ. Наиболее часто эта аномалия встречается в странах Средиземноморского побережья (Италия, Греция), в некоторых странах Латинской Америки и Африки, среди жителей Армении и Азербайджана. Носительство патологического гена описано у таджиков, грузин, русских.

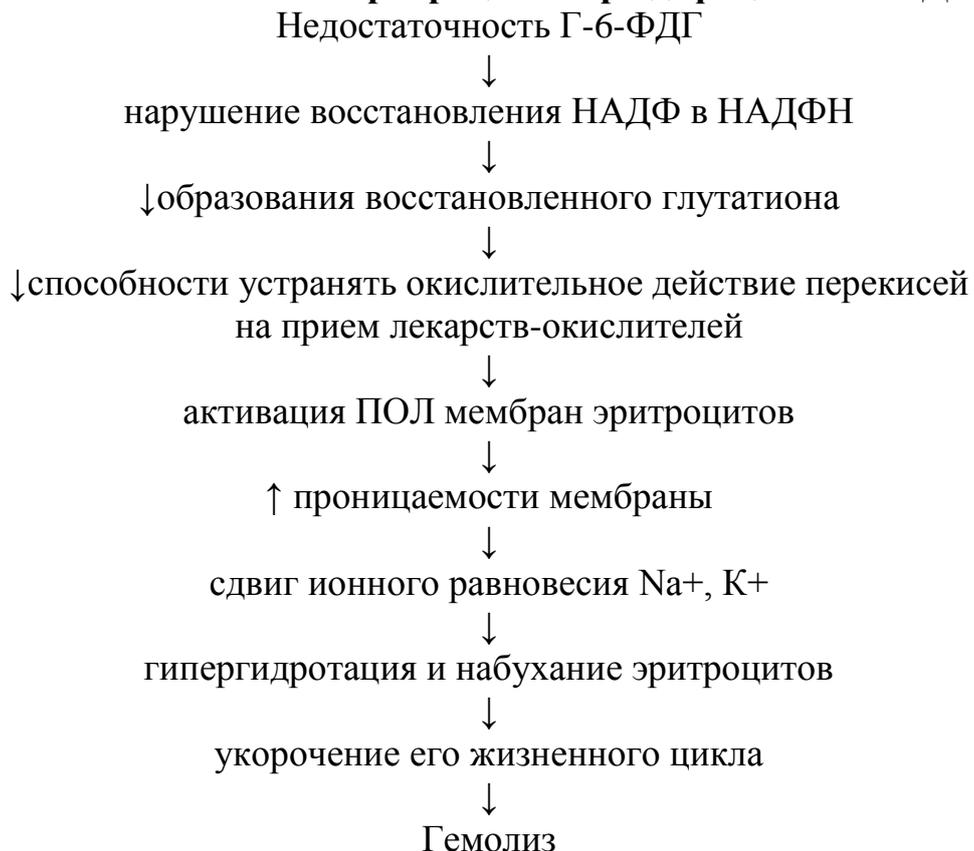
Нозология зарегистрирована в Книге рекордов Гиннесса по нескольким номинациям: самое частое наследственное заболевание в мире, самая частая патология со сцепленным с полом типом наследования, самое большое количество разновидностей, преимущественно связанных с регионом проживания носителей патологических генов.

Патогенез

Дефицит Г-6-ФДГ наследуется по рецессивному типу, сцепленному с полом (ген, регулирующий синтез Г-6-ФДГ, располагается на одной из X-хромосом), в связи с чем клинические проявления данной патологии наблюдаются преимущественно у мужчин.

При низкой активности Г-6-ФДГ в эритроцитах нарушаются процессы восстановления никотинамидинуклеотидфосфата (НАДФ) и превращения окисленного глутатиона в восстановленный, предохраняющий эритроцит от разрушающего действия потенциальных гемолитических агентов (фенилгидразин, некоторые лекарственные средства, бобовые и др.). Гемолиз происходит преимущественно внутрисосудистым путем.

Патогенез гемолиза эритроцитов при дефиците Г-6-ФДГ



Общие черты гемолитических анемий, связанных с внутрисосудистым гемолизом

Эти анемии могут быть классифицированы как нормоцитарные и нормохромные, а также регенераторные (количество ретикулоцитов повышено). Для острого гемолиза характерно уменьшение гематокрита.

В крови, кроме значительного повышения неконъюгированного билирубина, может и обнаруживаться гемоглобин, в связи с этим, сыворотка иногда имеет розоватый оттенок и ЦП увеличивается. Однако, эта «гиперхромия» имеет ложный характер, поскольку не отражает истинного насыщения эритроцитов гемоглобином. Отсутствует также и сывороточный гаптоглобин, что объясняется его высоким расходом при инактивировании сывороточного гемоглобина.

В моче больных с острой гемолитической анемией также могут присутствовать гемоглобин и гемосидерин, отчего она приобретает темный цвет.

Наблюдаются желтуха, увеличение и полнокровие печени и селезенки, умеренное увеличение и набухание почек. Микроскопически в почечных канальцах обнаруживают гемоглобинсодержащие цилиндры. В печени и селезенке наблюдается макрофагальная реакция с наличием в макрофагах гемосидерина.

Клиническая картина

Клинические проявления зависят от клинико-гематологического варианта и степени дефицита Г-6-ФДГ.

Бессимптомная форма дефицита Г-6-ФДГ может быть диагностирована только при определении активности Г-6-ФДГ в Ег, клиническая симптоматика отсутствует.

Хроническая гемолитическая анемия при дефиците Г-6-ФДГ проявляется неяркими симптомами ГА (желтуха, неконъюгированная гипербилирубинемия, нормоцитарная гиперрегенераторная анемия), которые увеличиваются под влиянием провоцирующих факторов.

Острый внутрисосудистый гемолиз наступает через 2-3 дня после действия провоцирующего агента, характеризуется высокой температурой тела, сильными головными болями, многократной рвотой с примесью желчи в рвотных массах, интенсивно окрашенным жидким стулом, выраженной желтухой (интенсивный лимонно-желтый цвет), увеличение селезенки, реже - печени, значительным снижением Hb и Rf. Расширение границ сердца, глухость тонов, тахикардия, систолический шум на верхушке, возможны расстройства сознания и судороги.

Характерным является развитие гемолитического криза: появление темной мочи, иногда вплоть до черного цвета, связанной с внутрисосудистым распадом эритроцитов и выделением гемосидерина. Вследствие закупорки почечных канальцев продуктами распада гемоглобина и снижения клубочковой фильтрации возможно развитие острой почечной недостаточности, при тяжелом продолжительном течении криза.

Диагностика

Диагноз гемолитической анемии, связанной с дефицитом Г-6-ФДГ, устанавливается на основании типичной клинико-гематологической картины острого внутрисосудистого гемолиза, анамнеза (связь заболевания с приемом лекарств или бобовых продуктов либо отягощённая наследственность), данных лабораторно-инструментальных исследований, выявляющих снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах больных, а иногда их родственников.

Критерии диагностики Г-6ФДГ:

1. ОАК с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов (средний диаметр эритроцитов, индекс сферичности (норма $>3,5$), индекс овалоцитоза (норма $>0,85$), % содержание морфологических форм

В течение первых двух суток гемолитического криза у больных. Отмечаются высокий ретикулоцитоз с пиком через 10–20 дней, наличие нормоцитов в крови. Особенностью эритроцитов является присутствие в них телец Гейнца, представляющих собой денатурированный гемоглобин.

2. Биохимический анализ крови – общий билирубин и его фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин. Концентрация билирубина в сыворотке крови повышена за счет непрямой фракции различной степени выраженности;

2. Определение активности фермента Г-6-ФДГ (снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах больных, а иногда их родственников);

3. Осмотическая резистентность эритроцитов до и после инкубации - эритроциты быстро гемолизируются в гипотоническом растворе натрия хлорида (гемолиз начинается в 0,6–0,7% растворе). Осмотическая резистентность эритроцитов нормальная или повышенная. Во время криза отмечается лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов и более молодых форм.

4. ОАМ–определение гемосидерина; свободный гемоглобин в моче;

5. Анализ кала – обнаруживается стеркобилиноген при массивном внутрисосудистом гемолизе - гемоглобинурия;

6. В костном мозге наблюдаются гиперплазия эритроидного ростка, явления эритрофагоцитоза.

7. Инструментальные методы исследования:

– УЗИ органов брюшной полости и почек – для оценки размеров печени и селезенки, определения наличия камней в желчном пузыре и степени повреждения почек;

– ЭКГ – определяется увеличение частоты сердечных сокращений, нарушений питания мышц сердца, реже – нарушения ритма сердца;

– эхокардиография – для оценки нарушений сердечной деятельности при гемолитическом кризе.

Дифференциальный диагноз

Проводят с иммунными гемолитическими анемиями, с мембранопатиями, гемоглинопатиями по обнаружению дефицита фермента Г-6-ФДГ в эритроцитах.

Лечение

Лечение заключается в устранении факторов, провоцирующих гемолиз. При развитии тяжелых гемолитических кризов - переливание свежеситратной крови, внутривенное введение жидкостей (большого количества физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы).

При нетяжелом гемолитическом кризе с незначительным снижением гемоглобина, легкой желтушностью и гипербилирубинемией назначают антиоксиданты (ревит, препараты витамина Е).

Применяются средства (ксилит, рибофлавин), способствующие увеличению восстановленного глутатиона в эритроцитах, количество которого снижается при гемолитических кризах.

При тяжелых гемолитических кризах с выраженными признаками внутрисосудистого гемолиза необходима профилактика острой почечной недостаточности. Внутривенно капельно вводят 1-4% раствор натрия гидрокарбоната, что предупреждает развитие метаболического ацидоза и действует как слабое диуретическое средство, способствующее выведению продуктов гемолиза. Применяется 2,4 % раствор эуфиллина, действующий как слабый диуретик и антиагрегант тромбоцитов, улучшающий почечный кровоток. Для форсированного диуреза используют 10 % раствор маннитола (1 г на 1 кг массы тела).

В случае угрозы ДВС-синдрома назначают гепаринизированную криоплазму от 5 до 10 мл на 1 кг массы тела в сутки. Гепаринизация осуществляется введением в емкость с размороженной плазмой гепарина из расчета 1 ЕД на каждый миллилитр вводимой плазмы.

В случаях длительной анурии показано применение экстракорпорального диализа.

Профилактика

Профилактика гемолитических кризов заключается в тщательном сборе анамнеза перед назначением средств, способных спровоцировать гемолитический криз при дефиците Г-6-ФДГ.

Прогноз

Прогноз относительно жизни благоприятный. При соблюдении профилактических мероприятий клинические проявления гемолиза редки и не выражены.

Однако при развитии анурии и почечной недостаточности, когда не распознана и не устранена причина криза, прогноз может быть весьма серьезен и зависит от скорости устранения провоцирующего криз фактора, возраста пациента (чем младше пациент, тем тяжелее исход болезни) и компенсаторных возможностей организма ребенка.

3.3.3. ТАЛАССЕМИЯ

Талассемия (мишеневидно-клеточная анемия, болезнь Кули) - наследственная гемолитическая анемия, развивающаяся вследствие нарушения синтеза гемоглобина в результате уменьшения или отсутствия одной или нескольких глобиновых цепей (альфа или бета).

Талассемия относится к группе анемий с нарушением утилизации внутриклеточного железа для синтеза гемоглобина, сопровождающиеся неэффективным эритропоэзом. Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Распространённость

Название «талассемия» происходит от греческого слова «море», «thalassa» и переводится как «морская анемия», так как болезнь впервые была обнаружена у лиц, живущих у берегов Средиземного моря.

Широко распространена в странах Средиземноморского бассейна, в Средней и Юго-Восточной Азии, Ближнего и Среднего Востока. В РФ заболевание встречается в популяциях Северного Кавказа, Дагестана, Поволжья и т.д. Распространению гена способствуют этнические факторы и обычаи - родственные браки.

Классификация

Клинически различают основные альфа и бета- талассемию, большую, промежуточную и малую формы.

Альфа-талассемия – результат недостаточного образования альфа-глобиновых цепей.

Бета-талассемия – результат недостаточного синтеза бета-глобиновых цепей, среди всех талассемий наиболее широко распространены бета-талассемии.

Большая бета-талассемия (анемия Кули) является самой тяжелой формой заболевания, при которой пациент нуждается в регулярной пожизненной заместительной терапии. Приводит к смерти большинства больных в детском возрасте (10 лет) от гемосидероза внутренних органов, анемической комы или тромботических осложнений.

При *промежуточной форме* клинические проявления болезни выражены в меньшей степени и потребность в трансфузиях возникает редко.

Малая форма талассемии чаще бессимптомна, редко характеризуется легкой анемией, появляющейся на фоне интеркуррентных заболеваний и не нуждающихся в коррекции.

Клиническая тяжесть заболевания не стабильна и может изменяться с течением заболевания и возрастом больного.

Большая талассемия - гомозиготная, промежуточная - гомо- или гетерозиготная, малая - гетерозиготная.

Этиология и патогенез

Талассемия – генетическое заболевание, возникает при повреждении генов гемоглобина и тяжесть заболевания зависит от глубины поломки генов.

У здорового человека за образование альфа-глобиновых генов отвечают четыре альфа-глобиновых гена по два на каждой 16-й хромосоме ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$).

Потеря одного альфа-глобинового гена ($-\alpha/\alpha$ или $\alpha\Gamma\alpha/\alpha\alpha$) выражается бессимптомной формой альфа-талассемии.

Потеря двух альфа-глобиновых генов ($-\alpha/-\alpha$ или $--/\alpha\alpha$) сопровождается легким течением альфа-талассемии с минимальными проявлениями.

Отсутствие функции трех альфа-глобиновых генов ($-\alpha/-\alpha$ или $--/\alpha\Gamma\alpha$) проявляется клинически выраженными изменениями (гемоглобин может колебаться в диапазоне от 30 г/ до 100 г/л). Эта форма называется *гемоглобинопатия H*.

Отсутствие функции всех четырех альфа-глобиновых генов сопряжено с внутриутробной гибелью плода или преждевременным рождением ребенка с анемической водянкой плода. В настоящее время при проведении внутриутробных переливаний эритроцитной массы удается сохранить жизнь таким пациентам.

Бета-глобины кодируются бета-глобиновым геном, который локализуется на 11-й хромосоме (β/β). Для нормального образования молекулы гемоглобина необходима работа двух бета-глобиновых генов (β/β). Нарушение работы гена может быть незначительным, т. е. количество образующейся бета-глобиновой цепи незначительно меньше нормы ($\beta++$), существенным (количество образующейся бета-глобиновой цепи существенно меньше нормы ($\beta+$) или полное отсутствие функции гена (синтез бета-глобиновой цепи не возможен ($\beta 0$)).

Если у человека поврежден только один бета-глобиновый ген, то, как правило, заболевание – бета-талассемия – протекает легко (малая форма или здоровый носитель).

Повреждение обоих генов приводит к тяжелому течению бета-талассемии – промежуточной и большой форме заболеванию, последняя известна как анемия Кули.

Возможны сочетания альфа- и бета-талассемии, что относительно выравнивает баланс синтеза альфа- и бета-глобиновых цепей, приводя к более мягкому проявлению.

Основой патогенеза является невозможность образование комплементарных пар, состоящих из α - и β -цепей из-за нарушения соотношения цепей специального белка глобина. Глобин образует гемоглобин. Гемоглобин жизненно важен в организме, так как он входит в состав эритроцитов, которые переносят кислород от легких ко всем тканям и органам. В результате из-за разрушения неправильного гемоглобина эритроциты быстро разрушаются.

Снижение синтеза цепей глобина приводит к двум патофизиологическим последствиям. Во-первых, развивается микроцитарная анемия. Во-вторых, происходит агрегация избыточных свободных цепей глобина, продуцируемых неповрежденными генами (β -цепей при α -талассемии и α -цепей при β -талассемии). Агрегаты неспаренных глобиновых цепей прикрепляются к мембране эритроцита и повреждают ее, вызывая преждевременную гибель клетки (патологический гемолиз).

В тяжелых случаях большинство эритроидных предшественников разрушается в костном мозге (неэффективный эритропоэз).

