

Анемії у дітей

Зав. кафедри педіатрії №2
професор В.М. Дудник



Анемія (ANEMIA)

- Патологічний стан організму, що пов'язаний зі зниженням вмісту гемоглобіну та зменшенням кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові
-



Патогенетична класифікація анемії у дітей

- **Дефіцит гемопоетичних факторів**
 - Залізодефіцитні
 - Вітамінодефіцитні
 - Протеїнодефіцитні
 - **Анемії внаслідок крововтрати**
 - **Гемолітичні анемії**
 - **Гіпо-/апластичні анемії**
-



Залізодефіцитна анемія (ЗДА) -

патологічний стан, який характеризується зниженням вмісту Hb внаслідок дефіциту заліза в організмі при порушенні його надходження, засвоєння або патологічних втрат.

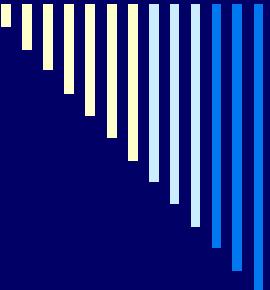
Добова фізіологічна потреба Fe для здорових дітей

- ▣ 1-4 місяці = 0,5мг
- ▣ 5-12 місяців = 0,7мг
- ▣ 1-12 років = 1мг
- ▣ дівчатка 13-16 років = 2,4мг
- ▣ Хлопчики 13-16 років = 1,8мг



Причини виникнення ЗДА у дітей

- Недостатній початковий рівень Fe в організмі
 - Підвищена потреба в Fe
 - Недостатній вміст Fe в їжі
 - Збільшені втрати Fe внаслідок кровотечі різноманітної етіології, порушення кишкового всмоктування
 - Недостатня резорбція Fe в травному тракті
 - Порушення обміну Fe в організмі
 - Порушення транспорту і утилізації Fe
-



Класифікація ЗДА (згідно ступеня важкості)

Ступені важкості	До 6 років	Після 6 років
I ступінь (легкий)	110-91 г/л	120-91 г/л
II ступінь (середньоважкий)	90-71 г/л	
III ступінь (важкий)	70-51 г/л	
Надважкий	50 г/л і нижче	



Стадії розвитку дефіциту Fe

I – прелатентна	II – латентна	III – явна
<ol style="list-style-type: none">1. Виснаження тканинних запасів2. Показники крові в нормі3. Клінічні прояви відсутні	<ol style="list-style-type: none">1. Дефіцит Fe в тканині і зниження його транспортного фонду2. Показники крові в нормі3. Клініка зумовлена трофічними порушеннями і проявляється сидеропенічним синдромом	<ol style="list-style-type: none">1. Виснаження тканинних резервів Fe2. Показники крові свідчать про дефіцит Fe в організмі3. Клінічні прояви:<ul style="list-style-type: none">- загальноклінічні симптоми (гемічна гіпоксія),- сидеропенічний синдром (тканинний дефіцит Fe),- синдром ендогенної метаболічної інтоксикації (метаболічні порушення)



Лабораторні критерії ЗДА

Показники	Норма	Дефіцит Fe
Загальний аналіз крові: Hb, Ер, КП, ретикулоцити, морфологічні зміни Ер		
Середній вміст Hb в еритроциті (MCH)	24-33 пг	↓
Середня концентрація Hb в еритроциті (MCHC)	30-38%	↓
Середній об'єм еритроцитів (MCV)	80-100 фл	↓
Середній діаметр Ер	7-7,8	N, ↓
Рівень Fe в сироватці крові (мМ/л)	10,6-33,6	↓
Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки (мМ/л)	40,6-62,5	↑
Латентна залізовв'язуюча здатність сироватки (мМ/л)	35-65	↑
Коефіцієнт насичення трансферину залізом	↑17%	↓
Рівень сироваткового феритину (мкг/л)	100±70	↓



