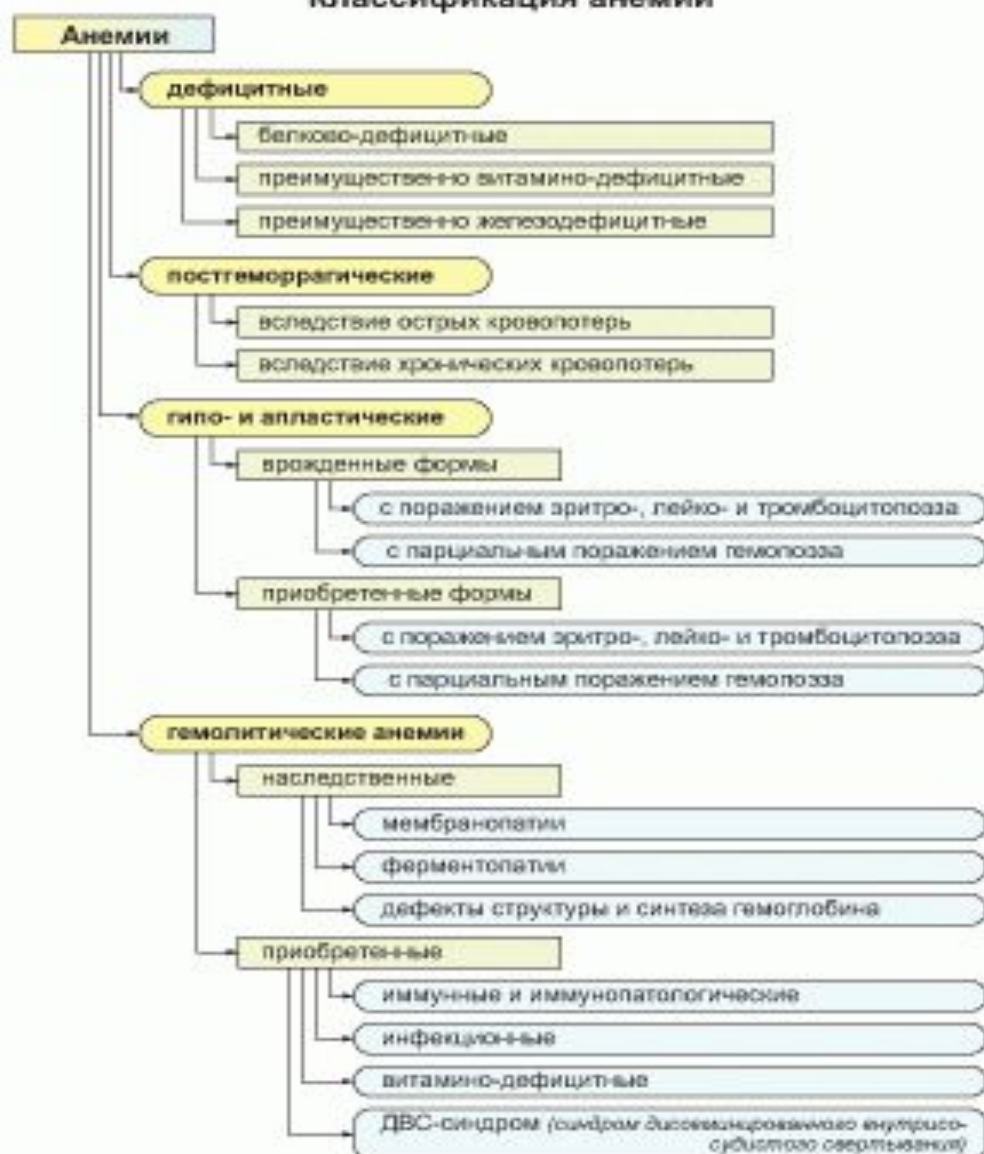


Анемии у детей



Классификация анемий



гемолиз

```
graph TD; A[гемолиз] --> B[внутрисосудистый]; A --> C[внутриклеточный]; B --> D["↑ содержания свободного Нв или гемосидерина в плазме"]; D --> E["Выделение Нв или гемосидерина с мочой"]; C --> F["↑ свободного билирубина"]; F --> G["↑ экскреции уробилина с мочой и стеркобилина калом"];
```

внутрисосудистый

*↑ содержания
свободного Нв или
гемосидерина в плазме*

*Выделение Нв или
гемосидерина с мочой*

внутриклеточный

*↑ свободного
билирубина*

*↑ экскреции уробилина с
мочой и стеркобилина
калом*

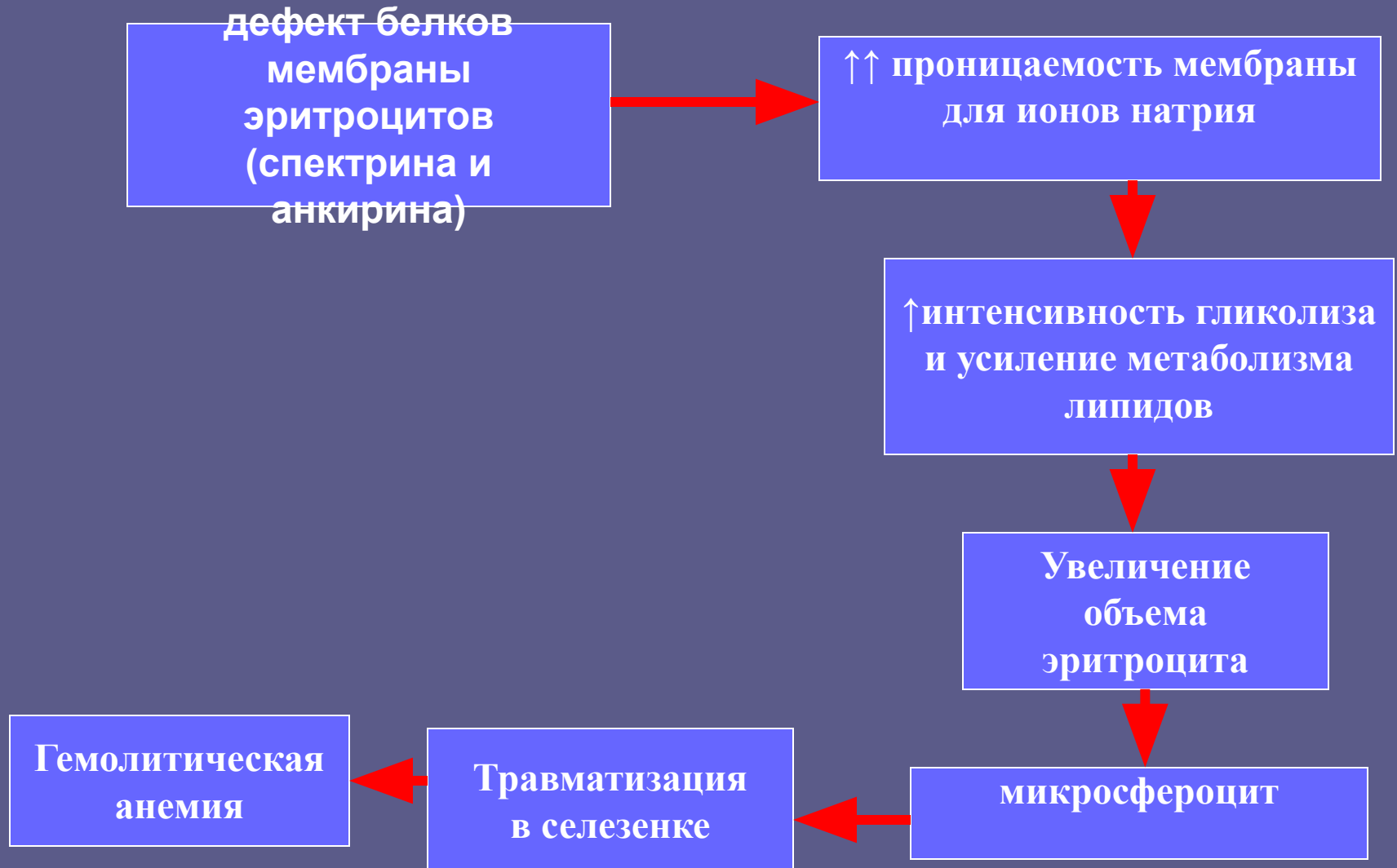
**Гемолитические анемии,
связанные с нарушением
структуры белка мембраны
эритроцитов**

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского—Шоффара)-

гемолитическая анемия, в основе которой лежат структурные или функциональные нарушения мембранных белков, протекающая с внутриклеточным гемолизом.