Те эритроциты, что выходят в циркуляцию, преждевременно разрушаются макрофагами селезенки или печени.

В противовес этому срабатывают компенсаторные механизмы активации эритропоэза. Во-первых, происходит эритроидная гиперплазия костного мозга (красный росток костного мозга при гомозиготной талассемии может увеличиться в 40 раз), что вызывает расширение костномозговых полостей и деформацию прежде всего плоских костей скелета. Во-вторых, образуются экстрамедуллярные очаги гемопоэза в печени и селезенке, паравертебральных зонах.

Клинические проявления

Болезнь может протекать как бессимптомно (крайне редко), так и с клиническими проявлениями: выраженный анемический синдром (анемическая кардиомиопатия с развитием перикардита), внесосудистый гемолиз (желтуха, гепатоспленомегалия). Тромбозы мало характерны.

Кризис протекают тяжело, так как гемоглобин и эритроциты изначально снижены. Выявляется множество аномалий развития (опущение переносицы, монголоидный разрез глаз, открытые передние верхние зубы и ряд других). Генерализованный остеопороз с возможными патологическими переломами. Нередко у детей с талассемией возникает отставание в умственном развитии, в росте (нанизм вследствие задержки созревания костей), гипогонадизм.

Легкие, клинически незначимые формы талассемии, обычно представлены у гетерозигот, большинство которых являются здоровыми носителями этих заболеваний. В мазках крови этих людей можно увидеть

изменение внешнего вида эритроцитов (красных кровяных клеток) в виде гипохромии (эритроциты более бледные, чем обычно), микроцитоза (уменьшение размера), мишеневидности, наличие клеток различной формы (пойкилоцитоз) и размера (анизоцитоз).

Клинически значимые формы талассемии включают следующие состояния.

Большая форма бета-талассемии (анемия Кули), клинические проявления наблюдаются после 6 месяцев жизни, симптомокомплекс формируется к 2 годам жизни. Проявляется тяжелой анемией (глубоким снижением гемоглобина) бледностью кожных покровов, раздражительностью, увеличением живота из-за увеличения печени и селезенки, желтуха, изменения скелета (остеопороз, истончение коркового слоя костей, патологические переломы, изменения костей черепа и конечностей) формируются позже.

Пациенты с промежуточной формой бета-талассемией, как правило редко нуждаются в заместительных трансфузиях (переливаниях) донорских эритроцитов, но в некоторых случаях частота переливаний у них может учащаться: с возрастом, при развитии выраженного увеличения размеров селезенки (спленомегалии), при присоединении инфекций и во время беременности. Анемический синдром при промежуточной форме дебютирует в возрасте 3-6 лет;

Малая талассемия характеризуется легким течением.

В связи с диагностическими трудностями гетерозиготная *альфа талассемия*, как правило, не выявляется и может быть трактована на практике как гипохромная, резистентная к терапии препаратами железа анемия. Важное клиническое значение имеет лишь Н-гемоглобинопатия, которая имеет клинические проявления сходные с промежуточной формой бета-талассемии.

Диагностика

1. ОАК, в котором необходимо обратить внимание не только на концентрацию гемоглобина (Hb), но и на число эритроцитов (RBC), эритроцитарные индексы и ретикулоцитов (анемия гипохромная, гиперрегенераторная, микроцитарная, гипохромия и базофильная пунктация, пойкило-, анизоцитоз, эллиптоцитоз, мишеневидность эритроцитов, повышение СОЭ);

2. Эритроцитометрия (MCV менее 75 мкм^3 , MCH $< 26 \text{ пг}$);

3. Биохимический анализ крови (повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции, сывороточного железа, сывороточного ферритина, трансферрина, ЛДГ);

4. В общем анализе мочи определяются уробилин и желчные пигменты;

5. Пункция КМ (гиперплазия эритроидного ростка, увеличение количества сидеробластов, нарушение эритролейкоцитарного соотношения, уменьшение зрелых эритрокариоцитов);

6. Определение продолжительности жизни эритроцитов (укорочение);

7. Исследование фракций гемоглобина методом капиллярного электрофореза или высокоэффективной жидкостной хроматографии. случае талассемии будут изменены пропорции нормальных фракций гемоглобина или выявлен аномальный гемоглобин;

8. Определение осмотической стойкости эритроцитов (повышение);

9. R-логическое исследование черепа (утолщение губчатого слоя костей свода, поперечная исчерченность на пластинке лобной и теменной костей);

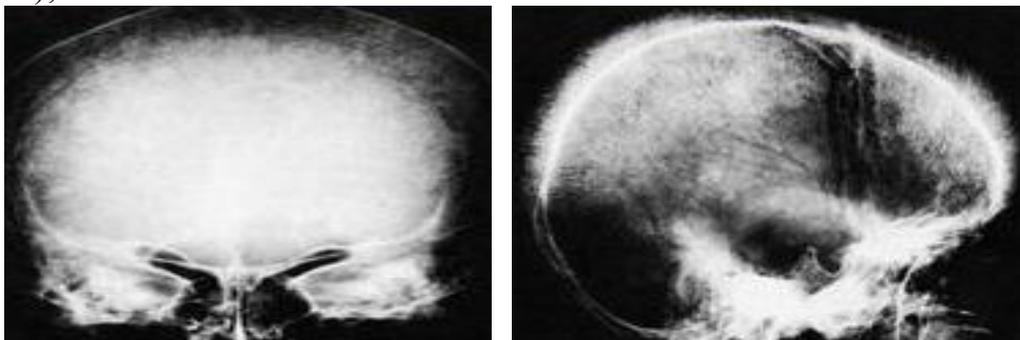


Рисунок 4 - Рентгенограммы костей черепа при β -талассемии.



Рисунок 5 - Рентгенограммы трубчатых костей при β -талассемии.

10. Десфераловый тест (нормальный или повышен, при железодефиците снижен);

11. Цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование;

12. Определение фетального гемоглобина химическим или цитологическим методом (повышено), уровня гемоглобина Bart (аномальный тип гемоглобина) в пуповинной крови новорожденных (высокий);

13. Обследование родителей;

14. Пренатальная диагностика (амниоцентез);

15. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости- для оценки размеров печени и селезенки, состоятельности желчевыводящих путей.

Лечение

1. Больные малой формой бета-талассемии и здоровые носители талассемии не требуют лечения. Для них очень **важно соблюдение здорового образа жизни**: сбалансированное питание, двигательная активность, отсутствие вредных привычек (курение, алкоголь, употребление токсичных веществ), что позволит организму самостоятельно компенсировать генетический дефект.

Для всех пациентов с любой формой талассемии в любом возрасте принципиально важна *двигательная активность* – занятия физкультурой и спортом (без участия в соревнованиях), что позволит максимально поддержать минерализацию костей скелета, особенно при средне-тяжелых и тяжелых клинических формах талассемии.

2. Этиотропное лечение – в настоящее время радикальной терапией клинически значимых форм талассемии считается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), источником которых может быть костный мозг, периферическая кровь и пуповинная кровь. Успешно применяется, преимущественно в детском возрасте. Безрецидивная выживаемость достигает более 70% при условии, что до этого больной получал адекватную терапию (трансфузии донорских эритроцитов при гемоглобине 95-100 г/л до Hb не менее 125 г/л в сочетании с хелаторной терапией, незначительное увеличение селезенки (не выступает ниже края реберной дуги), отсутствие признаков фиброза в печени.

3. Патогенетическое лечение – выполнение спленэктомии – показано в детском и юношеском возрасте при отсутствии гепатомегалии. У взрослых спленэктомия выполняется редко в связи с сочетанием спленомегалии и гепатомегалии, усилением внутри- печеночного гемолиза, ухудшением всех функций печени после выполнения спленэктомии.

4. Симптоматическое лечение:

4.1. Основным методом лечения пациентов с *большой формой бета-талассемии* вне зависимости от их возраста является трансфузии (переливания) отмытых эритроцитов (эритроцитарная масса лишенная белков плазмы, лейкоцитов, тромбоцитов, микроагрегатов клеток и стромы, разрушенные при хранении клеточных компонентов, получают путем трехкратного отмывания в изотоническом растворе) для поддержания гемоглобина в диапазоне 95-125 г/л в сочетании с хелаторной терапией (т.е. лечением, направленным на удаление из организма избытка железа) и для сохранения нормальных темпов роста и развития в детском возрасте, для сохранения качества и продолжительности жизни не отличающегося от здоровых людей – во взрослом возрасте, вынуждены регулярно каждые 3-4 недели в течение всей жизни получать трансфузии (переливания) донорских эритроцитов. Без лечения средняя продолжительность жизни – 4 года.

Пациенты с промежуточной формой бета-талассемии (и другими клинически схожими формами талассемии) в трансфузиях донорских эритроцитов нуждаются редко (например, при снижении гемоглобина менее 50 г/л, при сопутствующих инфекциях, при проведении хирургических операций, на время беременности, при выраженной задержке роста, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, склонности к тромбозам, тяжелые костные деформации).

Трансфузии эритроцитарной массой нежелательны в связи с частым образованием антиэритроцитарных аутоантител и присоединением компонента аутоиммунной гемолитической анемии, а также образованием антилейкоцитарных антител и, как следствие, появлением фебрильных реакций на последующие переливания. Развитие гемосидероза при частых

переливаниях эритроцитов неизбежно. Первое проявление гемосидероза - коричневая пигментация кожи, в дальнейшем - развитие цирроза печени и хронической почечной недостаточности.

4.2. Хелаторная терапия (десфералотерапия):

-назначается десферал, дефероксамин, деферазирокс; подкожно в виде 6-8- часовой инфузии или в/м; сочетание десферала и аскорбиновой кислоты внутрь, так как аскорбиновая кислота потенцирует действие десферала; контролем за терапией является десфераловый тест, нормализация уровня сывороточного железа);

– витаминотерапия. Целесообразно назначение фолиевой кислоты, используемой костным мозгом в большом количестве, в связи с неэффективным эритропоэзом, ежедневно в течение 3 недель).

Критериями эффективности лечения являются: улучшение состояния и лабораторных показателей (повышение гемоглобина и количества эритроцитов, снижение уровня билирубина, сывороточного железа, сывороточного ферритина), уменьшение клинических проявлений.

Осложнения:

- гемосидероз кожи и органов;
- патология эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз и др.);
- патология сердца (миокардиальный гемосидероз, кардиомегалия, перикардит, сердечная недостаточность, кардиосклероз);
- сепсис;
- посттрансуфионные реакции и осложнения;
- патология печени (вирусные гепатиты, цирроз, хронический активный гепатит и др.);
- патология дыхательной системы (синдром дыхательных расстройств, пневмония, пневмосклероз и др.).

Диспансерное наблюдение

- «Д» учет у педиатра и гематолога пожизненно;
- осмотр гематолога 1 раз в 3-6 месяцев, по показаниям - чаще;
- общий анализ крови и биохимический анализ крови (билирубин, СЖ, АЛАТ, АСАТ, тимоловая проба) 1 раз в 6 месяцев;
- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год; санация очагов хронической инфекции, профилактика интеркуррентных заболеваний;
- стол №5 по Певзнеру, исключить продукты домашнего и промышленного консервирования;
- организация рационального режима дня (ограничение физических нагрузок);
- десфералотерапия для профилактики гемосидероза;
- желчегонные препараты и гепатопротекторы; холосас, аллохол, холензим, рибоксин, эссенциале, карсил внутрь в среднетерапевтической дозе в течение 1 месяца 2 раза в год;
- витаминотерапия в течение 1 месяца 2 раза в год;
- основная группа по физкультуре с ограничением участия в соревнованиях и сдаче норм ГТО;
- прививки через 3 месяца после перенесенного криза.

3.3.4. СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ (СКА).

Серповидно-клеточная болезнь (СКБ) – группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств гемоглобина (полимеризация в деокси-форме, нарушение сродства гемоглобина к кислороду).

Серповидноклеточная анемия (гемоглобинопатия S)– врожденные гемолитические анемии, обусловленные носительством патологического Hb S. Является самым тяжелым проявлением серповидноклеточной болезни, включающей в себя не только поражение красной крови, но и других органов (скелета, сердца, возможны поражения печени и почек).

Впервые СКА была описана в 1910г. американским доктором J.B. Herrick, который обнаружил у студента негроидной расы, страдающего анемией, особую форму Hg – серповидную. В 1949г. Лайнус Полинг доказал нарушение аминокислотной последовательности как причину СКА.

Эпидемиология

Наибольшая распространенность серповидноклеточной анемии отмечена в Центральной Африке, Индии, Южной Америке, на Кубе, Западной Европе.

По данным ВОЗ в мире болеют СКБ >4 миллионов человек, ежегодно только в Африканских странах рождается 6-9 миллионов пациентов СКБ. Около 80% приходится на долю африканцев. Во Франции СКБ встречается с частотой – 1 случай на 2500 населения, Великобритании – 1 случай на 2000 населения. Для Российской Федерации СКБ – редкое заболевание, немногочисленные случаи встречаются в основном в пограничных с республикой Азербайджан областях. В среднем пациенты СКБ в развитых странах доживают до 30-40 лет.

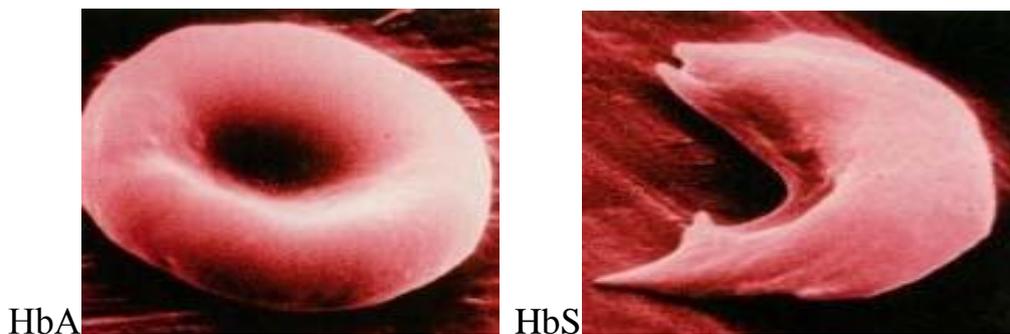
Носителями этой аномалии Hb являются 100 млн. жителей земного шара, в основном проживающие в афро-азиатском регионе. Среди американцев негроидной расы около 8 % лиц, гетерозиготных по HbS, а у каждого из 200-500 новорождённых встречается СКА, поэтому в США проводят скрининг новорождённых на наличие СКА.

Этиология и патогенез

СКА это наследственное заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу.

В случае гомозиготного носительства говорят о серповидно-клеточной анемии, при гетерозиготном состоянии - о серповидно-клеточной аномалии. Феномен серповидное является следствием пониженной растворимости гемоглобина S, отдавшего кислород, что приводит к образованию геля.

Этиопатогенез связан с формированием аномального HbS, который синтезируется при замещении валином глутаминовой кислоты в шестом положении β -липопротеидной цепи глобина.



Гены, контролирующие синтез полипептидных цепей Hb, располагаются на 11 и 16 хромосомах, наследуются аутосомно, кодоминантно или рецессивно. Носителей, гетерозиготных (AS) по гену серповидноклеточной анемии, в эритроцитах присутствуют примерно в равных количествах гемоглобин S и гемоглобин A, то есть наблюдается кодоминирование. При этом в нормальных условиях у носителей симптомы практически никогда не возникают, и серповидные эритроциты выявляются случайно при лабораторном исследовании крови. Симптомы у носителей могут появиться при гипоксии (например, при подъеме в горы) или тяжелой дегидратации организма. У гомозигот (SS) по гену серповидноклеточной анемии в крови имеются только эритроциты, несущие гемоглобин S, и болезнь протекает тяжело.

Замена гидрофильной глутаминовой кислоты на гидрофобную аминокислоту валин в 6-й позиции глобиновой цепочки приводит к пространственному изменению конфигурации молекулы Hb и образованию молекулярных полимеров, которые формируют агрегаты с кристаллоподобными ригидными кольчатыми образованиями

Полимеризация гемоглобина зависит от концентрации HbS внутри эритроцитов, степени деоксигенации гемоглобина, pH и внутриклеточной концентрации HbF. Полимеры HbS прилегают к внутреннему слою мембраны RBC, провоцируя изменение её структуры, снижение эластичности, способности к деформации и повышение проницаемости для ионов.