Лікування ЗДА

- Усунення етіологічних чинників
- Раціональне харчування
- Патогенетичне лікування препаратами Fe
- визначення толерантності 7-10 днів
- Лікувальна доза

- пероральні = до 3-х років 3 мг/кг
3-7 років 50-70 мг ел. Fe/добу
↑7 років до 100 мг ел. Fe/добу

- парентеральні = 1-12 місяців до 25 мг/добу
1-3 роки 25-40 мг/добу
↑3 років 40-50 мг/добу

Підтримуюча доза $\frac{1}{2}$ лікувальної протягом 3-х місяців



Препарати Fe для перорального використання

Препарат	Додаткова частина	Форма випуску	Кількість ел. Fe мг
Актиферин	D, L-серин	Краплі, сіроп, капсули	9,8 в 1мл, 34 в 5мл, 34,5
Гемофер		Краплі	2,2 мг в 1 краплі
Тотема	Марганець, мідь, цинк	Ампули по 10мл	50 мг 1 ампулі
Ферроплекс	Аскорбінова кисл.	Таблетки	10 мг в 1 табл.
Фенюльс		Капсули	100 мг
Ранферон		Капсули	100 мг
Тардиферон		Капсули	80 мг



Препарати Fe для парентерального використання

$$Fe \text{ (мг)} = P * (78 - 0,35 * Hb)$$

де P – вага пацієнта в кг

Hb – вміст гемоглобіну в г/л у хворого

Препарат	К-ть мл в ампулі	Вміст Fe в 1мл	Шлях введення
Ферум лек	2,0	50 (100)	в/м
	5,0	20 (100)	в/в
Фербітол	2,0	50 (100)	в/м
Жектофер	2,0	50 (100)	в/м
Ферковен	5,0	20 (100)	в/в
Імферон	1,0	50 (50)	в/м, в/в
Феррлецит	5,0	12,5 (62,5)	в/в крапельно



Профілактика

- **Аntenатальна:** жінкам з II-ї половини вагітності призначають препарати Fe або полівітаміни. При повторній або багатоплідній вагітності – протягом 2-го та 3-го триместру
- **Постнатальна:** для дітей з групи високого ризику розвитку ЗДА. Цю групу формують:
 - Недоношені діти
 - Багатоплідна вагітність, ускладнення II половини
 - Дисбактеріоз кишківника, харчова алергія
 - Штучне вигодовування
 - Випередження загальноприйнятих стандартів фізичного розвитку



Диспансерний нагляд

- Після нормалізації показників крові загальний аналіз крові проводиться:
 - 1 раз на місяць протягом першого року,
 - потім – щоквартально протягом наступних 3 років



Гемолітична анемія. Дефініції.

- Стан гіпоксемії внаслідок зменшення тривалості життя еритроцитів (менше 120 днів).
- Основний маркер анемії – зниження вмісту гемоглобіну, що визначає доставку кисню до тканин – **менше 110 г/л**



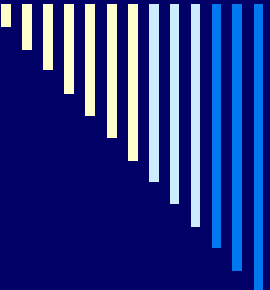
Причини розвитку

- **Внутрішньоклітинний гемоліз** - патологія мембрани еритроцитів, ферментів, гемоглобіну
 - **Позаклітинний гемоліз** – руйнування еритроцитів при гемолітичній хворобі новонароджених, трансфузії несумісної крові, інфекціях, пухлинах, колагенозах, ін. автоімунних захворюваннях
-



Гемолітична анемія

- **Спадкові гемолітичні анемії**
 1. Мембранопатії (сферо-/овалоцитоз)
 2. Ферментопатії (дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази)
 3. Порушення структури/синтезу гемоглобіну (таласемія)
 4. Дизеритропоетичні анемії
- **Набуті гемолітичні анемії**
 1. Автоімунні
 2. Токсичні
 3. Мікроангіопатичні (ДВЗ-синдром, ГУС, васкуліти, гіпертензія, метастази пухлин)