Путь передачи - аутосомно-доминантный;
25 % случаев спорадические, обусловленные возникновением новой мутации.

Патогенез микросфероцитоза



Клиника

Заболевание протекает по типу чередования обострений и ремиссий.

К кризу предрасполагают:

- переохлаждение
- перегревание
- психическая травма
- интеркурентные инфекции
- вакцинация
- обострение хронической инфекции

Ведущие симптомы, характерные для внутриклеточного гемолиза:

- желтуха
- бледность кожи и слизистых
- спленомегалия

- Спленомегалия (на высоте криза селезенка увеличена значительно, при пальпации плотная, гладкая, болезненная).
- Увеличение печени.
- Желчнокаменная болезнь встречается приблизительно у 50 % больных, не подвергнутых спленэктомии.

- Множественная стигмированность (башенный череп, готическое небо, широкая переносица, аномалии зубов, синдактилия, полидактилия, гетерохромия радужной оболочки).
- Сердцебиение, приглушенность тонов, систолический шум, расширение границ относительной сердечной тупости.
- Боли в животе, жидкий стул, рвота
- При тяжелом, прогрессирующем течении заболевания - задержка роста, умственное недоразвитие, гипогенитализм.

Гемолитический криз возникает спонтанно или на фоне инфекции:

- появляется или усиливается желтуха
- нарастают размеры селезёнки, она становится болезненной
- снижаются концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов, нарастает ретикулоцитоз
- повышается концентрация непрямого билирубина и ЛДГ.

Арегенераторный криз - тяжелое осложнение гемолитического криза, во время которого появляются симптомы гипоплазии костного мозга с избирательным поражением эритроидного ростка.

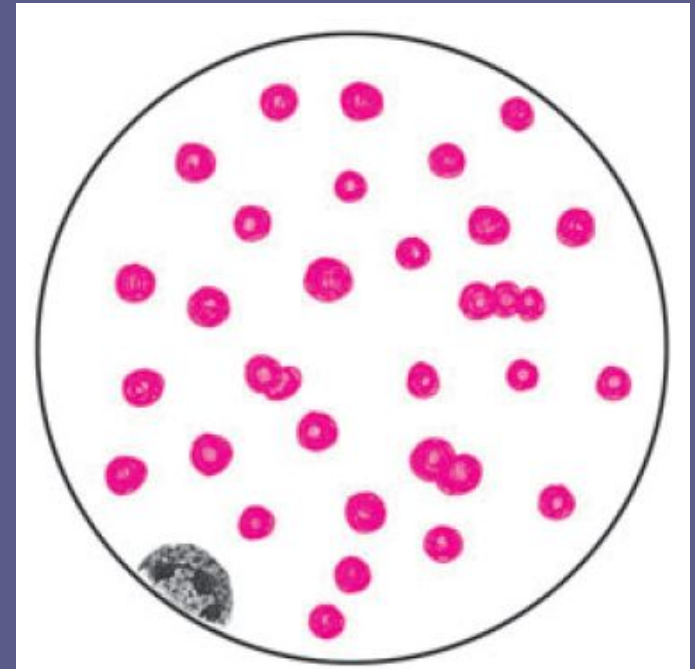
Клиника:

- выраженная бледность кожи и слизистых оболочек
- полное отсутствие иктеричности кожи и склер,
- увеличение селезенки отсутствует или выражено незначительно
- отсутствует ретикулоцитоз, вплоть до полного исчезновения ретикулоцитов из периферической крови
- тромбоцитопения.
- гипоксемия и гипоксия

Диагностика

В гемограмме

- нормохромная гиперрегенераторная анемия (содержание ретикулоцитов колеблется от 50-60 до 500-600 ‰;)
- В мазках крови микросфероциты (от 5-10 % до абсолютного большинства).
- В период гемолитического криза может отмечаться лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, ускорение СОЭ.



Биохимический анализ крови:

- непрямая гипербилирубинемия, степень которой зависит от тяжести гемолитического криза
- уровень гаптоглобина снижается.

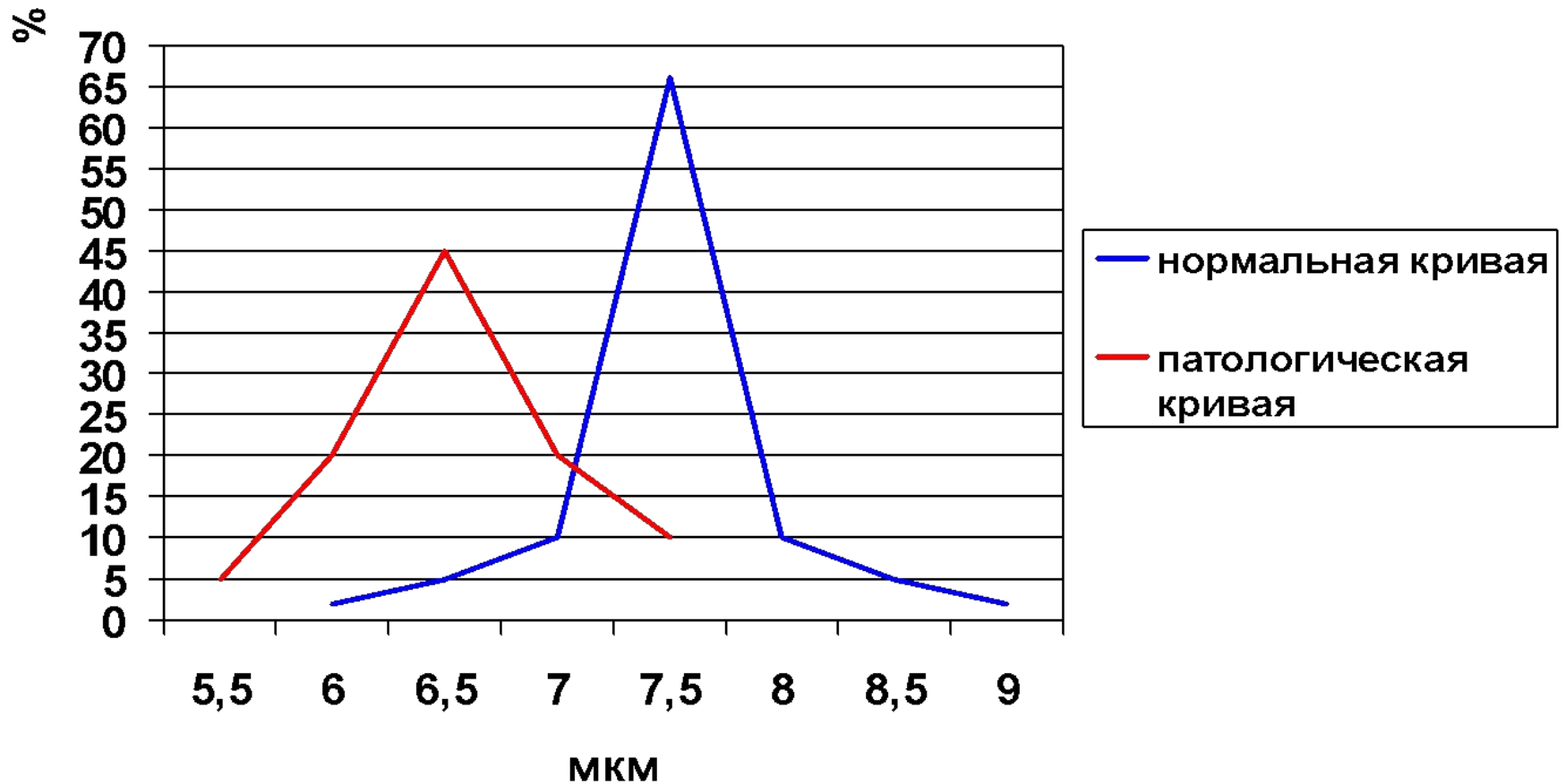
В стернальном пунктате:

- гиперплазия эритроидного ростка,
- лейкоэритробластическое соотношение уменьшено до 1 : 2, 1 : 3 (против 4 : 1 в норме) за счет клеток эритроидного ростка.