В итоге морфологически в периферической крови образуются RBC в форме серпа (дрепаноциты). Механизм гемолиза при СКА связан со свойством HbS в условиях пониженного парциального давления кислорода в сосудах выпадать в осадок в виде веретенообразных кристаллов, пронизывающих мембрану RBC, приводя к закупорке просвета капилляров (рис.6). Образуются микроинфаркты в органах и тканях с соответствующими клиническими проявлениями. Кроме того, в сосудах при снижении парциального давления кислорода развивается массивный гемолиз.

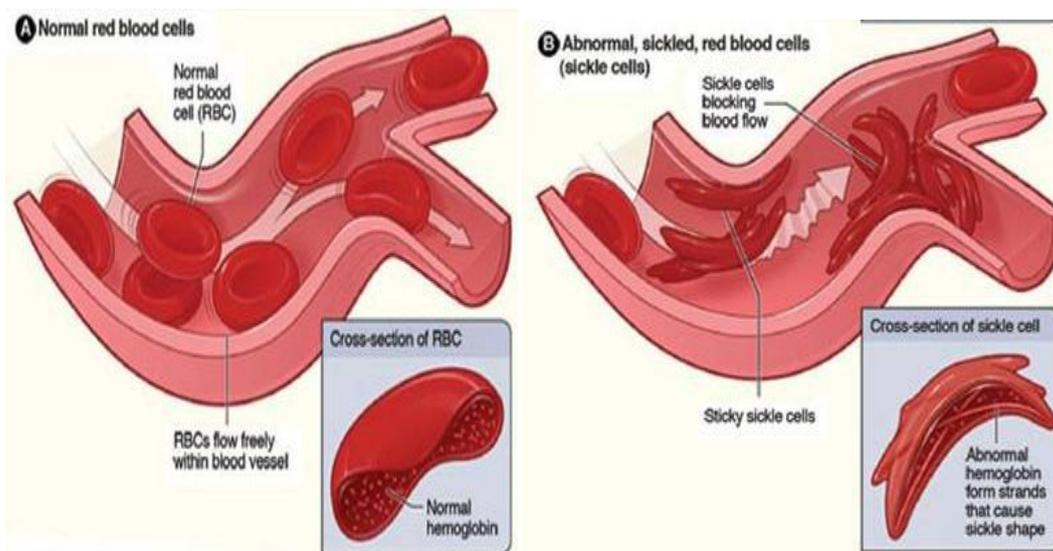


Рисунок 6 – Эритроциты в сосудистом русле: А – нормальные клетки В – серповидноклеточные эритроциты

Патогенез основных клинических проявлений при СКА связан с анемией и тромбозами сосудов, которые развиваются в связи с кристаллизацией Hb в условиях гипоксии (рис.7). Кристаллы Hb в виде серпов закупоривают капилляры с образованием тромбов и формированием инфарктов вследствие нарушения перфузии. Анемический синдром обусловлен нестабильностью аномальных RBC и их усиленным разрушением в условиях гипоксии.

Гипоксия при СКА опасна для жизни, поскольку является пусковым моментом внутрисосудистой серповидной деформации RBC и закупорки ими сосудов, что приводит к инфарктам внутренних органов (головного мозга, лёгких, почек, печени и др.).

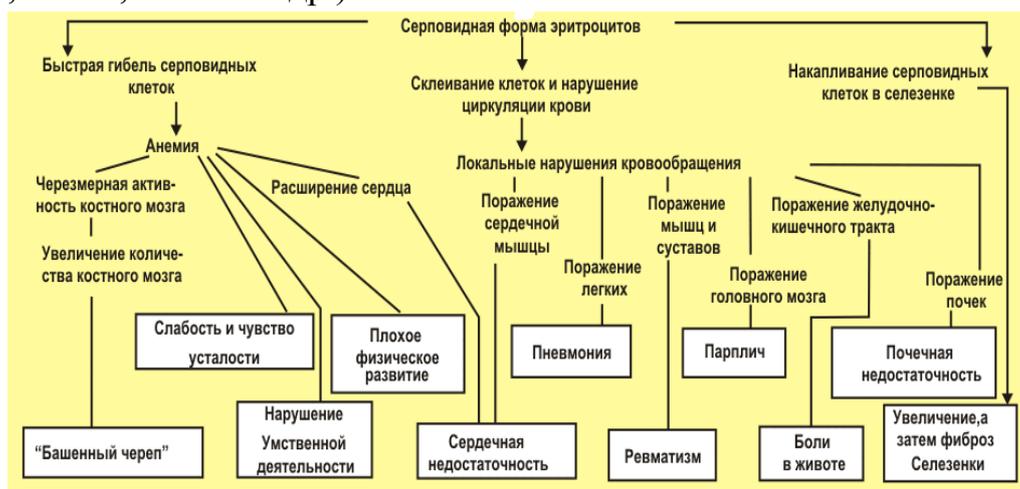


Рисунок 7 – Патогенез клинических проявлений при серповидноклеточной анемии.

Классификация

Выделяют несколько форм СКА:

- гомозиготная форма (SS);
- гетерозиготная форма (AS);

- двойные гетерозиготные серповидноклеточные расстройства: с HbC, HbD, HbE;
- другие серповидноклеточные нарушения.

Клиническая картина

Клиническая картина *гомозиготной формы СКА* полиморфна и проявляется у половины больных в возрасте около 1 года, у $\frac{3}{4}$ больных - к двум годам в виде гемолитической анемии и тромбозов.

У новорождённых клинические проявления болезни отсутствуют, так как у них имеется большое количество фетального Hb (HbF). Окклюзия сосудов у детей возникает во втором полугодии жизни, когда HbF (в нем нет патологической бета-цепи) заменяется HbS. Вскоре после рождения развивается функциональный аспленизм, при котором в мазке крови появляются тельца Говелла-Жолли.

С 6-8 месяцев жизни ребенка, СКА характеризуется следующими синдромами: поражения костно – суставной системы, тромботических и инфекционных осложнений, отставания в физическом и психомоторном развитии, гемосидероза органов, а также анемическим.

Пациенты имеют характерный внешний вид: удлинённый нижний сегмент тела (замедление процессов окостенения), дорсальный кифоз и люмбальный лордоз, «готическое» нёбо, выступающий лоб и «башенный» череп.

Периодически возникают бледность и желтушность кожи и слизистых оболочек, рецидивирующие оссалгии и артралгии, абдоминальный болевой синдром (обусловлен тромбозом мезентериальных сосудов), острый неврологический синдром, острая потеря зрения, острый почечный синдром, быстрое увеличение селезенки (при секвестрационном кризе) с интенсивными болями в левом подреберье, значительным падением АД, тахикардией, гепатомегалия (у 60 %). Болевой синдром обуславливают тромбоваскулярные нарушения, которые возникают в результате гипоксии и приводят к инфарктам различных органов и систем (легких, печени, селезенки, почек, миокарда), церебральным нарушениям, кровоизлияниям в сетчатку глаза, образованию трофических язв, асептического некроза головок плечевых и бедренных костей.

Для гомозиготной формы СКА характерны четыре вида кризов:

- вазоокклюзионный;
- секвестрационный;
- гемолитический;
- апластический.

Наиболее опасен *секвестрационный криз*- происходит при захвате серповидных эритроцитов селезеночными синусами, которые являются местом гибели утративших свою силу S –эритроцитов, что приводит к скапливанию большого количества крови в селезенке и печени, уменьшению ОЦК, развитию гиповолемического коллапса (шока) гемоглобин падает до 20-10 г/л, резко увеличиваются селезенка и печень. Причем быстрое

увеличение селезенки сопровождается побледнением кожи и слизистых оболочек, напряжением мышц живота из-за болезненности селезенки, симптомами сердечной недостаточности, рвотой. У детей со спленомегалией наблюдаются частые рецидивы, и это нередко приводит к смертельному исходу.

Вазоокклюзионные кризы наиболее типичны для серповидноклеточной анемии.

Поражаются мышцы и кости любого участка тела. У детей раннего возраста характерен симметричный болезненный отек в области кисти, стоп из-за деструкции костей и переостальной реакции. Возможны тромбозы венозных сосудов брюшной полости, лёгких, мозга, почек, с развитием инфарктов тканей.

Гемолитические кризы особенно часты у лиц, имеющих дефицит Г-6-ФДГ.

Апластические кризы являются следствием парвовирусных В19 инфекций. Продолжительность 2 недели, наблюдается у детей 5–8 лет. В результате временного прекращения образования эритроцитов резко падает уровень гемоглобина, исчезают ретикулоциты. Отмечается бледность кожных покровов слизистых оболочек, лихорадка, боли. Боли в костях, почти всегда имеются признаки сердечной недостаточности. При этом в крови содержится около 20 г/л Нв.

Гетерозиготная форма СКА является носительством признака СКА, чаще протекает субклинически при отсутствии жалоб, физикальных симптомов и с нормальным содержанием гемоглобина в общем анализе крови.

В эритроцитах присутствуют одновременно HbA и HbS (30 - 50%), поэтому в физиологических условиях отсутствуют серповидные эритроциты и, следовательно, симптомы нарушения кровотока в сосудах. Единственным проявлением могут быть непродолжительные эпизоды гематурии, связанные с наличием мелких инфарктов и тромбозом сосудов почек. Клинические проявления возникают только в условиях гипоксических состояниях, при развитии дыхательной недостаточности любого генеза, физические нагрузки, пневмония, подводное плавание, авиаперелеты, при анестезии, подводном плавании, полете на самолете, в горах и др. Течение заболевания доброкачественное, при избегании гипоксических состояний

При постановке диагноза СКА следует помнить о возможности сочетания гетерозиготной формы СКА с другими гемоглобинопатиями и ферментопатиями. Для подобной комбинации характерна значительная спленомегалия, анизоцитоз эритроцитов, повышение количества HbF, но тромботические осложнения встречаются гораздо реже, чем при изолированной СКА.

Диагностика

Диагноз серповидно-клеточной анемии выставляется на основании:

1. Жалоб и анамнеза. Основная жалоба – частые эпизоды боли различной интенсивности и локализации, сопровождающиеся повышением

температуры, бледность кожи и слизистых, в раннем возрасте могут быть головные боли с неврологическими проявлениями. Могут быть жалобы на энурез, нарушение зрения, одышку, желтуху.

Сбор анамнеза при СКБ подразумевает тщательный расспрос о возрасте появления первых симптомов заболевания, наличие в семье детей или взрослых с аналогичными проявлениями (заболеванием)

2. Физикальное обследование.

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, наличия вторичных половых признаков в соответствующем возрасте, рост, масса тела, физическое развитие; степень выраженности бледности, желтухи, размеры печени и селезенки, наличие шума в сердце; артериальное давление.

СКБ у детей раннего возраста имеет различные проявления. Самым первым клиническим проявлением может быть желтуха в течение первых нескольких недель жизни. Если гемолиз не интенсивный, то о наличии желтухи свидетельствует желтушный цвет склер. У детей первых месяцев жизни часто встречается гепатомегалия.

3. Методы лабораторной диагностики:

1) ОАК- с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов. Чаще всего определяется нормохромная анемия легкой или умеренной степени (гемоглобин не ниже 70 г/л). Могут быть выявлены серповидно-клеточные эритроциты, но более характерны базофильная пунктация эритроцитов и даже их мишеневидность;

2) Биохимический анализ крови: гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ, СЖ и СФ;

3) Электрофорез Hb –выявляет отсутствие HbA и обнаруживает до 80–85 % HbS; при гетерозиготной форме обнаруживаются две большие фракции HbS и HbA.

4) Биохимический тест на серповидность, электрофорез гемоглобина, будет диагностически значимым только у детей старше 2 лет, т.к. присутствие большого количества HbF делает его ложно отрицательным;

5) Гипоксические пробы, количество серповидноклеточных эритроцитов резко возрастает при проведении пробы с метабисульфитом натрия или при взятии крови после наложения жгута на палец (создание гипоксии для индуцирования образования серповидных эритроцитов);

6) В миелограмме отмечается раздражение «красного ростка»;

7) Осмотическая стойкость эритроцитов при СКА нормальная или повышена;

8) Общий анализ мочи: гемоглобинурия, гемосидеринурия, протеинурия, уробилинурия;

9) ДНК-исследование глобиновых генов (ПЦР с последующим рестрикционным анализом, секвенирование, аллель-специфическая амплификация для выявления делеционной альфа-талассемии);

10) Миелограмма: выраженная гиперплазия эритроидного ростка;

11) При соответствующем анамнезе пренатальная диагностика проводится до 12 недели гестации для определения зародышевой ДНК из амниотической жидкости или хориональных ворсинок.

4. Инструментальные методы исследования:

– Рентгенография костей: расширение костномозгового слоя, истончение кортикального слоя, остеопороз;

– Дуплексное исследование скорости кровотока по средней мозговой артерии и другим интракраниальным артериям;

– МРТ и УЗИ. Для диагностики костных осложнений наиболее информативной является МРТ, в ее отсутствие УЗИ, что позволяет в ранние сроки выявить остеонекроз и аномалии костей и суставов у детей

Дифференциальный диагноз СКА от других ГА относительно нетруден, учитывая простоту пробы на определение серповидных эритроцитов в крови больных и их родственников.

Лечение

1. Этиотропное лечение - *трансплантация костного мозга* - может быть выполнено больным гомозиготной формой серповидно-клеточной анемией. Прогноз после трансплантации лучше у больных с меньшим количеством гемолитических кризов в анамнезе, с отсутствием фиброза селезенки, с коротким гемотрансфузионным анамнезом.

2. Патогенетическое лечение. В период криза необходимо поместить больного в теплое помещение, так как при низких температурах степень серповидности больше. Гемодилуция вызывает уменьшение феномена серповидности вследствие снижения концентрации гемоглобина. Применяется *оксигенотерапия*. Применение кислорода в первые минуты или часы после начала гемолиза помогает предотвратить образование и последующее разрушение серповидных эритроцитов. Оксигенотерапия облегчает течение заболевания, уменьшает риск развития осложнений.

3. Симптоматическое лечение - профилактика тромбозов (дезагреганты), переливание эритроцитарной массы.

А) *Трансфузии эритроцитарной массы* – эффективный метод лечения острых, потенциально летальных случаев анемии и тяжелых вазо-окклюзивных кризов.

Б) Заместительная терапия эритроцитарной массой должна сопровождаться *адекватной хелаторной терапией*. Начало хелаторной терапии после 10-15 трансфузий эритроцитарной массы (взвеси) при ферритине сыворотки не менее 1000 мкг/л, отмена хелаторной терапии при достижении ферритина сыворотки 600 мкг/л.

Хелаторы: деферазирокс (лекарственная форма таблетка диспергируемая - начальная доза 30 мг/кг/сут per os ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут повышается или понижается в зависимости от ферритина сыворотки; лекарственная форма таблетка, покрытая пленочной оболочкой, - начальная доза 21 мг/кг/сут per os ежедневно, далее с шагом 3,5 мг/кг/сут повышается или понижается в зависимости от ферритина сыворотки), дефероксамин (начальная доза 40 мг/кг/сут подкожно 5 дней в неделю в виде длительной

инфузии (8-12 ч), при необходимости интенсивной хелации, в случае развития застойной сердечной недостаточности 100 мг/кг/сут непрерывно внутривенно капельно в течение 7-10 дней

При проведении хелаторной терапии необходимо контролировать:

1). сывороточное железо, ОЖСС/НЖСС, НТЖ, сывороточный ферритин каждые 3 мес при подборе дозы хелатора, далее каждые 6 мес;

2). клиренс эндогенного креатинина до начала хелаторной терапии, каждые 3 мес на этапе подбора дозы, далее каждые 6-12 мес;

3). МРТ печени и миокарда 1 раз в год.

В) Болезненные кризы необходимо лечить в соответствии с потребностью (*оральная или внутривенная анальгезия*), могут понадобиться опиаты. Для купирования боли легкой и средней интенсивности необходимо использовать парацетамол или ибупрофен, при более интенсивной боли используют комбинированные препараты, содержащие также кодеина фосфат. При тяжелой боли пациент должен обратиться за неотложной помощью в стационар.