Мікросфероцитарна гемолітична анемія Мінковського-Шоффара

- 75% - **аутосомно-домінантний** тип успадкування, можливі спонтанні мутації
- **Причина сфероцитозу** – спадковий дефект спектрину/анкірину (скелетні білки мембрани Ер)
- Частота – 1:5000 населення, переважно північна Європа, вперше описана німецьким терапевтом Оскаром Мінковським в 1900р., француз Анатоль Шоффар в 1907р. виявив зниження резистентності Ер і гемоліз



Етапи патогенезу

- Підвищення проникності мембрани Ер для натрію – **набухання еритроцитів**
- Підвищення метаболізму фосфоліпідів мембрани, **втрата ліпідів – мікроцитоз**
- Посилена секвестрація в селезінці – **гемоліз**
 1. Анемія, гіпоксія
 2. Гіперцелюлярна реакція кісткового мозку
 3. Підвищення утворення та екскреція жовчних пігментів



Основні клінічні симптоми

- **Блідість** шкіри, слизових оболонок
- **Жовтушність** шкіри, слизових оболонок
- Збільшення **селезінки**/печінки

Неспецифічні ознаки: загальна слабкість, серцебиття, задишка, збільшення рівня уробіліну сечі, стеркобіліну калу



Зміни гематологічних показників

- **Анемія** різного ступеня важкості, при апластичному кризі – до 20-30 г/л
- **Ретикулоцитоз** (N 2,5-5%0)
- **Зниження MCV** (середній об'єм Ер N 80-100 фл.)
- **Зниження середнього діаметру еритроцитів** менше 7,5 мкм
- **Збільшення MCHC** (середня конц. гемоглобіну в еритроциті N 30-38 %)
- **Мікросфероцитоз** еритроцитів



Зміни гематологічних показників

- **Зниження осмотичної резистентності** еритроцитів (в нормі мін. OPE 0,48-0,44% макс. OPE 0,36-0,28%)
- **Зсув вліво еритроцитометричної кривої Прайс-Джонса** (анізоцитоз 4-9 мкм)
- **Зменшення тривалості життя Ер** помічених Cr, підвищення їх секвестрації в селезінці
- **В кістковому мозку** – нормобластна гіперплазія еритроїдного ростка, підвищення рівня заліза



Зміни біохімічного аналізу крові

- Підвищення загального білірубіну за рахунок непрямой фракції
- При ускладненні (обтураційна жовтяниця, жовчнокам'яна хвороба) - підвищення фракції прямого білірубіну



Ускладнення

- Гемолітичний криз
 - Апластичний криз
 - Дефіцит фолатів
 - Жовчнокам'яна хвороба
 - Вторинне перевантаження залізом
-



Диференційний діагноз

- Гемолітична хвороба новонароджених
 - Фетальний гепатит
 - Атрезія жовчовивідних протоків
 - Жовтяниця Люцея (надлишок естрогенів в молоці матері)
 - Симптоматичні жовтяниці (сепсис, TORCH)
 - Автоімунні гемолітичні анемії
 - Спадкові пігментні гепатози (синдром Жильбера, Ротора)
 - Мієлопроліферативні захворювання
-



Основні диференційно-діагностичні ознаки

Симптоми	Мікросфер. анемія	Вірусний гепатит
Спадковий анамнез	+	-
Блідість	+	-
Жовтушність	+	+
Спленомегалія	+	-
Зменшення Нв, Ер	+	-
Колір сечі	жовтий	колір “пива”
Збільшення непрямого білірубіну	+	-



Основні диференційно-діагностичні ознаки

Симптоми	Мікросфер. анемія	Вірусний гепатит
Мікросфероцитоз	+	-
Зниження осмотичної резистентності Ер	+	-
Активність трансаміназ	норма	підвищена
Ефективність глюкокортикостероїдів	-	+
Ефективність спленектомії	+	-