Эритроцитометрия с построением кривой Прайс —Джонса (смещение эритроцитометрической кривой влево).

Определение осмотической резистентности эритроцитов (снижение минимальной 0,6-0,65 (в норме - 0,44) и даже некоторое повышение максимальной резистентности 0,3-0,25(в норме - 0,32-0,36)).

Кривая Прайс-Джонса



Лечение больных наследственным микросфероцитозом

При гемолитическом кризе:

- инфузионная терапия
- переливание эритроцитарной массы (при Hb < 70 г/л).
- спленэктомия, которая оказывается эффективной в 100% случаях.

Спленэктомия показана при:

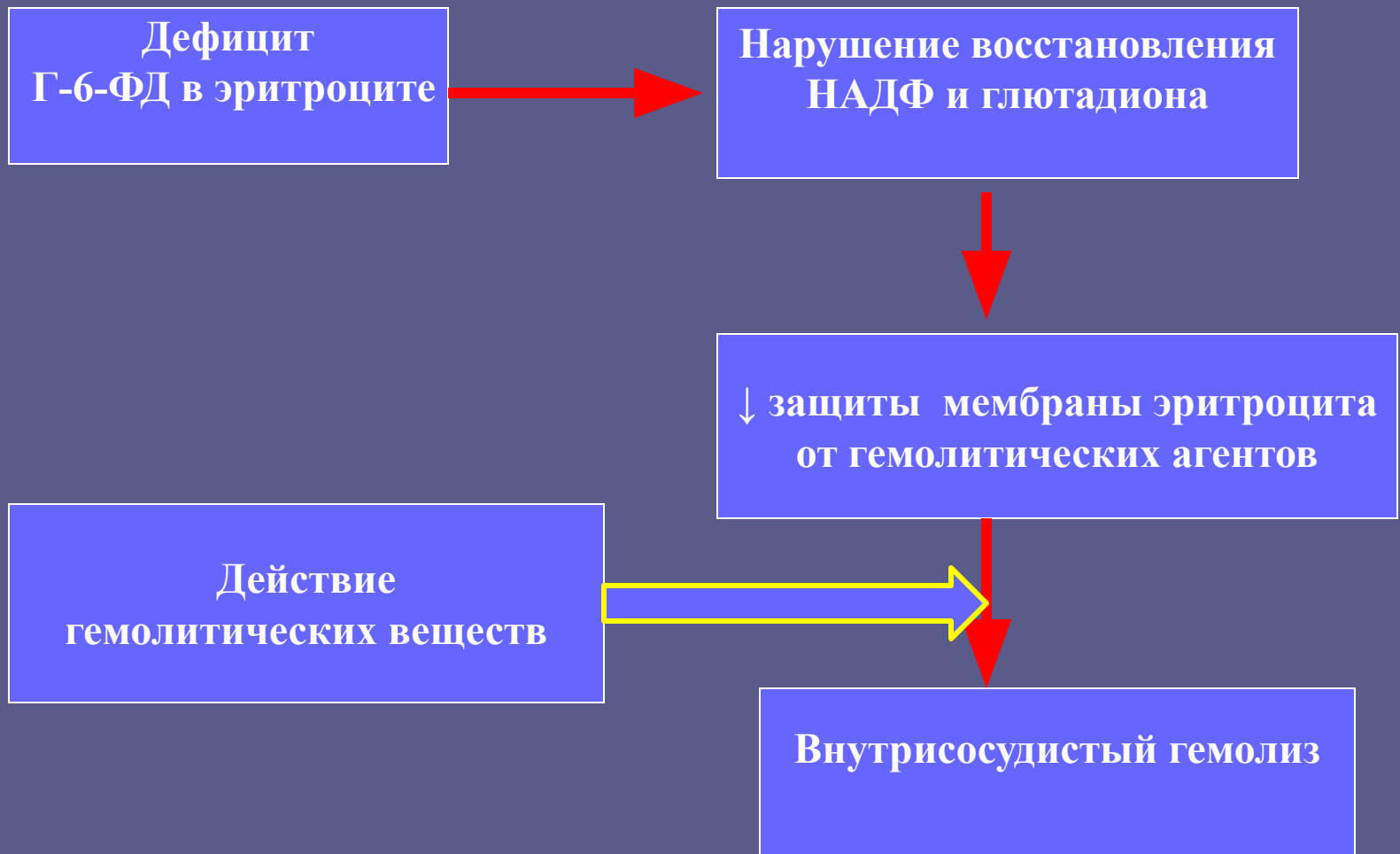
- частых гемолитических кризах
- резкой анемизации больных
- инфарктах селезенки
- приступах печеночной колики.

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

Недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

наследуется по рецессивному типу, сцепленному с полом (клинические проявления наблюдаются преимущественно у мужчин).

Патогенез ГА при дефиците Г-6-ФДГ



Клиника

Гемолитический криз возникает через 2-3 дня после приема лекарственных препаратов

- высокая температура
- резкая слабость
- боли в животе и спине
- обильная рвота
- выраженная одышка
- сердцебиение
- выделение темной мочи, имеющей иногда черный цвет (выделение с мочой гемосидерина)
- в некоторых случаях вследствие закупорки почечных канальцев продуктами распада гемоглобина - развитие острой почечной недостаточности.
- желтушная окраска кожных покровов и слизистых оболочек
- увеличение селезенки, реже печени.

В анализе крови:

- выраженная нормохромная анемия с падением гемоглобина до 30 г/л и ниже.
- высокий ретикулоцитоз (до 100‰) наличие нормоцитов в крови.
- особенностью эритроцитов является присутствие в них **телец Гейнца**, представляющих собой денатурированный гемоглобин
- осмотическая резистентность эритроцитов нормальная или повышена
- со стороны белой крови во время криза отмечается лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов и более молодых форм.

В костном мозге наблюдается гиперплазия эритроидного ростка и явления эритрофагоцитоза.

Снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах больных, а иногда их родственников.

Лечение анемии

- Повторные переливания свежецитратной одногруппной крови по 250-500 мл 1-2 раза в неделю внутривенные вливания больших количеств физиологического раствора или 5% раствора глюкозы.
- в качестве противошоковых препаратов применяют морфин, преднизолон, промедол.
- при развитии острой почечной недостаточности показано проведение гемодиализа.
- при нетяжелых гемолитических кризах в качестве антиоксидантного препарата назначают эревит внутримышечно по 2 мл 2 раза в день.

Профилактика гемолитических кризов

- тщательный сбор анамнеза перед назначением средств, способных спровоцировать гемолитический криз при дефиците Г-6-ФДГ.
- при необходимости применения этих препаратов рекомендуется использовать средства для восстановления глутатиона. С этой целью применяют ксилит в суточной дозе 30 г в комбинации с рибофлавином в дозе 0,03 г. в течение 1-2 месяцев.