Эффективно использование немедикаментозных способов купирования боли (согревающий массаж, теплый/горячий душ или ванна, рефлексотерапия, отвлекающие мероприятия (игры, в т.ч. компьютерные, видео; TV);

4. Профилактика и лечение инфекционных заболеваний. Нарушение кровоснабжения всех внутренних органов и кожи, а также множественные инфаркты в селезенке ослабляют защитные силы организма, поэтому важное место занимает профилактика инфекций (пенициллинопрофилактика и вакцинация) вне зависимости от возраста пациента и своевременное лечение инфекционных заболеваний.

Пенициллинопрофилактика – дети раннего возраста, начиная с 2 месячного возраста, должны получать пенициллин.

Дозовый режим:

<1 года - 62,5 мг два раза в сутки;

1-5 лет - 125 мг два раза в сутки;

>5 лет - 250 мг два раза в сутки;

Пенициллин пролонгированного действия (дозовый режим: 1,2 млн. МЕ внутримышечно каждые 3 недели) или эритромицин (дозовый режим: 20 мг/кг/сут в два приема);

Вакцинопрофилактика

Профилактическая вакцинация проводится в соответствии с клиническими рекомендациями, объем прививок включает в себя: вакцинации против пневмококковой инфекции – на первом году жизни – конъюгированная пневмококковая вакцина, начиная с 2 лет (24-27 мес.) и далее каждые 5 лет введение полисахаридной пневмококковой вакцины; против вирусного гепатита В; ежегодную вакцинацию против гриппа и другие профилактические прививки в рамках национального календаря прививок.

Реабилитация и диспансерное наблюдение

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с СКА не разработано. Пациенты вне зависимости от возраста и получаемой терапии могут посещать детские дошкольные, школьные учреждения, пребывать в оздоровительных лагерях, заниматься физической культурой и спортом.

После установления диагноза, выбора лечебной тактики, подбора доз препаратов пациент передается под диспансерное наблюдение врача-педиатра (гематолога) по месту жительства. Терапия проводится амбулаторно, длительно/пожизненно. Пациенты и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможным осложнением как самого заболевания, так и проводимой терапии, обучены правилам индивидуальной гигиены и купированию боли.

После 3 мес. жизни при существенном снижении HbF появляется риск развития гипофункции селезенки с повышением восприимчивости к некоторым жизни угрожающим бактериальным инфекциям (сепсису, менингиту и др.).

Прогноз

При гомозиготной форме СКА весьма серьезен: большинство больных погибают в раннем возрасте, однако, некоторые доживают и до совершеннолетия. В связи с этим, у девушек, страдающих СКА, в каждом индивидуальном случае должен решаться вопрос о возможности беременности. Беременность ухудшает состояние таких пациентов, материнская летальность при СКА составляет в среднем 6 %, а летальность плода около 16 %.

3.4. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ИММУННОГО ГЕНЕЗА

3.4.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА).

АИГА-гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов.

В основе АИГА лежит образование антиэритроцитарных антител против собственных антигенов эритроцитов. Эти антитела, фиксируясь на эритроцитарной мембране, вызывают либо комплемент-зависимое разрушение эритроцитов, либо АЗКЦ. Практически такой «атаке» могут подвергнуться все эритроциты, независимо от их возраста; тяжесть же повреждения зависит от титра антиэритроцитарных антител.

Эпидемиология

Заболеваемость составляет 1-3 случая на 100 000 населения ежегодно, встречается с частотой от 1:41 000 до 1:80 000 в любых возрастных группах.

Этиология и патогенез

Причины развития АИГА, как и многих других аутоиммунных заболеваний, не ясны. Обсуждается воздействие некоторого триггерного агента (возможно, вируса или микроорганизма), вследствие которого

происходит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену.

Различают *симптоматические* и *идиопатические* АГА.

Симптоматические аутоиммунные анемии имеют смешанный иммуно – реактивный генез, возникают на фоне различных заболеваний, сопровождающихся нарушениями в иммунокомпетентной системе. Наиболее часто они встречаются при хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, при парапротеинемических гемобластозах, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите, хронических гепатитах и циррозах печени.

В тех случаях, когда появление аутоантител не удается связать с каким-либо патологическим процессом, говорят об идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии, которая составляет около 50% всех аутоиммунных анемий

Характер патогенетических механизмов при АИГА зависит главным образом от характера АТ, вырабатываемых против собственных неизмененных антигенов эритроцитов.

Классификация

По механизму действия (агглютинины, гемолизины, преципитины); по температурному оптимуму активности (тепловые, холодовые); по серологической характеристике (полные, неполные) антиэритро-эритроцитарных аутоиммунных анемий можно выделить 4 группы АГА:

1) с полными холодowymi агглютинами. Тип гемолиза - внутриклеточный. Характерно циклическое течение заболевания с обострениями в холодное время года. При длительном пребывании больного в режиме низких температур развиваются дистальные тромбозы по типу синдрома Рейно (вплоть до гангрены кончиков пальцев и носа), крапивница, желтуха. Вследствие аутоагглютинации возникают трудности при подсчете количества эритроцитов, СОЭ, определении группы крови и резус-фактора. При подогревании анализируемой крови ситуация нормализуется. Течение болезни относительно благоприятное: выздоровления не наступает, но смертельные случаи редки;

2) с неполными тепловыми агглютинами. Внутриклеточный тип гемолиза. Характерно кризовое течение при развитии гипертермического синдрома (инфекция с высокой лихорадкой, работа в горячем цеху, интенсивная физическая нагрузка, посещение бань и саун). Течение заболевания благоприятное, смертельные случаи редки;

3) с тепловыми гемолизинами. Внутрисосудистый тип гемолиза. Возможно мягкое, постепенное развитие заболевания, реже - гемолитические кризы при гипертермии с выделением бурой мочи. Характерен синдром тромбозов. Тромбозы головного мозга и мезентериальных сосудов являются основной причиной гибели больных;

4) с двухфазными гемолизинами (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия). Антитела образуются при температуре открытых участков организма ниже 36° С (чаще 34° С), а внутрисосудистый гемолиз развивается в режиме гипертермии (37° С и выше).

Клинические проявления

По *клиническому течению* выделяют острую и хроническую аутоиммунную гемолитическую анемию.

При острых формах аутоиммунной гемолитической анемии у больных внезапно появляются резкая слабость, сердцебиение, одышка, лихорадка, желтуха.

При хронических формах заболевание развивается исподволь. Общее состояние больных изменяется мало. Одышка и сердцебиение могут отсутствовать, несмотря на выраженную анемизацию, что связано с постепенной адаптацией больных к гипоксии.

Объективно выявляется увеличение селезенки, реже – печени. При аутоиммунной анемии, связанной с холодовыми агглютинидами (холодовая агглютининовая болезнь), отмечают плохую переносимость холода и развитие на холоде таких симптомов, как крапивница, синдром Рейно, гемоглобинурия. Течение заболевания характеризуется склонностью к обострениям (гемолитическим кризам) под влиянием инфекций, чаще вирусных, или при воздействии холода.

При АИГА, обусловленной образованием АТ класса гемолизинов (анемия с внутрисосудистой гибелью эритроцитов), больные жалуются на боли в поясничной области, повышение температуры тела, появление мочи черного цвета, а также предъявляют жалобы, связанные со снижением содержания Hb (анемический синдром). Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Увеличение селезенки встречается нечасто, и размеры ее невелики.

Диагностика

При легких формах анемий клинические и лабораторные признаки могут отсутствовать, единственное в этих случаях проявление болезни - специфические пробы, характеризующие аутоиммунный характер гемолиза. При тяжелых формах болезни выявляют признаки внутриклеточного или внутрисосудистого гемолиза, снижение осмотической резистентности эритроцитов, повышение уровня иммуноглобулинов А, М, G (признаки аутоиммунизации), положительные специфические пробы.

Сочетание анемического синдрома, желтушности кожи и (или) слизистых оболочек, а также увеличение селезенки должно заставить врача в первую очередь заподозрить АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов.

•ОАК с определением количества ретикулоцитов. В крови отмечается значительное снижение содержания эритроцитов и Hb, ЦП близок к единице, нормоцитоз. Содержание ретикулоцитов значительно увеличено. В тяжелых случаях возможно появление в периферической крови нормобластов.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов находится в пределах нормы. Лейкоцитарная формула не изменена, хотя могут наблюдаться и лейкомоидные реакции по нейтрофильному типу. СОЭ значительно увеличена.

•Биохимические показатели крови: гипербилирубинемия (преобладает

непрямая, неконъюгированная фракция), повышение активности ЛДГ в сыворотке в 2-8 раз (в зависимости от интенсивности гемолиза).

• Специфические пробы для выявления аутоиммунного (только внутриклеточного) характера гемолиза:

– проба на антиэритроцитарные антитела;

– пробы Кумбса:

а) прямая – основана на способности антител, направленных против специфических сывороточных белков человека, агглютинировать эритроциты, на поверхности которых находятся белки. Проводится при смешивании эритроцитов больного, на которых предположительно сорбированы антитела, с кроличьими антителами против иммуноглобулинов человека,

б) непрямая – определение антиэритроцитарных антител в сыворотке больного. К сыворотке (или цельной крови) больного добавляются кроличьи антитела против иммуноглобулинов человека и эритроциты барана (козы). Антиэритроцитарные антитела больного, активность которых была недостаточной для агглютинации собственных эритроцитов, сорбируются на поверхности чужеродных эритроцитов и при соединении с кроличьими антителами образуют агглютинаты против иммуноглобулинов человека.

– агрегат-гемагглютинационная проба – к крови больного добавляют сыворотку иммунизированного кролика и «тест-эритроциты» (отмытые эритроциты донора с ковалентно «пришитыми» на их поверхности антителами к иммуноглобулинам кролика). Тест-эритроциты соединяются с эритроцитами больного, на которых сорбированы собственные антиэритроцитарные антитела, соединенные с кроличьими антителами к иммуноглобулинам человека.

Прямая проба Кумбса может быть отрицательной при благоприятном течении болезни с отсутствием сорбированных антител на поверхности эритроцитов (имеющиеся антиэритроцитарные антитела свободно циркулируют в кровотоке, их активность недостаточна для аутоагглютинации) или в фазе гемолитического криза (большинство эритроцитов с сорбированными антителами уже распалось в клетках ретикулогистиоцитарной системы).

• При исследовании мочи - уробилин.

При появлении у больного мочи черного цвета (при появлении жалоб на боли в поясничной области предполагают АИГА с внутрисосудистым вариантом разрушения эритроцитов)- свободный гемоглобин, а при исследовании мочевого осадка отмечается увеличение количества клеток эпителия почечных канальцев с включениями гемосидерина.

• Исследование кала у больных с АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов приобретает более темную, по сравнению с обычной, окраску.

• Исследование костного мозга: гиперплазия красного ростка кроветворения различной выраженности. При тяжелых гемолитических кризах продукция эритроцитов увеличена в 6-8 раз.

Лечение

Этиотропное лечение направлено на известное заболевание, послужившее причиной развития аутоиммунной гемолитической анемии.

Патогенетическое лечение проводят в три этапа:

1) Препараты первой линии глюкокортикостероиды (преднизалон) в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки перорально. Парентерально применяются более высокие дозы (внутримышечно – в два раза, внутривенно - в три раза).

Стартовая доза сохраняется в течение 2 недель или до достижения уровня Hb >120 г/л. Преднизолон может вводиться внутривенно, внутримышечно или приниматься перорально в эквивалентных дозах.

После купирования острой фазы и нормализации показателей дозу глюкокортикоидов ступенчато снижают в течение 4-8 недель (у 4% удается полностью отменить);

2) Спленэктомия, в настоящее время спленэктомия детей проводится нечасто, в связи с высоким риском развития иммунодефицита и инфекционных осложнений;

3) Цитостатики – циклофосфан (50-150 мг в сутки перорально), 6-меркаптопурин, винкристин при сохраняющемся на фоне глюкокортикостероидов гемолизе или наличии противопоказаний к оперативному лечению.

В последние 5-10 лет стали использовать ритуксимаб (Мабтера) – рекомбинантные моноклональные антитела к кластерам дифференцировки зрелых В-лимфоцитов (анти-СЭ20) – в лечении сначала резистентных вторичных, а затем идиопатических аутоиммунных ГА, в дозе 375 мг/м² в месяц или 100 мг еженедельно.

Трансфузии эритроцитов как симптоматическое лечение применяются только по жизненным показаниям, причем трижды отмытые и подобранные по пробе Кумбса.

Прогноз

Продолжительность жизни в среднем составляет от 1-2 до 7 лет, хотя известны случаи и до 30 лет. В редких случаях наблюдается полная ремиссия.

3.4.2. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ (болезнь Маркиафавы-Микели)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) - редкое, приобретенное, жизнеугрожающее, клональное заболевание, связанное с соматической мутацией в стволовых кроветворных клетках (СКК). Характеризуется внутрисосудистым гемолизом, выраженной тромбофилией, поражением почек, легких и ассоциировано с иммуноопосредованной костномозговой недостаточностью.

Эпидемиология

ПНГ относится к орфанным заболеваниям, с распространенностью не более 10 случаев на 100 тысяч населения. Заболеваемость ПНГ составляет

около 1,3 случая на 1 млн населения в год, а расчетная распространенность, с учетом новых случаев и выживаемости, достигает 16 больных на 1 млн населения. Как правило, болезнь дебютирует во взрослом возрасте: у детей и подростков встречается реже, на случаи заболевания у детей (≤ 18 лет) приходится около 10% в структуре общей заболеваемости.

При этом болезнь возникает в любом возрасте, но обнаруживают ее преимущественно у подростков.

Очень часто заболевание длительное время не диагностируют, вследствие чего пациенты не получают адекватного лечения и больные могут погибать, в частности, от тромботических осложнений, с неуточненным первичным диагнозом.

Этиология и патогенез

В основе этиологии ПНГ лежит соматическая мутация в X-сцепленном гене фосфатидилинозитолгликана класса А (PIG-A), приводящая к дефициту гликозилфосфатидилинозитоловой «якорной» структуры (GPI-якорь), которая осуществляет фиксацию широкого спектра белков на мембранах клеток крови. Отсутствие этих связанных с мембраной белков, в частности, CD55 и CD59, нарушает регуляцию системы комплемента и приводит к выраженному хроническому внутрисосудистому комплемент-опосредованному гемолизу.

Главным механизмом развития ПНГ, обуславливающим органы поражения и летальность, является нарушение регуляции системы комплемента. В результате образуются белок C5a, являющийся провоспалительным и протромботическим, и белок C5b, который способствует формированию мембраноатакующего комплекса (МАК). Именно МАК обуславливает гемолиз эритроцитов, образование прокоагулянтных мембранных микрочастиц и активацию тромбоцитов.

Классификация

Различают 3 основные формы ПНГ:

➤ классическая форма – характеризуется клинико-лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза при отсутствии данных о других заболеваниях, связанных с недостаточностью костного мозга (апластическая анемия – АА, миелодиспластический синдром (МДС), идиопатический миелофиброз);

➤ ПНГ, диагностируемая у пациентов с АА (АА/ПНГ), МДС (МДС/ПНГ) и крайне редко – с миелофиброзом (идиопатический миелофиброз/ПНГ), когда при этих заболеваниях имеются клинические и/или лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза, а в периферической крови определяется клон клеток с ПНГ-фенотипом;

➤ субклиническая форма заболевания, диагностируемая у пациентов без клинических и лабораторных признаков гемолиза, но при наличии минорного клона клеток с ПНГ- фенотипом (как правило, менее 1 %).

Клинические проявления

В целом клинические проявления ПНГ, одинаковы у взрослых и детей. Различия состоят только в выраженности и частоте описанных ниже симптомов.

Анемический и гемолитический синдромы развиваются у всех больных. Характерным признаком являются боли в животе различной локализации и интенсивности, наблюдающиеся, как правило, в период криза и связанные с капиллярными тромбозами мезентериальных сосудов. Нередко отмечаются тромбозы периферических сосудов, чаще – вен верхних и нижних конечностей, а также других сосудов (мозговых, селезеночных, почечных). В период криза у больных может повышаться температура тела.