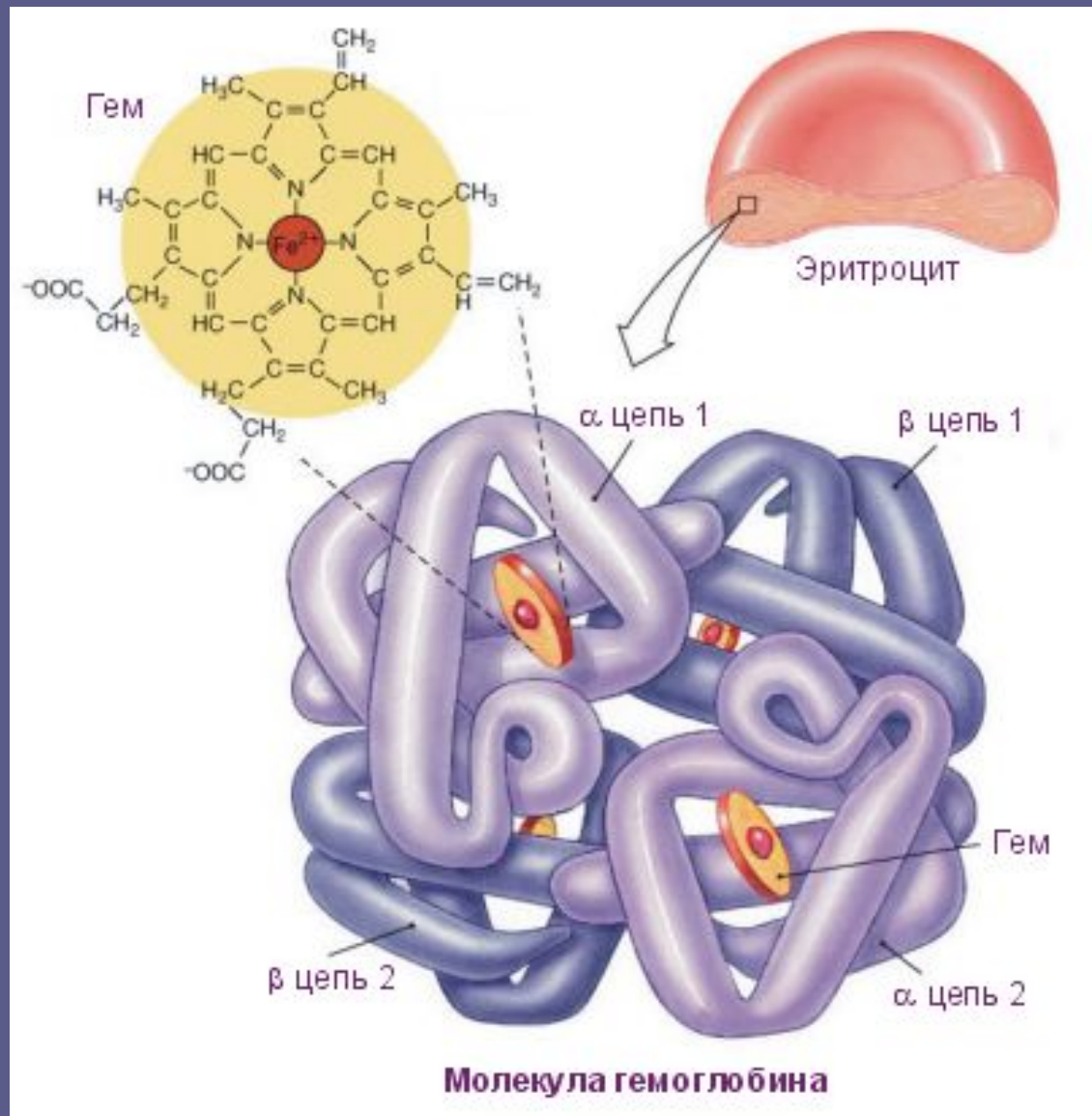
Гемоглибинопатии

- группа наследственных болезней, обусловленных нарушениями синтеза или строения гемоглобина.

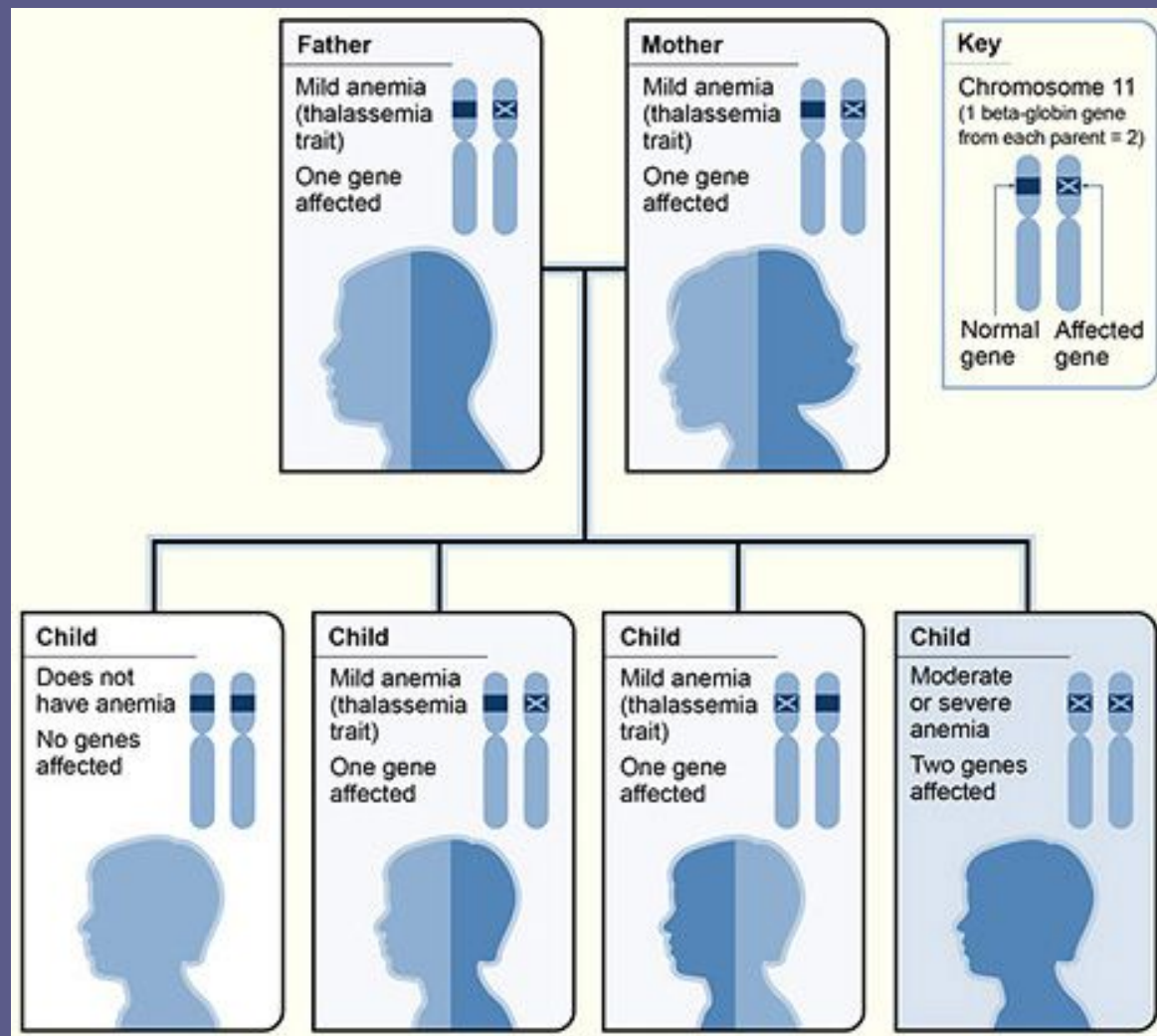
Талассемии - самая распространённая гетерогенная группа гемоглобинопатии, выявляемых преимущественно в странах Средиземноморья, на Востоке и Северном Кавказе.

Этиология и патогенез

В основе заболевания лежит генетический дефект. Избыток непарных глобиновых цепей индуцирует образование нерастворимых тетрамеров, абсорбирующихся на мембранах эритроцитов и повреждающих их.



Тип наследования при таласемии



Клиническая картина

- У гетерозиготных носителей гена заболевание протекает легко или не проявляется совсем.
- У гомозиготных носителей гена и при комбинированных формах развивается тяжёлая форма талассемии (большая талассемия, **анемия Кули**).
- У больных обычно имеется много стигм дизэмбриогенеза:
 - монголоидный разрез глазных щелей,
 - гиперплазия бугров черепа,
 - низкорослость
 - гиперпигментация кожи;

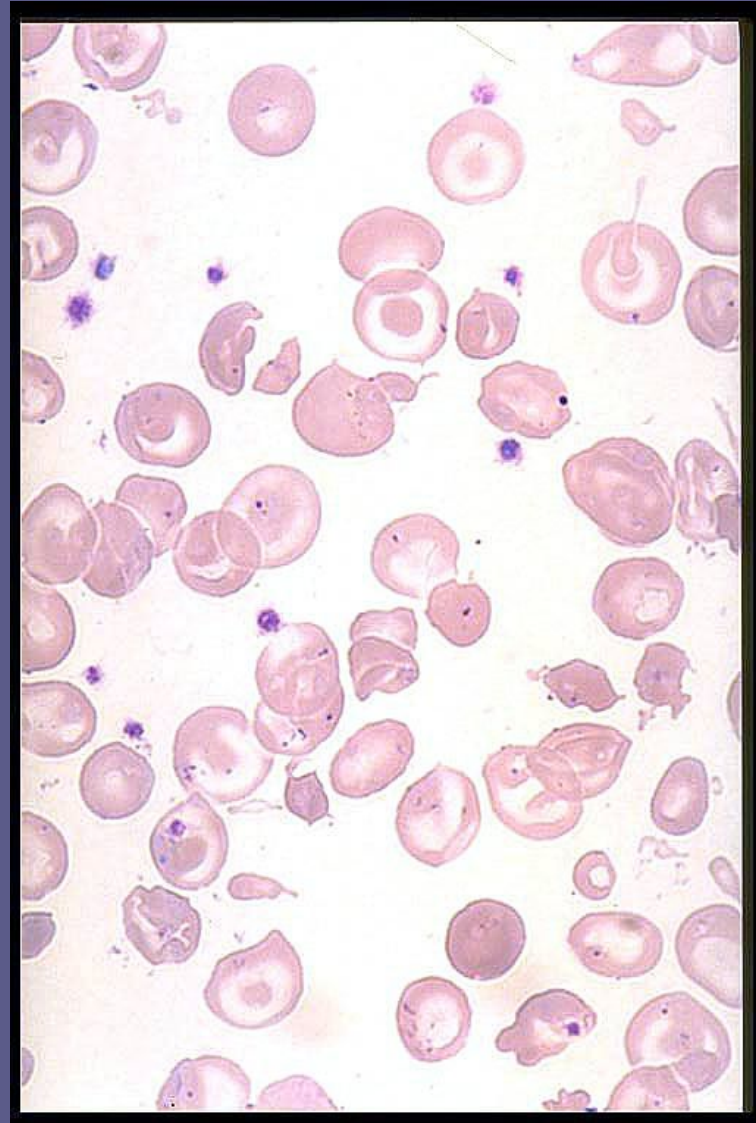
- ❖ увеличены и уплотнены печень и селезёнка.
- ❖ часто развиваются перикардит, цирроз печени, гиперспленизм и снижение иммунитета.



Лабораторные исследования

В анализах крови:

- снижены концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов
- характерны эритробластоз и микроцитоз
- Эритроциты мишеневидные, с базофильной зернистостью



- снижение концентрации HbA, повышение - HbF и HbA2.
- повышение осмотической стойкости эритроцитов
- повышение концентрация непрямого билирубина
- концентрация сывороточного железа нормальная или повышенная. ОЖСС в пределах нормы. Коэффициент насыщения трансферрина железом значительно повышен.
- обнаруживают десфераловую сидероурию.

Рентгенограмма черепа

- характерные изменения черепа в виде поперечной исчерченности («щётка») и остеопороза



Лечение талассемии

- При лёгких формах симптоматическое. Назначают фолиевую кислоту курсами по 3 нед каждые 3 мес, по 1-2 мг/сут.
- При среднетяжёлых формах переливают отмытые эритроциты по мере необходимости, проводят курсы дефероксамина для выведения лишнего железа, спленэктомию.
- При выраженной талассемии единственный радикальный метод лечения - трансплантация красного костного мозга. Изучают эффективность при талассемии цитостатиков, эпоэтина бета (например, эритропоэтина человека рекомбинантного).