Типичным признаком заболевания является появление мочи черного цвета, обусловленного выделением гемосидерина и гемоглобина. Нередко гемоглобинурия имеет место в ночное время (пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Этот феномен объясняется наступающим во время сна физиологическим ацидозом, активацией пропердина и других факторов, усиливающих гемолиз. Гемоглобинурия не является обязательным симптомом заболевания.

При объективном исследовании выявляются бледность кожи с небольшим желтушным оттенком, умеренное увеличение селезенки и печени (чаще при присоединении аутоиммунного гемолиза вследствие частых массивных гемотрансфузий).

Тромботические осложнения этого заболевания достаточно часто регистрируются у детей и характеризуются тяжелым течением. Тромбозы являются ведущей причиной летальности при естественном течении ПНГ. Главными особенностями тромбозов при ПНГ является их частота, молодой возраст больных, необычные локализации и низкая эффективность традиционной первичной и вторичной профилактики. Превалирующими локализациями венозных тромботических эпизодов являются глубокие (25 %), интраабдоминальные (19 %), поверхностные (13 %) и церебральные (5 %) вены, а также ТЭЛА (12 %). Среди артериальных тромбозов доминируют ишемический инсульт (19 %) и инфаркт миокарда (4 %).

Анемия в течение длительного времени носит нормохромный характер. При значительных потерях железа с мочой в виде гемоглобина и гемосидерина цветовой показатель становится ниже нормы. Количество ретикулоцитов повышено незначительно. Часто наблюдаются лейкопения и тромбоцитопения.

ПНГ у детей значительно чаще сопровождается синдромом недостаточности костного мозга, чем у взрослых.

Диагностика

Классическая ПНГ является трудно распознаваемым редким заболеванием крови. Ошибки диагностики (гиподиагностика) достигает 80 %. Неспецифическая клиническая картина заболевания, делает актуальным проведение скрининга в группах риска по диагнозу ПНГ.

Болезнь Маркиафавы-Микели может быть заподозрена у больных с

гемолитической анемией, резистентной к лечению, сопровождающейся лейко- и тромбоцитопенией без значительного увеличения селезенки.

В костном мозге отмечается гиперплазия эритроидного ростка, нередко сопровождающаяся угнетением гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.

Важное диагностическое значение имеют микроскопирование осадка мочи с целью выявления гемосидеринурии и положительная бензидиновая проба с мочой.

Из лабораторных тестов в диагностике болезни Маркиафавы- Микели используются следующие: кислотный тест Хема (гемолиз эритроцитов больного в подкисленной человеческой сыворотке), тест Кросби (усиление гемолиза под влиянием тромбина), сахарозный тест Гартмана (гемолиз эритроцитов больных в свежей донорской крови при добавлении сахарозы). Однако эти тесты не рекомендуются в качестве стандарта диагностики ПНГ. Современная лабораторная диагностика ПНГ базируется на выявлении популяций клеток периферической крови с отсутствием или снижением экспрессии GPI-якоря и/или различных белков, связанных с мембраной посредством GPI-якоря методом проточной цитофлуорометрии.

Проточная цитометрия признана на сегодня как наиболее информативный и надежный метод диагностики ПНГ у детей и взрослых. Текущим стандартом чувствительности проточной цитометрии для клинических целей является выявление до 0.01 % клеток с фенотипом ПНГ.

Диагностикум FLAER (fluorescently-labeled aerolysin reagent) представляет собой меченный флуорохромом, инактивированный токсин аэролизин, продуцируемый бактериями *Aeromonas hydrophila*. В отличие от моноклональных антител, используемых для детекции GPI-связанных белков, FLAER непосредственно связывается с GPI-якорем на гранулоцитах и моноцитах. Одновременное тестирование самого GPI-якоря с помощью FLAER и GPI-связанных молекул позволяет очень надежно и точно выявлять популяции клеток с их дефицитом и определить процент патологических клеток и отдельные популяции с различной степенью дефицита GPI-связанных белков, особенно на эритроцитах.

Лечение

В настоящее время наиболее эффективные подходы к лечению ПНГ включают ингибирование терминальных компонентов системы комплемента лекарственным препаратом экулизумаб или трансплантацию костного мозга.

1) *Аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ)* остается единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при данном заболевании, хотя сопряжена с высокой летальностью. Классическая форма ПНГ, в том числе с тромботическими осложнениями, в настоящее время не является показанием для ТКМ.

В случае невозможности ТКМ проводится симптоматическая терапия. Наиболее эффективным методом лечения является переливание эритроцитов, предварительно трижды отмытых изотоническим раствором хлорида натрия. Такие эритроциты переливают 1 раз в 4-5 дней в количестве 200-400 мл, причем не позднее 48 часов после взятия.

Для профилактики и лечения тромбозов показана антиагрегантная и антикоагулянтная терапия.

В период гемолитического криза некоторое уменьшение гемолиза достигается при введении плазмозаменителей, в частности, декстрана или реополиглюкина в количестве 500-1000 мл.

Препараты железа показаны только при развитии дефицита железа, так как их применение (особенно парентеральное) может усилить гемолиз. Применяют анаболические гормоны (неробол), а также витамин Е и его препараты (эревит), оказывающие антиоксидантное действие.

2) Пациентам с комплемент-опосредованным гемолизом может быть показана терапия экулизумабом (солирис). Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с С5-компонентом комплемента, что препятствует расщеплению С5 на С5а и С5б и способствует угнетению образования провоспалительных цитокинов (через С5а) и МАК (через С5б). На сегодняшний день это единственный в мире лекарственный препарат, одобренный для таргетного лечения ПНГ. Терапия экулизумабом показана пациентам детского возраста с активно протекающим заболеванием и при невозможности аллогенной ТКМ (например, при отсутствии донора или отказе от трансплантации). Постоянная терапия экулизумабом при строгом соблюдении режима введения препарата позволяет длительно и эффективно контролировать внутрисосудистый гемолиз у подавляющего большинства больных ПНГ.

Прогноз

До внедрения современной таргетной терапии летальность при классической ПНГ достигала 35 % и 50 % в течение первых 5 и 10 лет, преимущественно вследствие тромбозов. В настоящий момент долгосрочный прогноз ПНГ с превалированием гемолиза определяется доступностью таргетной антикомплементарной терапии, а при прогрессии костномозговой недостаточности или трансформации в МДС и ОМЛ – возможностью проведения аллогенной ТКМ. Описаны случаи полных длительных спонтанных ремиссий.

Профилактика

Эффективной профилактики ПНГ не существует.

3.5. НЕИММУНЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

3.5.1. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов (травматические гемолитические анемии) – при повреждении эритроцитов (избыточном воздействии сил сдвига и турбулентности) в периферической крови появляются фрагменты эритроцитов необычной формы (треугольные, шлемовидные и т.д.). Из-за присутствия подобных фрагментов показатели среднего диаметра и среднего объема эритроцитов снижаются, а вариабельность среднего диаметра/объема эритроцитов возрастает (пойкилоцитоз + анизоцитоз).

Источник травмирования бывает различным. Он может находиться:

➤ вне сосудов (при маршевой гемоглобинурии, занятиях карате и др.);

➤ внутри сердца при обызвествлении и стенозе аортального клапана или дефекте протезов (аортального или митрального клапана, межпредсердной или межжелудочковой перегородки);

➤ в артериолах при злокачественной гипертензии и некоторых злокачественных опухолях;

➤ в концевых артериолах (при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, ДВС-синдроме).

3.5.2. Маршевая гемоглинурия (МГ) – редкая форма механического гемолитического расстройства с внутрисосудистым гемолизом, при котором транзиторные гемоглинемия и гемоглинурия развиваются у лиц, занимающихся физическими упражнениями, сопровождающимися силовым контактом тела с твердой поверхностью (длительный бег или ходьба по твердой поверхности) либо при физическом напряжении, выполняемом в вертикальном положении.

Впервые описана у молодых солдат во время похода.

Клинические проявления отмечаются у здоровых, физически крепких лиц после значительной нагрузки с участием мышц ног – после длительной ходьбы, марша, бега, лыжного перехода. Другие мышечные нагрузки, в которых участвуют преимущественно мышцы туловища и конечностей, к гемоглинурии не приводят. Заболевание встречается довольно редко, в основном болеют мужчины.

Патогенез является комплексным и, в частности, зависит от того, что:

– происходит травмирование циркулирующих эритроцитов в сосудистом русле у бегунов на длинные дистанции или борцов каратэ, когда период тяжелой нагрузки составляет 20–30 мин;

– отмечается необычное расположение сосудов, приближенность капиллярной сети к поверхности стопы и кисти.

При вышеперечисленных нагрузках отмечается переполнение кровью пяточной области, ощущение жжения в стопах. Вероятнее всего, причина - в близком расположении капиллярной сети к поверхности и, как следствие, легкой травматизации эритроцитов.

Клиническая картина. В отличие от других видов пароксизмальной гемоглинурии приступ МГ протекает без озноба и повышения температуры, сопровождаясь лишь умеренной слабостью. Характерны слабость и мышечные боли в ногах. Возможны неприятные боли в пояснице, иногда боли в пятках, тошнота, рвота. Может наблюдаться умеренная транзиторная желтуха. Концентрация гемоглобина и величина гематокрита обычно ниже нижней границы нормы; наблюдаются тенденция к развитию макроцитоза и полихроматофилии эритроцитов, шистоцитоз, сфероцитоз. Количество ретикулоцитов может быть повышенным, особенно при активных беговых тренировках. Концентрация железа в сыворотке крови, ферритина и гаптоглобина обычно умеренно снижена.

Единственным значимым клиническим симптомом является выделение темной мочи. Гемоглинурию обычно обнаруживают через 6–12 ч после

быстрого бега или длительной ходьбы и всего через несколько часов гемоглинурия полностью прекращается. Промежутки между повторными приступами составляют от 1–2 дней до нескольких лет. Возможен единственный приступ за всю жизнь. Анемия развивается только при частых гемолитических кризах, так как количество разрушившейся крови за один приступ не превышает 40 мл.

Лечение сводится к рекомендации носить обувь с мягкими прокладками и воздерживаться от длительной ходьбы или бега.

3.5.3. ГА при патологии сердца и крупных сосудов. Механический гемолиз при протезировании сосудов или клапанов сердца впервые описан в 1954г. у больных с протезами аортального клапана. Развивается у лиц, имеющих соответствующие заболевания или перенесших соответствующее оперативное вмешательство.

К основным *патогенетическим факторам*, вызывающим разрушение эритроцитов при патологии сердца и крупных сосудов относятся:

– механическое повреждение эритроцитов материалом, из которого изготовлен протез (при использовании тефлоновых протезов происходит механическое повреждение эритроцитов в результате контакта с поверхностью тефлона, лишенной эндотелия), как правило, на фоне уменьшения скорости кровотока в области протеза,

- травматизация эритроцита во время закрытия клапанов;
- турбулентный поток крови в области протеза;
- отложение фибрина в области фиксирования клапанов.

При протезировании сосудов и клапанов сердца гемолиз может развиваться в различные периоды после операции: от нескольких часов до нескольких недель.

К *клиническим признакам* этой формы ГА относится болевой (печеночная и почечная колики, миалгии, кардиалгии и др.) и анемический синдромы, появление темного окрашивания мочи и иктеричности склер и кожи.

За последние годы показано, что после протезирования аортального или митрального клапана даже без внутрисосудистого гемолиза отмечаются укорочение продолжительности жизни эритроцитов и нерезко выраженные признаки гемолитической анемии (повышенное содержание свободного гемоглобина плазмы, снижение содержания гаптоглобина, гемосидеринурия, ретикулоцитоз и др.).

Диагностика основывается на данных анамнеза, обнаружении в мазках фрагментов эритроцитов, шизоцитов, наличии признаков внутрисосудистого гемолиза. Помогает в диагностике определение продолжительности жизни перелитых свежих эритроцитов донора.

В картине крови наблюдаются определенные морфологические изменения эритроцитов – анизо- и пойкилоцитоз, полихромазия, фрагментация эритроцитов, шизоцитоз, шиповидные эритроциты.

Лечение симптоматическое. В случае тяжелой гемолитической анемии показана трансфузионная терапия.

3.5.4. Гемолитические анемии при токсическом воздействии на эритроциты возникают в результате действия:

➤ химических веществ - гемолитических ядов (особенно опасны отравления грибами -строчками), свинца, тяжелых металлов, органических кислот;

➤ инфекционно-токсических агентов или их токсинов (например, *Clostridium perfringens*, альфа- и бета-гемолитические стрептококки, менингококки); при прямой внутриклеточной инвазии и разрушении эритроцитов (например, *Plasmodium*, *Bartonella*). ГА может развиваться и после укуса пчел, скорпионов, пауков, змей (гадюк).

Механизм гемолиза при токсических гемолитических анемиях может быть различным. Иногда гемолиз происходит вследствие резкого окислительного эффекта, как при энзимопатических анемиях, нарушения синтеза порфиринов, продукции аутоиммунных факторов и т.д. Чаще всего при токсических анемиях наблюдается внутрисосудистый гемолиз.

ГА могут возникать и при инфекционных заболеваниях. Так, например, плазмодии малярии – *Bartonella bacilliformis* – способны проникать внутрь эритроцитов, которые затем элиминируются селезенкой, а *Clostridium welchii* образуют альфа-токсин – лецитиназу, взаимодействующую с липидами мембраны эритроцитов с образованием гемолитически активного лизолецитина.

Возможны и другие варианты – абсорбция бактериальных полисахаридов на эритроцитах с последующим образованием аутоантител, разрушение бактериями поверхностного слоя мембраны эритроцитов и другие.

Клиническая картина. По течению токсические гемолитические анемии могут быть острыми и хроническими.

При острых токсических гемолитических анемиях возникает внутрисосудистый гемолиз, который проявляется гемоглобинемией, гемоглобинурией, может сопровождаться явлениями коллапса, анурии.

Одной из наиболее ярких моделей острого токсического гемолиза является так называемый *гиромитрийный синдром*, возникающий вследствие отравления грибами рода *Gyromitra* из группы сморчковых грибов - строчками

(*Gyromitra esculenta*, Строчок обыкновенный).

Гиромитрийный синдром, помимо острого внутрисосудистого гемолиза (ДВС – синдрома), включает в себя гастро-интестинальные симптомы, проявляющиеся в первые 6 – 24 часа после отравления и продолжающиеся от 1 до 3 дней, неврологический синдром с астенией, резкой головной болью, гипертермию, гепатит с выраженным цитолизом.

При этой форме острого гемолиза весьма вероятен летальный исход.

Лечение должно включать прекращение контакта с токсическим агентом или элиминацию его (в том числе если возможно, применение соответствующего антидота), а при инфекционных заболеваниях — адекватную антибактериальную терапию. При тяжелой анемии показана

заместительная терапия. Помимо этого, больной нуждается в экстренной посиндромной терапии (лечение почечной недостаточности, гепатита, неврологического синдрома).

3.5.5. Гемолитические анемии при дефиците витамина Е-возникают при нарушении всасывания витамина Е у больных с энтеритами, панкреатитами с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, наследственной стеатореей. При дефиците витамина Е в мембране эритроцита снижается устойчивость к воздействию окислителей (внутрисосудистый гемолиз).

Лечение направлено на основное заболевание. В случае развития железодефицитной анемии показаны препараты железа.

РАЗДЕЛ 4. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ КРОВОПОТЕРЬ (ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ)

Постгеморрагическая анемия-комплекс патологических гематологических и клинических изменений в организме больного. Выделяют два варианта анемий вследствие кровопотери, один из них – это анемия после острой кровопотери, другой – вследствие хронической кровопотери.

Постгеморрагическая анемия может быть ассоциирована как с акушерской патологией (являются одними из самых распространенных в неонатальном периоде, могут развиваться и антенатально, во время родов и постнатально), так и быть вызвана внутренними кровотечениями новорожденного и потерей крови в связи с ятрогенными причинами.