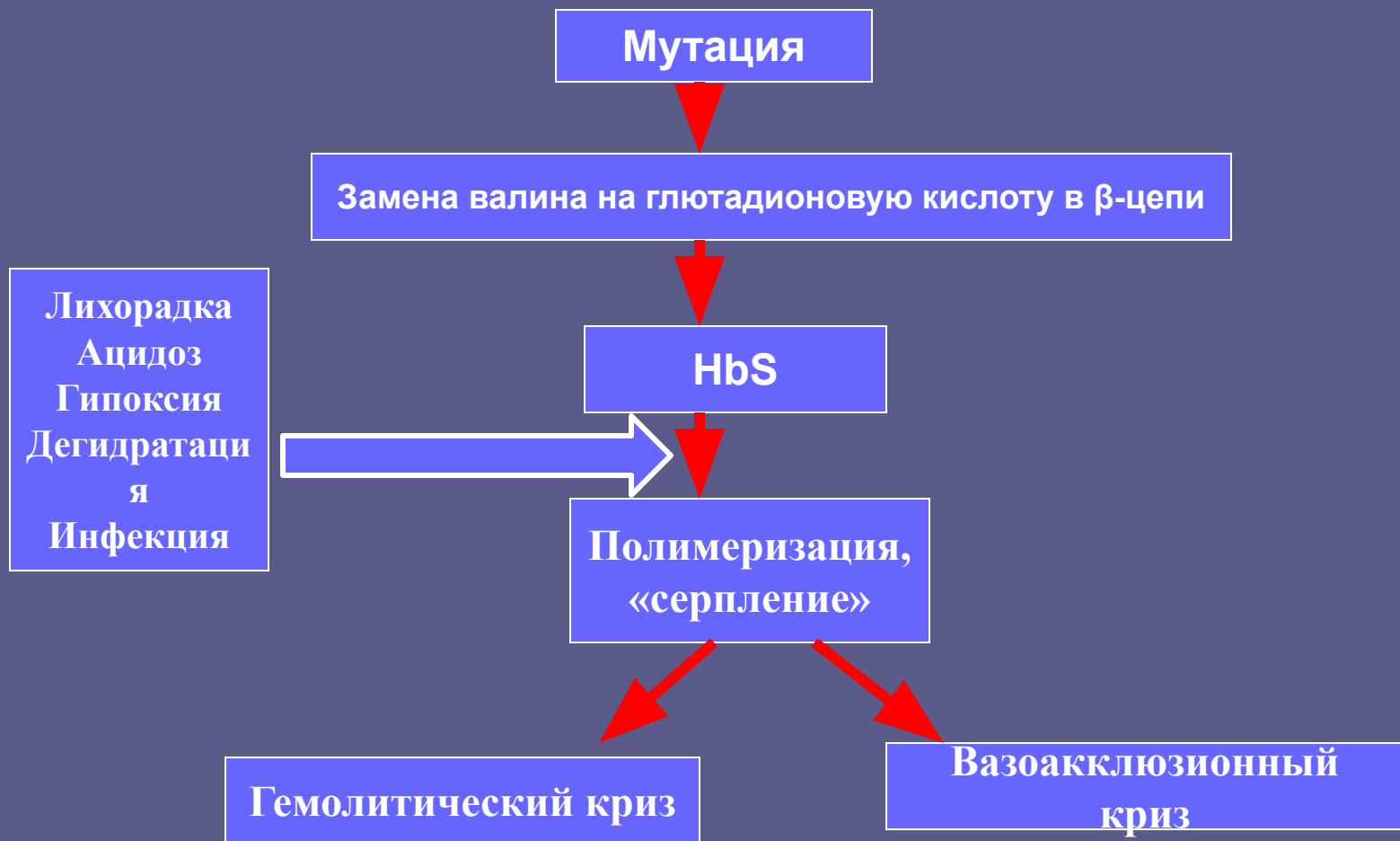
Серповидноклеточная анемия



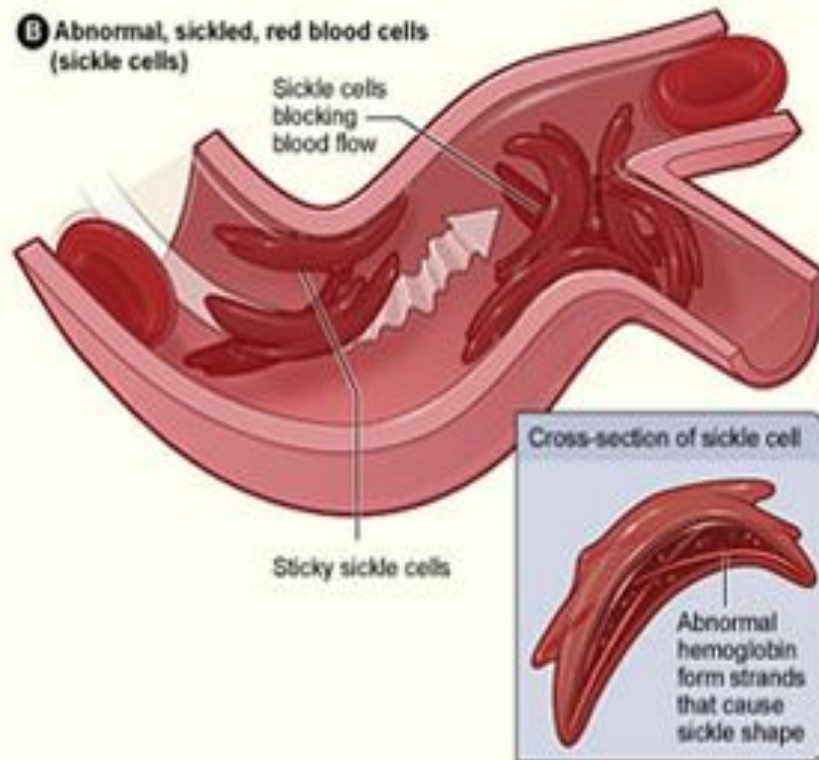
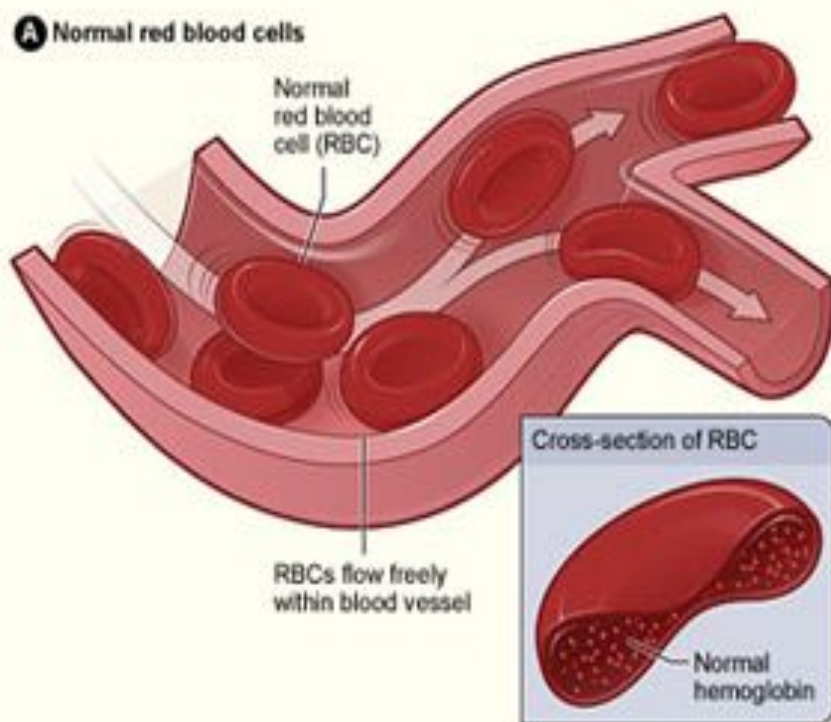
Зона распространения СКА



Патогенез серповидно-клеточной анемии



Механизм развития вазоокклюзионных нарушений



Клиническая картина

- умеренная желтуха
- трофические язвы в области лодыжек
- отставание в физическом развитии (особенно у мальчиков)
- приапизм
- предрасположенность к апластическим и гемолитическим кризам
- болевые кризы
- спленомегалия
- холелитиаз
- аваскулярные некрозы
- остеонекроз с развитием остеомиелита.

Лабораторная диагностика

В анализах крови:

- снижение концентрации гемоглобина
- ретикулоцитоз (гиперрегенераторная анемия)
- встречаются кольца Кебота и тельца Жолли
- Лейкоцитоз
- Тромбоцитоз
- уменьшение СОЭ.

В *мазке периферической крови* эритроциты имеют форму серпа.

Биохимия крови: концентрация билирубина сыворотки крови слегка повышена.

В красном костном мозге - эритроидная гиперплазия, увеличение количества многоядерных клеток-предшественников.

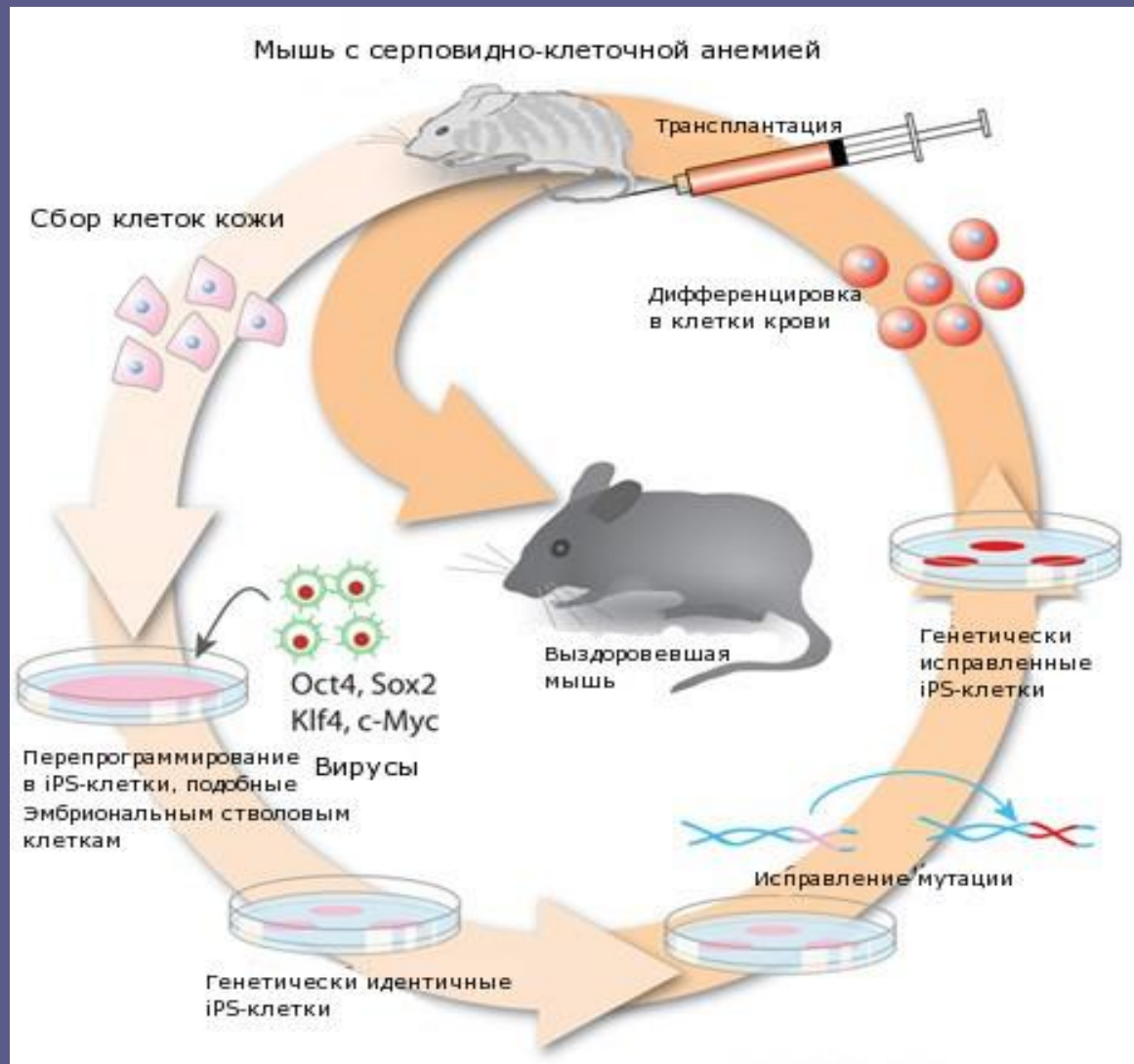
При электрофорезе гемоглобина обнаруживают полимеризованный HbS.

Лечение

- При острых болевых кризах средней степени тяжести применяют ненаркотические анальгетики (ибупрофен, парацетамол) в стационарных условиях - наркотические анальгетики парентерально.
- При развитии инфекционных осложнений назначают антибиотики.
- Поддерживающая терапия - трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов, а также антикоагулянтов.

Анемия радикально неизлечима. Некоторые дети умирают от некротических осложнений или сепсиса.

Лечение серповидно-клеточной анемии



Аутоиммунная гемолитическая анемия

Развитие заболевания связано с появлением в организме больного антител к собственным эритроцитам, которые агглютинируются и подвергаются распаду в клетках ретикулогистиоцитарной системы.