Акушерские причины:

➤ Преждевременная отслойка плаценты (3-6 случаев на 1000 живорожденных)

➤ Рассечение плаценты при кесаревом сечении

➤ Разрыв пуповины (1 на 5000-6000 родов)

➤ Гематома пуповины (1 на 4000-5000 родов)

➤ Разрыв аномальных сосудов (1 на 3000 родов)

Внутренние причины:

➤ Фето-материнские потери (мальформация плаценты, хориангиома, травматический амниоцентез, спонтанные кровотечения – 1 на 1000 родов)

➤ Фето-плацентарные кровотечения (операция кесарева сечения, выпадение пуповины, гематома плаценты)

➤ Фето-фетальные потери (синдром близнецовых трансфузий при монохориальной многоплодной беременности – 5-30% указанных беременностей) •

Кровопотери в неонатальном периоде (1,5 – 1,7 случая на 1000 рожденных):

➤ Кровотечения из пупочной ранки

- Внутрочерепные кровоизлияния
- Желудочно-кишечные кровотечения
- Ретроперитонеальные кровоизлияния
- Разрыв печени и селезенки
- Ятрогенные кровопотери (потери могут превышать 10% ОЦК) в результате диагностических и лечебных манипуляций.

Симптомы и лабораторные показатели обоих типов, как правило, зависят от объема теряемой крови, от характера кровотечения (внешнее или внутреннее) и индивидуальных особенностей организма.

В случае же острой кровопотери важнейшим фактором, влияющим на клинику, лабораторные показатели и исход кровопотери является скорость кровопотери.

Острая постгеморрагическая анемия диагностируется в случае острой массивной кровопотери более 30% от циркулирующего объема крови продолжительностью 1–2 часа.

Причинами острой постгеморрагической анемии могут являться внешние травмы или кровотечения из внутренних органов.

Патогенез постгеморрагических анемий.

При массивной кровопотере развивается гиповолемия, гипоксемия, гипоксия, гипотония и метаболический ацидоз с активацией системы гемостаза и формированием ДВС-синдрома. В результате в организме развивается гемодилюция, улучшение текучести крови, мобилизация из депо эритроцитов, снижение потребности в кислороде органов и тканей, увеличение частоты дыхания, сократимости миокарда, ударного объема; централизация кровообращения с «первоочередной» доставкой кислорода в сердце, головной мозг, печень, почки.

Острая кровопотеря приводит к изменениям в сосудисто-тромбоцитарном, плазменном звеньях гемостаза и системе фибринолиза, повышающих риск развития ДВС-синдрома. Если падение АД, вызванное острой массивной кровопотерей, не будет купировано, то это может привести к гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома. Степень нарушения гемокоагуляции прямо пропорциональна объему потерянной крови и скорости её истечения.

При кровопотере 5–15% ОЦК изменения в системе гемостаза считаются обратимыми, при кровопотере 45–50% развивается острый ДВС-синдром. При этом отмечается снижение количества тромбоцитов, угнетение естественных антикоагулянтов, развивается коагулопатия потребления, нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови, в кровяном русле выявляются продукты деградации фибрина, формируется полиорганная недостаточность.

Клинические проявления

Клиническая картина при острой кровопотере отличается наличием симптомов шока: выраженная бледность кожи и слизистых оболочек, падение АД, уменьшение диуреза, одышка, тахикардия, сухость во рту,

спадание периферических вен (симптом «пустых сосудов») кожи и мускулатуры (периферическая вазоконстрикция).

При гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома выявляется заторможенность сознания и начальные признаки поражений внутренних органов.

Гипокоагуляционная фаза характеризуется бледностью кожных покровов, признаками венозного стаза, снижением систолического давления, глухостью сердечных тонов, нарушением функции почек, печени. Характерно нарушение микроциркуляции в легких, проявляющиеся дистресс-синдромом (одышка, цианоз, ателектазы, прогрессирующий интерстициальный отек с переходом в отек альвеол), в слизистых оболочках определяются изъязвления, эрозии, язвы; изменения психики до потери сознания.

Диагностика

Острый ДВС-синдром, развившийся при острой массивной кровопотери быстро приводит к полиорганной недостаточности. Анализ лабораторных данных позволяет определить фазу развития ДВС-синдрома по степени потребления основных компонентов системы гемостаза (тромбоцитов, фибриногена, АТ-III и протеина С). При гиперкоагуляционной фазе выявляется укорочение АЧТВ, увеличение уровня РФМК, D-димера, ПДФ. Гипокоагуляционная фаза отличается тромбоцитопенией, депрессией физиологических антикоагулянтов (АТ-III и протеина С).

Лечение

В случае резкого нарушения жизненных функций организма ребенка проводят стандартный комплекс первичных реанимационных мероприятий. Клинические проявления возникают при потере ОЦК от 25% и более.

Лечение предусматривает восстановление органного кровотока, восполнение уровня плазменных факторов свертывания, эритроцитов, тромбоцитов.

Планируется восстановление ОЦК, стабилизация АД, профилактика развития ДВС-синдрома, необходимо поддерживать умеренную гипотонию и гемодилюцию для ограничения кровопотери, обеспечить доставку кислорода к органам и тканям.

Трансфузиологическое пособие проводят с учетом оценки степени тяжести острой массивной кровопотери в зависимости от объема кровопотери (табл. 7).

Таблица 7 – Оценка степени тяжести острой массивной кровопотери

Критерии	Оценка степени тяжести кровопотери			
	I	II	III	IV
Объем кровопотери, мл	<750	750–1500	1500–2000	>2000
Объем кровопотери, % ОЦК	<15	15–30	30–40	>40 -112

Пульс	<100	100–120	>120	>140
АД, 1 мм рт. ст.	Норма	Норма	Снижено	Снижено
Пульсовое давление, мм рт.ст.	Норма или повышено	Снижено	Снижено	Снижено
Частота дыхания	14–20	20–30	30–40	>40
Почасовой диурез, мл/ч	>30	20–30	5–15	Отсутствует
Общее состояние	Легкое возбуждение	Возбуждение	Затормо- женность	Прекома

При кровопотере до 15% ОЦК назначаются солевые растворы (до 2000 мл);

– до 30% ОЦК – солевые растворы (до 2000 мл) и коллоиды (600-800 мл);

– от 30 до 40% ОЦК – солевые растворы (до 2000 мл), коллоиды (800-1200 мл), альбумин (100-200 мл), СЗП (1-1,5 л), эритроцитарная масса (ЭМ) – по показаниям;

– более 40% ОЦК – солевые растворы (до 2000 мл), коллоиды (1200–1500 мл), альбумин (200-300 мл), СЗП (1,5-2,0 л), ЭМ (400-500 мл), тромбоконцентрат (4-6 доз).

Переливание гипертонических солевых растворов показано только на догоспитальном этапе и при отсутствии черепно-мозговой травмы. Коллоидные растворы (альбумин, препараты гидроксиптилкрахмала (ГЭК) или декстрана) назначаются для повышения внутрисосудистого объема. Однако применение альбумина может сопровождаться развитием отека легких и тканей, поэтому показанием к его применению может быть гипоальбуминемия (менее 15–25 г/л) и ожоги с обширными мокнущими раневыми поверхностями, сопровождающихся потерей белка.

В течение 24 часов могут повысить объем внутрисосудистой жидкости и не вызывать отек миокарда коллоидные среднемолекулярные растворы на основе ГЭК (6%). При этом отмечается увеличение сердечного выброса, улучшение снабжения органов и тканей кислородом, но они могут вызвать гипокоагуляцию. В связи с этим дозы ГЭК должны быть не более 33 мл/кг массы тела в сутки и при недостаточности коагуляционного сосудистотромбоцитарного гемостаза – 15 мл/кг массы тела в сутки. Для восполнения гиповолемии в качестве коллоидного компонента используются естественные коллоиды – СЗП и растворы альбумина.

При снижении гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрита – менее 25 %, ОЦК – на 25-30 % показаны *гемотрансфузии*.

С целью восполнения дефицита эритроцитов проводится переливание эритроцитарной массы, тромбоцитов – при необходимости восполнения резвившейся «тромбоцитопении потребления» вследствие ДВС-синдрома или при наличии тромбоцитопенической петехиальной кровоточивости.

Трансфузия эритроцитов проводится из расчета 10-15 мл/кг.

- При потере ОЦК 30-40% – трансфузия эритроцитарной массы и кровезаменителей могут использоваться одновременно

- При потере ОЦК менее 10% и/или отсутствии клинических признаков гиповолемии проведение гемотрансфузии не показано

Показания для трансфузии эритроцитарной массы различаются главным образом соответственно скорости падения уровня гемоглобина. Для новорожденных со значительной острой кровопотерей требуется немедленное восстановление объема крови, однако при этом речь идет необязательно о трансфузии эритроцитов. Родившиеся в срок новорожденные могут переносить потерю до трети общего объема крови. У детей с уровнем гемоглобина крови 100 г/л и более после восполнения объема ткани могут получать необходимое количество кислорода и единственное, что может быть оправдано с патогенетической точки зрения, это заместительная терапия препаратами железа.

В гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома назначается гепарин – в дозе 1000 ед/ч внутривенно с помощью инфузomата.

Контроль эффективности трансфузионной терапии проводится по уровню диуреза. Снижение диуреза менее 0,5 мл/1кг массы тела в час является индикатором неадекватной трансфузионной терапии. Отмена ее – при венозном давлении более 15 см вод. ст. и почасовом диурезе – более 30 мл/ч.

Хроническая постгеморрагическая анемия развивается при повторяющихся кровопотерях различных локализаций, кровотечениях при осложненном течении заболеваний и относится к железодефицитным анемиям. Хронические кровопотери занимают основное место среди причин ЖДА.

Основными причинами развития данной формы являются:

- наличие в анамнезе пациента патологий, связанных с нарушением скорости свертывания крови;

- заболевания органов пищеварения (эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);

- наличие новообразований различной этиологии в области кишечника и желудка;

- патологии почек;

- паразитарные заболевания (гельминтоз);

- послеродовая травма у новорожденных.

При кровопотере в замкнутые пространства (эндометриоз, гломическпе опухоли, изолированный легочный сидероз) излившееся с кровью железо повторно не используется для эритропоэза и формируется дефицит железа. Постоянные носовые кровотечения и кровопотери из мочевых путей так же приводят к развитию ЖДА. ЖДА, связанная с *недостаточным исходным уровнем железа* может иметь место у детей, рожденных от матерей, страдающих ЖДА. Всасывание железа (смотри раздел 2.1.) происходит в двенадцатиперстной и проксимальных отделах тонкой кишки, поэтому все

патологические процессы в этих отделах кишечника могут приводить к развитию дефицита железа, как-то: энтериты различной этиологии с развитием синдрома недостаточности всасывания; резекция тонкой кишки по поводу различных заболеваний (непроходимость, опухоли и др.) когда происходит выключение части двенадцатиперстной кишки.

Клинические проявления

Долгое время хроническая постгеморрагическая анемия может протекать бессимптомно, пока уровень гемоглобина в норме. Симптомы хронической постгеморрагической анемии схожи с симптомами железодефицитной анемии. Больной жалуется на слабость, шум в ушах, головокружение и снижение работоспособности. Кожа становится бледной и сухой, у волос и ногтей повышается ломкость, наблюдается тахикардия и снижение артериального давления.

Диагностика

Диагностика кровопотери у новорожденных достаточно сложна. У них может проявляться целый спектр симптомов в зависимости от степени гиповолемии, анемии и времени потери крови.

Дифференциальная диагностика представлена в таблице 8.

Таблица 8

Характеристика	Острая кровопотеря	Хроническая кровопотеря
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, низкое АД	Норма. Возможны застойная СН с гепатомегалией и повышенное АД
Дыхательная система	Тахипноэ	Норма
Содержание гемоглобина	Может быть нормальным, снижается в течение 24 ч	Снижено при рождении
Морфология эритроцитов	Макроцитарные нормохромные	Микроцитарные гипохромные
Содержание железа	Норма	Может быть низкое

Трансфузия эритроцитов при хронической кровопотере:

➤ Уровень гемоглобина 70-80 г/л или >80 г/л (гематокрит 25-30%) при нестабильности сердечно-сосудистой системы и/или продолжающемся кровотечении – эритроцитарная масса в дозе 10 мл/кг в течение 3-4 часов;

➤ Уровень гемоглобина <50 г/л (гематокрит менее 20%) – эритроцитарная масса в дозе 5мл/кг в течение 3-4 часов с постоянным мониторингом жизненно важных функций организма, повторные гемотрансфузии с интервалом 12-24 часа.

Дети с хронической кровопотерей могут обладать при рождении хорошей компенсаторной способностью, несмотря на уровень гематокрита <20%. Необходимо тщательно оценить потребность в проведении гемотрансфузии ребенку с низким гематокритом, так как значительное повышение объема циркулирующей крови у ребенка может привести к развитию застойной сердечной недостаточности.

Объем гемотрансфузии может быть рассчитан по формуле:

Масса тела (кг)*ОЦК/кг*(Нст желаемый–Нст пациента)/Нст эритромаcсы

Средний объем циркулирующей крови у новорожденного равен 80 мл/кг.

Уровень гематокрита эритроцитарной массы составляет 60% - 80% и должен быть обязательно определен перед проведением гемотрансфузии.

Правила проведения трансфузий компонентов крови у новорожденных:

➤ Контроль групп крови донора и реципиента, перекрестная проба на совместимость;

➤ Осмотр упаковки на повреждение и/или гемолиз;

➤ Кровь не подогревается;

➤ Гемотрансфузия проводится только через специальные системы. Нельзя подсоединять к системам, содержащим 5% декстрозу (вызывает гемолиз);

➤ Биологическая проба (вводить медленно в течение первых 30 минут);

➤ Помнить о контроле через 2 часа после проведения гемотрансфузии.

Контрольные вопросы:

1. Этиология и патогенез ЖДА.
2. Основные клинические синдромы у пациентов с ЖДА.
3. Диагностика и основные принципы лечения ЖДА.
4. Этиология и патогенез В₁₂ и фолиеводефицитной анемий.
5. Клинические синдромы при мегалобластных анемиях.
6. Классификация гемолитических анемий.
7. Основные клинические синдромы при гемолитических анемиях.
8. Лабораторная диагностика при гемолитических анемиях.
9. Лечение врожденных и приобретенных гемолитических анемий.
10. Возможные патогенетические механизмы апластической анемии.
11. Клинические синдромы при апластических анемиях.
12. Лабораторная и инструментальная диагностика при апластических анемиях.
13. Лечение апластических анемий.
14. Определение острой и хронической кровопотери.
15. В каких случаях развивается острая постгеморрагическая анемия?
16. Каковы причины хронической постгеморрагической анемии?
17. Что лежит в основе патогенеза острой постгеморрагической анемии?
18. Определите тактику ведения больных с постгеморрагической анемией.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один неправильный ответ.

1. К ХАРАКТЕРИСТИКЕ ЭРИТРОЦИТОВ НЕ ОТНОСЯТСЯ ПРИЗНАКИ:

- 1) безъядерные клетки с формой двояковогнутого диска
- 2) имеют продолжительность жизни 90–120 дней
- 3) к морфологическим изменениям эритроцитов относят анизоцитоз и пойкилоцитоз
- 4) выполняют транспорт дыхательных газов
- 5) участвуют в фагоцитозе

2. АНАЛИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ:

- 1) анемического синдрома
- 2) морфологических изменений эритроцитов
- 3) гемофилии
- 4) степени тяжести анемии
- 5) качественных изменений тромбоцитов

3. АНАЛИЗ МИЕЛОГРАММЫ ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНИТЬ:

- 1) клеточность пунктата костного мозга
- 2) наличие или отсутствие патологических клеток
- 3) интенсивность воспаления
- 4) число клеток различных ростков кроветворения
- 5) признаки дисплазии кроветворения

4. МАКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ ДИФФЕРЕНЦИРУЮТСЯ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:

- 1) миелодиспластический синдром
- 2) гемолитическая анемия
- 3) гемофилия
- 4) фолиево-дефицитная анемия
- 5) железодефицитная анемия

5. СРЕДИ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ ЖДА У ДЕТЕЙ ВЫДЕЛЯЮТ:

- 1) пониженная потребность организма в железе
- 2) исключение из рациона питания мясных продуктов
- 3) хронические кровопотери
- 4) синдром мальабсорбции
- 5) аплазия костного мозга

Выберите один правильный ответ.

6. АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НЕ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ ДЕФИЦИТЕ:

- 1) железа
- 2) железа и кобаламина
- 3) кобаламина
- 4) фолиевой кислоты
- 5) меди.