Различают

- симптоматические (при хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, остром лейкозе, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, хронических гепатитах и циррозах печени)
- идиопатические аутоиммунные гемолитические анемии.

КЛИНИКА

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

При острых формах у больных:

- Внезапно появляется резкая слабость
- Сердцебиение
- Одышка
- Лихорадка
- Желтуха.

При хронических формах заболевание развивается исподволь.

- общее состояние больных изменяется мало.
- выявляется увеличение селезенки, реже - печени.

Анализ крови:

- нормохромная или умеренно гиперхромная анемия различной степени, ретикулоцитоз, нормоцитоз.
- Количество лейкоцитов при идиопатических формах подвержено колебаниям в случае острого гемолитического криза встречается лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов.

Осмотическая резистентность эритроцитов в большинстве случаев снижена.

В костном мозге наблюдается резко выраженная гиперплазия эритроидного ростка.

Биохимия крови: отмечается увеличение содержания непрямого билирубина

Повышена экскреция стеркобилина с калом.

Основным методом выявления на эритроцитах аутоантител является проба Кумбса.

Различают **прямую и непрямую пробы Кумбса.**

Прямая проба положительна при обнаружении фиксированных на поверхности эритроцитов антител.

Для выявления свободных антител применяют непрямую пробу Кумбса.

Лечение аутоиммунной гемолитической анемии

- **ГК.** В острой фазе - преднизолон (1 мг/кг). Поддерживающая доза составляет 5-10 мг/сут. Лечение проводится на протяжении 2-3 месяцев, до исчезновения всех признаков гемолиза и негативации пробы Кумбса.
- **Иммунодепрессанты** (6-меркаптопурин, азатиоприн, хлорамбуцил), а также противомаларийные препараты (делагил, резохин). Доза 6-меркаптопурина и азатиоприна составляет 100-150 мг/сут, хлорамбуцил назначают в дозе 10-15 мг.
- При рецидивирующих формах заболевания и отсутствии эффекта от применения глюкокортикоидов и иммунодепрессантов показана **спленэктомия.**
- **Гемотрансфузии** только по жизненным показаниям (резкое падение гемоглобина, сопорозное состояние). Рекомендуется специально подбирать доноров, чьи эритроциты дают отрицательную пробу Кумбса.

Апластические анемии

- группа заболеваний, основным признаком которых является депрессия костномозгового кроветворения по данным аспирата и биоптата костного мозга и периферическая панцитопения

Патогенез АА

- непосредственное повреждение полипотентных стволовых клеток (ПСК),
- изменение микроокружения стволовой клетки и вследствие этого торможение или нарушение ее функции;
- иммунопатологическое состояние.

- причиной развития аплазий кроветворения, вероятно, является повышенный апоптоз стволовых клеток.

Классификация

В. И. Калиничевой (1983)

I. **Наследственные апластические анемии.**

1. Наследственные апластические анемии с общим поражением гемопоэза.
 - 1.1. Наследственная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития (анемия Фанкони).
 - 1.2. Наследственная семейная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития (анемия Эстрена—Дамешека).
 - 1.3. Наследственная парциальная апластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена — Даймонда).

II. **Приобретенные апластические анемии.**

1. С общим поражением гемопоэза.
 - 1.1. Острая апластическая анемия.
 - 1.2. Подострая апластическая анемия.
 - 1.3. Хроническая апластическая анемия.
2. С избирательным поражением эритропоэза (парциальная, чистая приобретенная красноклеточная апластическая анемия).

Конституциональная апластическая анемия (анемия Фанкони)

- Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречаются семейные формы заболевания — у братьев и сестер
- Заболевание чаще всего диагностируется в возрасте 4-12 лет, когда появляется гематологическая симптоматика.

Клиника анемии Фанкони

- задержка внутриутробного развития, снижение массы тела (< 2500 г.) и рост 45-48 см при рождении
- дальнейшем отставание в физическом развитии
- костный возраст отстает на 2-5 лет от паспортного
- врожденные аномалии развития: микроцефалия, микрофтальмия, косоглазие, эпикант, гипертелоризм, аплазия или гипоплазия большого пальца кисти и I метакарпальной кости, отсутствие лучевой кости, лучелоктевой синостоз, косорукость, синдактилия, гипоплазия тазобедренных суставов, аномалии развития ребер, врожденные пороки сердца, врожденные аномалии мочевых путей и почек, снижение слуха.



- бронзово-коричневая пигментация кожи (за счет отложения меланина в клетках базального слоя эпидермиса), диффузная, усиливающаяся в местах естественных складок, и пятна «кофе с молоком»
- трофические нарушения кожи, ногтей, зубов
- частые «простудные» заболевания
- у некоторых больных имеются изменения ЦНС в виде замкнутости, «психической инфантильности», реже дебильности
- бледность ребенка с рождения, постоянно сниженный аппетит
- дети отмечают головную боль, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам
- печень и селезенка не увеличены

Изменения в периферической крови

отмечается панцитопения.

- анемия нормохромная
- характерен анизоцитоз с тенденцией к макроцитозу
- умеренный пойкилоцитоз
- ретикулоциты исходно достигают 2-2,5 %, по мере прогрессирования заболевания ретикулоцитоз снижается.
- лейкопения стойкая и достигает наибольшей выраженности в терминальном периоде (гранулоциты составляют до $0,1 \times 10^9/\text{л}$)
- тромбоцитопения по мере прогрессирования заболевания достигает значительной степени (до единичных тромбоцитов в мазке).
- СОЭ, как правило, увеличена.

- ***Стернальный пунктат***: выраженная гипоклеточность костного мозга с угнетением всех ростков и разрастанием жировой ткани. В костном мозге увеличено число ретикулярных, плазматических и тучных клеток.
- Гипоплазия костного мозга подтверждается результатами трепанобиопсии.

Из биохимических показателей для АА характерно повышение уровня НbF до 15 % (при норме 2 %) еще до развития цитопении, по мере прогрессирования аплазии фетальный гемоглобин достигает 45 %.

- У всех больных с подозрением на анемию Фанкони должен проводиться **тест с диэпоксибутаном** (клетки больных с анемией Фанкони не способны репарировать поперечные сшивки ДНК, вызываемые так называемыми кластогенами — диэпоксибутаном, митомицином С).

Течение анемии Фанкони

Характеризуется наличием периодов обострения и ремиссии.

Причина смерти:

- тяжелая анемия,
- желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния и присоединение различных инфекций.
- высокий риск трансформации в миелодиспластический синдром, острый лейкоз (особенно миелобластный или монобластный), злокачественные опухоли ЖКТ.

*Наследственная апластическая анемия с
общим поражением гемопоэза без
врожденных аномалий развития (анемия
Эстрена—Дамешека)*

- Тип наследования - аутосомно-рецессивный;
- Протекает с панцитопенией;
- Не сопровождается врожденными пороками развития.
- Гематологические нарушения отмечаются в раннем детском возрасте.
- Прогноз неблагоприятный.

Наследственная апластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена—Даймонда)

- Подавляющее большинство (75 %) составляют спорадические случаи заболевания; в некоторых случаях возможно аутосомно-доминантное наследование, аутосомно-рецессивное или сцепленное с X-хромосомой.

Клиника

- В 90 % случаев заболевание диагностируется до года.
- Дети, как правило, рождаются доношенными с нормальной массой тела и ростом, психомоторное развитие нормальное.
- Бледность кожи и слизистых отмечается с первых дней жизни
- Врожденные пороки развития встречаются реже (в 25 % случаев), чем при анемии Фанкони. Некоторые больные имеют характерные фенотипические особенности: волосы цвета пакли, курносый нос, большая верхняя губа, гипертелоризм.
- По мере прогрессирования заболевания кожа приобретает восковидный, а к 5-6 годам, в связи с развитием гемосидероза, — сероватый оттенок, особенно в области шейных, подмышечных, паховых складок, половых органов.
- Геморрагический синдром отсутствует.
- Наблюдаются гепатомегалия, спленомегалия, в динамике заболевания селезенка сокращается, а печень прогрессивно увеличивается.
- Костный возраст отстает от паспортного на 4-5 лет, темпы окостенения изменены. Смена молочных зубов запаздывает, часто выявляется кариес.