7. ФУНКЦИИ ВИТАМИНА В12:

- 1) участие в нормобластическом кроветворении
- 2) выработка в организме антител против собственных эритроцитов
- 3) обеспечение белкового обмена
- 4) предотвращение морфологической аномалии эритроцитов
- 5) участие в синтезе интерлейкинов

8. КОСТНОМОЗГОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ ПРИ ЖДА ИМЕЕТ ПРИЗНАКИ:

- 1) гипоплазия
- 2) аплазия
- 3) напряженность эритропоэза и ретикулоцитоз в периферической крови
- 4) напряженность лейкопоэза
- 5) отсутствие изменений 1) уровня гемоглобина

9. ПРИОРИТЕТНЫМ В ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ ЯВЛЯЕТСЯ ОЦЕНКА:

- 2) числа ретикулоцитов
- 3) состояние кроветворения
- 4) типа эритропоэза
- 5) ЦП

10. СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИТОЗА ЭРИТРОЦИТОВ ВЫЯВЛЯЕТСЯ В СЛУЧАЯХ:

- 1) избыточной секвестрации эритроцитов в селезенке
- 2) превышения числа «старых» эритроцитов
- 3) снижения показателя гемоглобина в эритроците
- 4) уменьшения числа ретикулоцитов
- 5) увеличения числа молодых эритроцитов

11. ЖЕЛЕЗО ВСАСЫВАЕТСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В:

- 1) желудке
- 2) толстом кишечнике
- 3) двенадцатиперстной кишке
- 4) нижних отделах тонкой кишки
- 5) во всех отделах ЖКТ

12. МАКРОЦИТОЗ ЭРИТРОЦИТОВ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ:

- 1) высоком содержании гемоглобина в эритроците
- 2) снижении числа ретикулоцитов в периферической крови
- 3) дисплазии эритропоэза
- 4) низкой секвестрации эритроцитов в селезенке
- 5) повышении запасного фонда железа

13. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИТАРНЫХ АНЕМИЙ НЕОБХОДИМО ИССЛЕДОВАНИЕ:

- 1) показателей ОЖСС
- 2) красного ростка кроветворения
- 3) содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови
- 4) сывороточного ферритина
- 5) уровень ретикулоцитов

14. ПРИ НОРМОЦИТАРНОЙ АНЕМИИ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЦЕНКА:

- 1) показателей транспортного железа
- 2) содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови
- 3) ЦП
- 4) красного ростка кроветворения
- 5) содержание железа в сыворотке крови

15. ЗАПАСНОЙ ФОНД ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ ПРЕДСТАВЛЕН В ВИДЕ:

- 1) содержания числа эритроцитов
- 2) количества ретикулоцитов
- 3) трансферрина
- 4) ферритина и гемосидерина
- 5) гемоглобина

16. СИДЕРОПЕНИЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ СИМПТОМАМИ:

- 1) лимфаденопатии
- 2) подъема температуры
- 3) диффузной гиперпигментации
- 4) изменения кожи и ее придатков, извращение вкуса и обоняния
- 5) повышенной судорожной готовности

17. КРИТЕРИЕМ ЖДА ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) высокий показатель КНТ
- 2) макроцитарная анемия
- 3) сидеропения
- 4) низкие показатели ОЖСС
- 5) повышение уровня сывороточного ферритина

18. В ЭТИОЛОГИИ В12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ ВЫДЕЛЯЮТ ПРИЧИНЫ:

- 1) отсутствие в рационе мясных продуктов
- 2) низкокалорийная диета
- 3) хронический пиелонефрит
- 4) гастрэктомия
- 5) сахарный диабет

19. К ПРИЧИНАМ РАЗВИТИЯ ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ НЕ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) частые ОРЗ
- 2) массивная резекция тонкого кишечника
- 3) прием лекарственных препаратов с антифолатным действием
- 4) ранний возраст
- 5) отсутствие в рационе овощей и фруктов

20. ТЕРАПИЯ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВКЛЮЧАЕТ:

- 1) железотерапию
- 2) гемотрансфузии
- 3) рекомбинантный эритропоэтин
- 4) цианкобаламин
- 5) все ответы верны

21. У 16-летней девушки имеются небольшая желтуха и легкое увеличение селезенки. Брат больной был оперирован по поводу камней в желчном пузыре в 26-летнем возрасте. В анализе крови – нормохромная анемия, ретикулоцитоз – 8%. Какое исследование наряду с тщательным изучением морфологии эритроцитов подтвердит предполагаемый вами диагноз?

- 1) содержание витамина В₁₂ и фолиевой кислоты;
- 2) электрофорез гемоглобина;
- 3) электрофорез белков сыворотки крови;
- 4) железо сыворотки крови;
- 5) осмотическая и кислотная стойкость эритроцитов.

22. КАКАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ПРОТЕКАЕТ С ГИПОХРОМИЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ И СНИЖЕННЫМ ЦП?

- 1) болезнь Минковского-Шоффара;
- 2) болезнь Маркиафавы-Микели;
- 3) талассемия;
- 4) анемия при гиперспленизме;
- 5) аутоиммунная гемолитическая анемия.

23. В ОСНОВЕ ТАЛАССЕМИИ ЛЕЖИТ:

- 1) нарушение синтеза порфиринов;
- 2) нарушение синтеза цепей глобина;
- 3) дефицит Г-6-ФДГ;
- 4) дефицит железа;
- 5) нарушение структуры цепей глобина.

24. ДЛЯ АУТОИММУННОЙ ГА ХАРАКТЕРНО ВСЕ, КРОМЕ:

- 1) дефицита железа;
- 2) ретикулоцитоза;
- 3) повышения непрямого билирубина;
- 4) спленомегалии;
- 5) нормохромной анемии.

25. ЧТО ИЗ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННОГО ХАРАКТЕРНО ДЛЯ ГА МИНКОВСКОГО-ШОФФАРА?

- 1) нормальный уровень ретикулоцитов;
- 2) сниженный уровень сывороточного железа;
- 3) гипохромия эритроцитов;
- 4) гипербилирубинемия за счет не прямой фракции;
- 5) повышенная осмотическая резистентность эритроцитов.

26. ЯРКО-КРАСНЫЙ ЯЗЫК С АТРОФИЧНЫМИ СОСОЧКАМИ НЕРЕДКО НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ:

- 1) амилоидозе;
- 2) тромбоцитопении;
- 3) мегалобластной анемии;
- 4) болезни Гоше;
- 5) талассемии.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1.

Девочка 3 лет. Жалобы на бледность кожи, плохой аппетит.

Анамнез болезни: больна в течение недели, отмечалась быстрая утомляемость, нарушение сна.

Анамнез жизни: ребенок родился недоношенным, от второй, протекавшей с токсокозом, масса при рождении составила 2100 г, длина - 49 см. До 2 мес. находилась на грудном вскармливании. Прикорм введен в 5 мес. в виде манной каши. Перенесенные болезни: 3,5 и 9 мес. ОРВИ, в 1,5 года - пневмония. Отмечалось отставание в физическом и нервно-психическом развитии (зубы - с 8 мес., сидит - с 9 мес., стоит с 12 мес., ходит - с 14 мес.).

Объективно: состояние ребенка средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Выявляется ломкость волос, поперечная исчерченность и уплощение ногтевых пластинок. ЧСС 112 уд/мин. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца умеренно приглушены, шумы не выявляются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, край ровный, гладкий. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в 2–3 дня, оформленный. Мочеиспускание безболезненное.

Анализ периферической крови: гемоглобин - 72 г/л, эритроциты - $2,9 \times 10^{12}$ /л, ЦП - 0,72; лейкоциты - $8,0 \times 10^9$ /л, с - 40%, п/я - 6%, моноциты - 12%, лимфоциты - 42%, СОЭ - 25 мм/ч, ретикулоциты - 10%. В мазке крови - анизоцитоз, микроцитоз эритроцитов.

Задания:

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Расскажите об этиологии болезни.
3. Объясните каков план дополнительного обследования больного?
4. Определите тактику ведения больного.

Задача № 2.

В детское отделение поступила девочка 16 лет с жалобами на слабость, быструю утомляемость и головокружение.

Анамнез болезни: Девочка внезапно себя почувствовала плохо, закружилась голова, потемнело в глазах, потеряла сознание на занятиях физкультуры в школе. Учителем была вызвана «скорая помощь» и с диагнозом «синкопальное расстройство сознания» ребенок был госпитализирован. В течение 1–2 лет беспокоят головокружения, быстрая утомляемость, жжение и покалывание в кистях рук, предплечьях, голенях.

Анамнез жизни: родилась от первой беременности, протекавшей без токсокоза, масса при рождении составила 3300 г, длина - 50 см. До 12 мес. находилась на грудном вскармливании. Прикормы введены в срок. Перенесенные болезни: до 3 лет частые ОРЗ, страдает хроническим

гастродуоденитом, длительное время принимает омепразол или ранитидин. В рационе питания редко присутствуют овощные и фруктовые блюда.

Объективно: состояние средней тяжести, контактная. Телосложение правильное, рост 160 см, вес 41 кг. Кожные покровы и слизистые оболочки бледные, склеры иктеричные. Зев спокоен. Язык умеренно увеличен, «лакированный» без сосочков, красный. Лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхания 18 в минуту. В легких дыхание везикулярное, перкуторный звук ясный. АД 115/70 мм рт. ст., ЧСС - 100 ударов в минуту. Пульс не напряжен, ритмичный, симметричный. Границы сердца не изменены. Тоны сердца умеренно приглушены, систолический шум на верхушке. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Мочеиспускание не нарушено.

Анализ периферической крови: эритроциты - $2,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 78 г/л, ЦП-1,0, ретикулоциты-17%, лейкоциты - $8,5 \times 10^9$ /л, с - 69%, лимфоциты - 24%, моноциты - 7%. СОЭ - 28 мм/ч. Анизоцитоз +; пойкилоцитоз +; макроцитоз +++.

Анализ мочи общий: цвет - ярко-желтая, реакция - кислая, уд. вес - 1020, белок отсутствует, лейкоциты единичные в поле зрения.

Биохимический анализ крови: креатинин - 98 мкмоль/л, общий белок - 64 г/л, билирубин прямой - 3,0 мкмоль/л, непрямой - 47,0 мкмоль/л, АСТ - 0,18 ммоль/л, АЛТ - 0,32 ммоль/л, щелочная фосфатаза - 125 ед/л.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена за счет правой доли. Желчный пузырь размерами 7x4 см, стенка 4 мм, утолщена, в полости определяются множественные гиперэхогенные структуры диаметром от 3мм до 1,2 см. Селезенка размерами 22x18 см, 65 обычной эхогенности. Почки нормальных размеров, чашечно-лоханочная система не расширена.

ФЭГДС - атрофический гастрит.

Задания:

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз?
3. Определите какие методы исследования необходимо провести для уточнения диагноза?
4. Определите тактику ведения и принципы лечения больного.

Задача № 3

Девочка 13 лет. Жалобы на головокружение, слабость, быструю утомляемость.

Анамнез болезни: в течение 3 лет отмечались эмоциональная лабильность, снижение аппетита, вялость, затем появились участки покраснения на языке и его утолщение, нарушение стула (склонность к запорам или поносы).

Объективно: состояние ребенка средней тяжести. При осмотре девочка вялая, астеничная, пониженного питания. Кожные покровы бледные с желтоватым оттенком, иктеричность склер. На языке обнаруживаются участки воспаления ярко красного цвета. ЧСС 94 уд/мин. Пульс ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца умеренно приглушены, шумы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий и безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул неустойчивый, нерегулярный. Мочеиспускание не нарушено.

Анализ периферической крови: эритроциты - $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 130 г/л, ЦП - 1,1; лейкоциты - $4,0 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1 %, п/я - 2 %б, с - 35 %, лимфоциты - 55 %, моноциты - 5 %, СОЭ - 8 мм/ч.

В мазке крови: ретикулоциты ++, шизоциты ++, кольца Кеббота ++, тельца Жолли ++, значительное количество нейтрофилов с полисегментированными ядрами.

Биохимический анализ крови: сывороточное железо 750 мкг/л, содержание витамина В₁₂ - 10 мкг/мл.

ФГДС - признаки атрофического гастрита.

Задания:

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Расскажите о причинах и механизмах развития болезни.
3. Определите характерные особенности изменений в периферической крови.
4. Определите тактику ведения и лечения больного.

Задача № 4.

Мальчик 3,5 года. Госпитализирован в стационар с жалобами на снижение аппетита, вялость, извращение вкуса (ест мел, сырые макароны и др.). В анализах крови - снижение уровня гемоглобина до 87 г/л.

Анамнез жизни и болезни: ребенок родился от второй беременности, протекавшей с анемией. Роды срочные с массой тела при рождении 3000 г, длина - 50 см. На грудном вскармливании находился до 1 месяца, с 1 месяца получал неадаптированные смеси. Прикормы введены с 9 месяцев - овощное пюре, с 11 месяцев - мясное пюре. С 12 месяцев питался преимущественно коровьим молоком и кашами, мясные продукты получал нерегулярно. В возрасте 1 года появилось извращение вкуса.

Объективно: состояние ребенка средней тяжести, капризный, активный. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Ногти мягкие, уплощенные, волосы тусклые, ломкие. В легких везикулярное дыхание, легочный звук ясный. ЧСС 112 уд/мин. Тоны сердца умеренно приглушены, выслушивается короткий систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень выступает из-под реберного края на 1,5 см. Селезенка не

пальпируется. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание не нарушено. Менингеальной и очаговой симптоматики не выявляется.

Анализ периферической крови: НЬ - 87 г/л, эритроциты - $3,2 \times 10^{12}$ /л, ЦП - 0,70, ретикулоциты - 1,8%, лейкоциты - $7,3 \times 10^9$ /л, п/я - 2%, с - 20%, э - 4%, л - 64%, м - 10%, СОЭ - 8 мм/час; анизоцитоз эритроцитов, микросфероцитоз.

Общий анализ мочи: цвет - светло-желтый, удельный вес - 1012, белок - нет, глюкоза - нет, эпителий плоский - единичные в п/з, лейкоциты - 0–1 в п/з, эритроциты - нет, цилиндры - нет, слизь - немного.

Биохимический анализ крови: общий белок - 65 г/л, мочевины - 3,1 ммоль/л, билирубин общий - 22,1 мкмоль/л, калий - 4,2 ммоль/л, натрий - 135 ммоль/л, кальций ионизированный - 1,0 ммоль/л (норма - 0,8–1,1), фосфор - 1,3 ммоль/л (норма - 0,6–1,6), железо сыворотки - 9,5 мкмоль/л (норма - 10,4–14,2), ОЖСС - 88,9 мкмоль/л (норма - 63,0–80,0).

Анализ кала на скрытую кровь (тремякратно): отрицательный.

Задания:

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Объясните каковы характерные особенности изменений периферической крови.
3. Расскажите о планах дополнительного обследования больного?
4. Выделите основные этапы патогенетической терапии ЖДА.

Задача № 5.

Ребенок А., 3 года, поступил в отделение с жалобами на бледность, вялость, плохой аппетит.

Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии и токсикоза 2 половины, роды преждевременные, с массой 2200 г. На грудном вскармливании находился до 3 мес., затем переведен на искусственное вскармливание. Прикорм введен в возрасте 8 месяцев, питание однообразное: молоко, каши.

Объективно: ребенок вялый. Кожные покровы бледные, чистые, сухие на ощупь. Отмечается ломкость, поперечная исчерченность ногтей, тусклость волос. Тургор мягких тканей снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание. Границы сердца в пределах максимальной нормы. Тоны сердца умеренно приглушены, учащены, короткий систолический шум. Пульс - 124 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Анализ периферической крови: эритроциты - $2,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 64 г/л, ЦП - 0,6, ретикулоциты - 0,7%, гипохромия, пойкилоцитоз, анизоцитоз эритроцитов ++, лейкоциты - $6,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты - 240×10^9 /л, эозинофилы - 2%, палочкоядерные - 2%, сегментоядерные - 35%, лимфоциты - 58%, моноциты - 3%, СОЭ - 19 мм/час.