Лабораторная диагностика

В периферической крови нормохромная макроцитарная гипо- или арегенераторная анемия (ретикулоциты 0-0,1%), как правило, тяжелой степени. Число лейкоцитов и тромбоцитов остается на нормальном уровне в течение первых лет жизни; иногда отмечается тенденция к тромбоцитозу.

Биохимически отмечается высокий уровень активности эритроцитарной аденозиндезаминазы; уровень фетального гемоглобина нормальный или умеренно повышен; увеличено содержание эритропоэтина в сыворотке.

В стернальном пунктате

- по мере прогрессирования заболевания отмечается гипоклеточность.
- эритроидный росток резко сужен (отсутствие или малое количество эритробластов в костном мозге)
- миелоидный и мегакариоцитарный ростки не изменены.
- Число ретикулярных клеток и лимфоцитов увеличено, плазматических клеток не изменено.

План обследования больных апластическими анемиями

1. Клинический анализ крови, с определением количества ретикулоцитов.
2. Гематокрит.
3. Группа крови и резус-фактор.
4. Миелограммы из 3 анатомически различных точек и трепанобиопсия, определение колониеобразующих свойств и цитогенетический анализ при наследственных вариантах болезни.
5. Иммунологическое обследование: определение антител к эритроцитам, тромбоцитам, лейкоцитам, определение иммуноглобулинов, типирование по HLA-системе, РБТЛ.
6. Биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, билирубина, общего белка, протеинограммы, мочевины, креатинина, сахара, гаптоглобина, фетального гемоглобина.

7. Общеклиническое обследование: анализ мочи, копрограмма, посев кала, мазки из зева и носа, осмотр ЛОР-врача, стоматолога, ЭКГ, рентгенограмма грудной клетки (для исключения тимомы, гемосидероза), костей черепа, запястья.
8. Трансфузиологический анамнез: количество и периодичность гемотрансфузий, в том числе от родственников; посттрансфузионные реакции.
9. По показаниям: УЗИ внутренних органов, внутривенная урография, коагулограмма, «железо-комплекс» крови, функциональные пробы почек и др.
10. У больных анемией Фанкони:
для подтверждения диагноза — тест с диэпоксибутаном или митолизинном

Лечение больных апластическими анемиями

Анемия Фанкони

1. Трансплантация костного мозга (ТКМ).

Проводится ТКМ от HLA-идентичного сиблинга.

2. При отсутствии донора для ТКМ назначают консервативное лечение — андрогены (стероидные анаболики). Лечение андрогенами проводят в течение 3-6 мес, (первых 1,5—2 месяцев - полная доза препаратов, затем - поддерживающая, которая составляет 1/2 от полной терапевтической дозы).

Стероидные анаболики, применяемые при лечении анемии Фанкони

Название препарата	Доза мг/кг/сут	Путь введения	Частота
Метандростенолон	0,2 – 0,4	Энтерально	Ежедневно
Ретаболил	1,0 – 1,5	в/м	1 раз в 7-14 дней
Феноболин	0,25 – 0,4	в/м	1 раз в 7-10 дней
Оксиметолон	0,5 – 2,0	энтерально	ежедневно
Тестостерона энантат	4,0	в/м	1 раз в 7 дней

3. Заместительная гемотрансфузионная терапия.

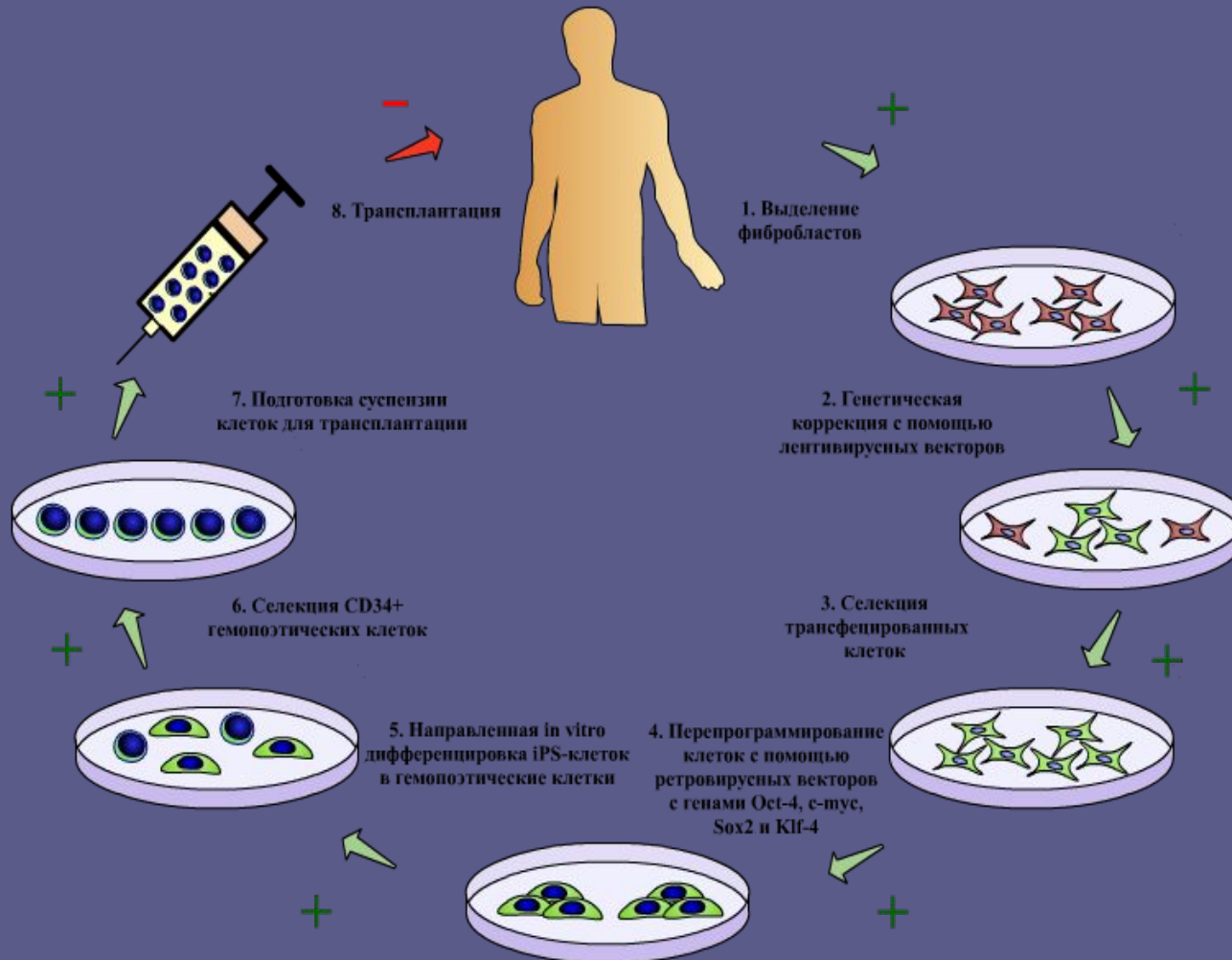
Показания к заместительной терапии:

- уровень Hb < 70 г/л;
- абсолютное число нейтрофилов < $1,0 \times 10^9$ /л;
- число тромбоцитов < 20×10^9 /л.

4. Гемопоэтические ростовые факторы.

Могут быть назначены в качестве пробной терапии при неэффективности обычного лечения и отсутствии совместимого донора.

Коррекция анемии Фанкони с помощью генетической модификации



Лечение анемии Блекфена—Даймонда (АБД)

1. **ГК.** Преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут в 3 приема в течение 4 нед; затем суточную дозу у больных с положительным ответом (повышение Нв до 100 г/л) постепенно снижают до минимальной поддерживающей суточной дозы
2. **Гемотрансфузионная терапия** —альтернатива у стероидорезистентных больных.
Трансфузии эритроцитов проводятся каждые 4—5 нед, у грудных детей каждые 2—3 нед, для поддержания уровня гемоглобина, обеспечивающего оптимальный рост ребенка.
3. **ТКМ.** Является важной терапевтической альтернативой для стероидорезистентных больных при наличии HLA-совместимого донора.
4. Терапия высокими дозами **метилпреднизолона** (ВДМП) — является другой альтернативой для больных АБД.