Биохимический анализ крови: белок - 70 г/л, билирубин - 10 мкмоль/л, сывороточное железо - 7,9 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки - 65 мкмоль/л.

Задания:

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз?
3. Назовите показатели для уточнения диагноза железодефицитной анемии?
4. Определите принципы лечения.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Эталонные ответы на тестовые задания			
№ вопроса	Правильный ответ	№ вопроса	Правильный ответ
1	5	14	2
2	5	15	4
3	3	16	4
4	5	17	3
5	1	18	4
6	5	19	1
7	1	20	3
8	3	21	5
9	1	22	3
10	3	23	2
11	3	24	1
12	3	25	4
13	4	26	3

Эталонные ответы на ситуационные задачи**Задача № 1.**

1. Предварительный диагноз: железодефицитная анемия, средней степени тяжести выставлен на основании жалоб, отягощенного анамнеза, клинико-лабораторных признаков анемического синдрома и сидеропении.

2. В этиологии болезни имеют значение отягощенная беременность, недоношенность, которые являлись причиной нарушения формирования депо железа у плода и развития врожденной недостаточности железа. Раннее искусственное вскармливание, отсутствие в рационе мясных продуктов способствовали недостаточному поступлению в организм полноценного белка, микроэлементов, витаминов, что могло явиться фактором риска развития ЖДС. Повторные респираторные болезни также могут быть причиной повышенных затрат железа на напряженных метаболических процессах при воспалительных процессах.

3. План дополнительного обследования больного предусматривает выявление снижения уровня сывороточного железа (норма 10,6–21,4

ммоль/л); коэффициента насыщения трансферрина железа (норма 20–25 %); повышение ОЖСС (норма 44,7–62,5 мкмоль/л).

4. Рекомендуются устранение причин анемии, правильная организация режима, полноценная диета с включением в рацион продуктов животного происхождения, богатых белком (мясо, печень, яичный желток), соков (из зеленых яблок, свекольного, гранатового), овощного пюре. Препараты железа для лечения ЖДА могут быть разделены на ионные солевые (преимущественно двухвалентные) и препараты железа (III) на основе ГПК. Ребенку до 3 лет назначается актиферрин (капли для приема внутрь, 30 мл во флаконе или сироп, 100 мл во флаконе) в суточной дозе элементарного железа 3 мг/кг.

Задача № 2.

1. Предварительный диагноз: В₁₂ - дефицитная анемия. Сопутствующий диагноз: Хронический атрофический гастрит. Диагноз выставлен на основании жалоб на головокружения, быструю утомляемость, жжение и покалывание в ногах и руках; симптомов поражения органов пищеварения, поражение нервной системы по типу фуникулярного миелоза; выявление в анализах периферической крови - дефицитной гипорегенераторной анемии, макроцитарной, нормо - гиперхромной с изменением морфологии эритроцитов: Анизоцитоз +; пойкилоцитоз +; макроцитоз +++.

2. Дифференциальная диагностика В₁₂ — дефицитной анемии с учетом структуры макроцитарных (МСV<100) и нормоцитарных (МСV 80–100) анемий проводится с железodefицитной и фолиево-дефицитной анемией, гемолитическими анемиями и миелодиспластическим синдромом.

3. ОАК, биохимический анализ крови: билирубин, креатинин, общий белок, проба Кумбса, стерильная пункция, определение содержания витамина В₁₂ в крови.

4. Больной показана госпитализация в гематологическое отделение. Необходимо назначить витамин В₁₂ в дозе 1000 мкг в/м в сутки до нормализации показателей крови, при хроническом атрофическом гастрите - возможно постоянно в поддерживающей дозе.

Задача № 3.

1. Предварительный диагноз: В₁₂-дефицитная анемия (болезнь Аддисона–Гунтера) ставится на основании эмоциональной лабильности, снижения аппетита, вялости, характерной бледности кожных покровов с желтым оттенком иктеричности склер, глоссита, атрофического гастрита, изменений стула, данных анализа крови: гиперхромной анемии, лейкоци-то- и лимфоцитопении, ретикулоциты ++, шизоциты ++, кольца Кеббота ++, тельца Жолли ++, значительное количество нейтрофилов с полисегментированными ядрами.

2. Причина возникновения анемии - это атрофия фундальных желез желудка, вырабатывающих протеин R в результате атрофического гастрита, нарушение образования комплекса (витамин В₁₂ + протеин R), нарушение

всасывания витамина В₁₂ в кишечнике и его недостаточное поступление в костный мозг, печень.

3. В периферической крови характерным является дефицитной гиперхромной гипорегенераторной анемии лейкоцитопения, лимфоцитопения, с изменением морфологии эритроцитов: анизоцитоза с преобладанием макроцитоза, гиперхромии, наличие в эритроцитах телец Жолли, колец Кебота; тромбоцитопения, лейкопения с нейтропенией, макроцитоз и гиперсегментация нейтрофилов.

4. Необходимо ежедневное внутримышечное В₁₂ (100–200 мкг) в течение 5–7 дней до появления ретикулоцитарного криза, затем - через день до достижения гематологической ремиссии.

Задача № 4.

1. Предварительный диагноз: Железодефицитная анемия, средней степени тяжести ставится на основании: жалоб на снижение аппетита, вялость, извращение вкуса (ест мел, сырые макароны и др.), отягощенного анамнеза (раннее искусственное вскармливание с 1 месяца неадаптированными смесями, преимущественно коровьим молоком, позднее введение мясного прикорма), клинико-лабораторных симптомов анемии, сидеропении, снижение уровня эритроцитов, гемоглобина, гипохромии, анизоцитоза эритроцитов, микросфероцитоза; снижения СЖ и увеличения ОЖСС.

2. Подтверждают диагноз лабораторные данные периферической крови: снижение числа эритроцитов до $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобина до 87 г/л, ЦП до 0,70 (гипохромная анемия); микроцитоз, ретикулоцитоз, анизоцитоз.

4. План дополнительного обследования больного может включать исследование уровня ферритина для оценки запасного фонда железа.

5. Этапы патогенетической терапии: купирование малокровия (1,5–3 мес.), восполнение запасов железа – терапия насыщения (3–6 мес.), противорецидивное (поддерживающее) лечение (до 2–3 раз в год по 1,5–2 мес. или ежемесячно).

Задача № 5.

1. Предварительный диагноз: Железодефицитная анемия, тяжелой степени тяжести выставляется на основании: жалоб – вялость, плохой аппетит; наличия факторов риска (ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии и токсикоза 2 половины, роды преждевременные, раннее искусственное вскармливание неадаптированными смесями, позднее введение мясного прикорма); клинических симптомов анемии и сидеропении, лабораторных данных: снижение уровня эритроцитов ($2,7 \times 10^{12}/л$), гемоглобина (64 г/л), выявления гипохромии (ЦП 0,6), анизоцитоза эритроцитов, микросфероцитоза; снижения СЖ и увеличения ОЖСС.

2. Дифференциальная диагностика ЖДА проводится с анемией хронических заболеваний, развивающихся в результате относительного

дефицита железа, что требует установления причины абсолютного дефицита железа. При анемии в результате хронических кровотечений без явного локального патологического процесса исключаются тромбоцитопатии, коагулопатии и др.

3. Для уточнения диагноза ЖДА необходимо изучение показателей обмена железа: сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС), коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ), сывороточного ферритина.

4. К принципам лечения ЖДА относятся следующие положения: возместить дефицит железа при ЖДА только диетотерапией без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно; терапию ЖДА проводят преимущественно препаратами железа для приема внутрь и не прекращают после нормализации уровня гемоглобина; гемотрансфузии при ЖДА проводят только по жизненным показаниям по 7–10 дней.

Таблица 1. – Препараты железа для парентерального введения

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в
<i>Для внутримышечного введения</i>		
Жектофер	Железо (III)-сорбитол-цитрат	100 мг в 2 мл
КосмоФер	Железо (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Мальтофер	Гидроксид железа (III) с полимальтозой	100 мг в 2 мл
Спейсферрон	Водный раствор низкомолекулярного декстрана с микроэлементами - железом и кобальтом	100 мг в 5 мл
Фербитол	Железо (III)-сорбитол	100 мг в 2 мл
Феркайл	Железо (III)-декстран	100 мг в 2 мл
Ферростат	Железо (III)-гидроксид сорбитоловый комплекс	100 мг в 2 мл
Феррум Лек	Гидроксид железа (III) с полиизомальтозой в водном изотоническом растворе	100 мг в 2 мл
<i>Для внутривенного введения</i>		
Венофер	Железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл 40 мг в 2 мл
КосмоФер	Железо (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Ликферр100	Железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Феринжект	Железо (III)-карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл 100 мг в 2 мл

Таблица 2.– Основные пероральные препараты, применяемые для лечения ЖДА, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл капле или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Актиферрин (железа сульфат+серин)	Железа сульфат 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капле	Капли для приема внутрь. Грудные дети - 10-15 капель 3 раза в сутки; дети	Fe^{2+} : 9,48 мг в 1 мл

		дошкольного возраста - 25-35 капель 3 раза в сутки; дети школьного возраста - 50 капель 3 раза в сутки	
Активферрин (железа сульфат+серин)	Железа сульфат 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе. Для детей старше 2 лет и взрослых - 5 мл на 12 кг массы тела; дети школьного возраста - 5 мл 1-2 раза в сутки	Fe^{2+} : 34 мг в 5 мл
Активферрин (железа сульфат+серин)	Железа сульфат 113,85 мг, D, L- серин 129 мг, в 1 капсуле	Капсулы, в блистере, 10 капсул, по 2 и 5 блистеров в упаковке.	Fe^{2+} : 34,5 мг в 1 капсуле
Мальтофер Железа (III) гидроксид полимальтозат	Железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг	Таблетки жевательные. Взрослым и детям старше 12 лет по 1-3 табл. в сут	Fe^{3+} : 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер Железа (III) гидроксид полимальтозат	ГПК	Сироп, 150 мл в флаконе	Fe^{3+} : 10 мг в 1 мл
Мальтофер Фол Железа (III) гидроксид полимальтозат+фолиевая кислота	Железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг, фолиевая кислота 0,35 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe^{3+} : 100 мг в 1 таблетке
Тотема Железа глюконат + Марганца глюконат + Меди глюконат	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 шт. в упаковке	Fe^{2+} : 5 мг в 1 мл
Сорбифер Дурулес Железа сульфат + Аскорбиновая кислота	Железа сульфат 100 мг, аскорбиновая кислота 60 мг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в упаковке 30-50	Fe^{2+} : 100 мг в 1 драже

		шт.	
Ферлатум	Железа протеин сукцинилат (код В03АВ09 по классификации АТХ) 800 мг в 15 мл	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe^{2+} : 40 мг в 15 мл
Феррум Лек Железа (III) гидроксид полимальтозат**	железа (III) гидроксид полимальтозат 400 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe^{3+} : 100 мг в 1 таблетке
Феррум Лек Железа (III) гидроксид полимальтозат**	железа (III) гидроксид полимальтозат 200 мг	Сироп, 200 мл в флаконе	Fe^{3+} : 10 мг в 1 мл
Поливитамины + минералы	Железа препараты, в комбинации с поливитаминами, включающие железа сульфат 150 мг, аскорбиновую кислоту 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин 1 мг, кальция пантотенат 2,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe^{2+} : 45 мг в 1 капсуле

Протокол применения АТГ у больных АА

Препарат	Режим введения
Триметоприм/ сульфаметоксазол	За 2 дня до начала терапии АТГ назначают: бисептол в течение 3 недель 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме расчет суточной дозы проводят по триметоприму 2,5-5 мг/кг/сутки и разделяют ее на 2 приема в день)
ГКС'	Преднизолон 30 мг в сутки внутрь или метипред 125-250 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после введения АТГ)
Кальций-Д ₃ Никомед	1-2 таблетки в день в течение 4 недель
АТГ'	ежедневно в течение 5 дней: 20 мг/кг ² в сутки внутривенно
Антигистаминные препараты	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после введения АТГ)
Донорские тромбоциты	Тромбоконцентрат ежедневно при тромбоцитах менее 20,0X10 ⁹ /л
Донорские эритроциты	Эритроцитная масса ежедневно или через день при гемоглобине менее 80 г/л

Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная.

1. Алексеев Н.А. Анемии / Н.А. Алексеев. - Москва: Гиппократ, 2004. - 512 с.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. - Москва: НЬЮДИАМЕД, 2007. - 1275с.
3. Гематология детского возраста. Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Алексеева. - Санкт-Петербург: Гиппократ, 1998. - 544 с.
4. Гематология детского возраста: учебное пособие / Е.В. Туш [и др.]; под ред. О.В. Халецкой. - 2-е изд., перераб. и доп. - Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2016. - 194 с.
5. Дементьева И.И. Анемии: руководство / И.И. Дементьева, М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 304 с.
6. Детская гематология. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 656 с.
7. Рукавицын О.А. Национальное руководство. Гематология / под ред. О.А. Рукавицына. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 786 с.
8. Рукавицын О.А. Анемии. Краткое руководство для врачей всех специальностей / под ред. О.А. Рукавицына. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 176 с.
9. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях // Клиническая онкогематология. / под ред. О.А. Рукавицына. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т.5.-№4.-С. 296-304.
10. Детские болезни: учебник / под ред. Р.Р. Кильдияровой. - 2-е изд., перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 800 с.
11. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации / Ред. совет: Национальное гематологическое общество. Национальное общество детских гематологов и онкологов. Федерация лабораторной медицины. — 2020. - 34 с.
12. Козловская (Лысенко) В.Л. Анемии. Краткое руководство / В.Л. Козловская (Лысенко). - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 120 с.
13. Морозов Ю.А. Анемии. Руководство / Морозов Ю.А. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 304 с.
14. Дворецкий Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения анемий // Русский медицинский журнал.-2003.-№8.-С.427-433.
15. Козловская Л. И соавт. Анемия хронических заболеваний // Врач.- 2006.- № 3.- с.17-20.
16. Соломаха А.А., Митрошш А.Н. Актуальные проблемы профилактики и лечения постгеморрагической анемии // Вестник службы крови России.- 2006.-№1.- С.24-25.
17. Анемии у детей: дифференциальная диагностика и терапия: учебное пособие / Л.Ф. Латыпова, В.В. Викторов, М.Ю. Павлова, А.Г. Крюкова, С.И. Тевдорадзе; под общ. ред. проф. Л.Ф. Латыповой. - Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2022. - 104 с.

18. Клинические рекомендации диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий /под ред В.Г. Савченко М.2014.-26 с.

19. Клинические рекомендации. Серповидно-клеточные нарушения / под ред. Н.С. Сметаниной М.2021.-75 с.

20. Руководство по гематологии /под ред. акад. А.И. Воробьева в 3-х томах/ 2005.- т.3.-С. 148-400.

Дополнительная

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демихов В.Г., Морщакова В.Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фолиеводефицитных анемий у детей. М.; 2015. (Электронный ресурс). URL: <http://nodgo.org/sites/default/files> (дата обращения: 04.04.2019).

2. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демихов В.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии, обусловленной дефицитом витамина В12 у детей. М.; 2015. (Электронный ресурс). URL:<http://nodgo.org/sites/default/files> (дата обращения: 04.04.2019).

3. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению приобретенной апластической анемии у детей М.; 2015. (Электронный ресурс). URL: <http://nodgo.org/sites/default/files> (дата обращения: 04.04.2019).

4. Румянцев А. Г. Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской – Москва.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 656 с. (Электронный ресурс). URL.: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434758.html> (дата обращения: 29.03.2024).

ЧАГАРОВА Альбина Тохтаровна

АНЕМИИ У ДЕТЕЙ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Учебно-методическое пособие для обучающихся по специальности
31.05.02 «Педиатрия» к разделу дисциплины «Факультетская педиатрия»

Корректор Чагова О.Х.
Редактор Чагова О.Х.

Сдано в набор 17.07.2024 г.
Формат 60x84/16
Бумага офсетная
Печать офсетная
Усл. печ. л. 7,20
Заказ № 4917
Тираж 100 экз.

Оригинал-макет подготовлен
в Библиотечно-издательском центре СКГА
369000, г. Черкесск, ул. Ставропольская, 36