Лікування

- **Фолієва кислота** 1 мг/добу
- **Замісна терапія** відмитими еритроцитами (Hb < 60 г/л) 5-7 мл/кг
- **Спленектомія** з попередньою вакцинацією проти менінгококової, пневмококової, гемофільної тип В інфекції
 1. Вік 4-5 років
 2. У ранньому віці - важкий безперервний перебіг, арегенаторні кризи



Лікування арегенераторного кризу

- Еритроцитарна маса 7 мл/кг
 - Преднізолон 1,5-2 мг/кг
 - Вітаміни В12 (до появи ретикулоцитозу), Є
 - 5-10% глюкоза 10 мл/кг
+кокарбоксилаза, вітамін С
 - Спленектомія при неефективності
-



Прогноз

- **Сприятливий** (своєчасна спленектомія)
 - **Несприятливий**
 1. Ядерна жовтяниця в неонатальному періоді
 2. Жовчнокам'яна хвороба
 3. Гемосидероз паренхіматозних органів
 4. Хронічний гепатит, цироз печінки
 5. Гемічна гіпоксія при гемолітичному кризі з набряком головного мозку
-



Диспансерне спостереження

- Огляд гематолога, загальний аналіз крові+ретикулоцити 1 раз в 1-3 міс.
 - Біохімічний аналіз крові (білірубін, трансамінази, лужна фосфатаза, ЛДГ, сироваткове залізо, феритин) 1 раз в 3-6 міс.
 - УЗД органів черевної порожнини 1 раз в 6-12 міс.
-



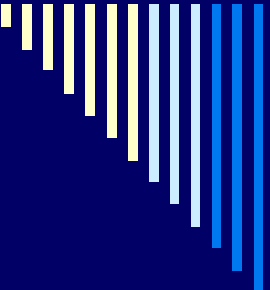
Гіпо-/апластичні анемії у дітей. Дефініції.

- Панцитопенія різної важкості
 - Зниження клітинності кісткового мозку
 - Відсутність гепато-/спленомегаалії
 - Відсутність мієлофіброзу, гострого лейкозу, мієлодисплазії
 - Частота - 2 випадки в рік на 1млн. населення Європи
-



Класифікація

- **Спадкові гіпопластичні анемії**
- *Із загальним ураженням гемопоезу*
анемія Фанконі
анемія Естрена-Дамешека
- *Із вибірковим ураженням гемопоезу*
анемія Блекфана-Даймонда
- **Набуті гіпо-/апластичні анемії**
- *Із загальним ураженням гемопоезу*
 1. Гостра
 2. Підгостра
 3. Хронічна
- *Із вибірковим ураженням еритропоезу*
(парціальна червоноклітинна аплазія з АТ проти еритрокаріоцитів к/м)



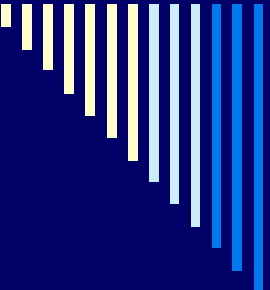
Етіологія гіпо-/апластичних анемій

- Генетичні дефекти розвитку стовбурової клітини
 - Ідіопатичні аплазії (87% за даними Європейського реєстру по трансплантації кісткового мозку)
 - Постгепатитні аплазії (6%)
 - Медикаментозні (6%), в т.ч. дозозалежні на фоні іонізуючого опромінення, цитотоксичних препаратів
-



Патогенез гіпо-/апластичних анемій

- Ураження гемопоетичних стовбурових клітин із зменшенням їх кількості або первинним внутрішнім дефектом
- Порушення мікрооточення (остеогенні клітини, строма), що регулює проліферацію стовбурових клітин
- Автоімунні антитіла проти різних ліній попередників гемопоезу



Клініка гіпо-/апластичних анемій

- Анемічний синдром (блідість, шум у вухах, втомлюваність, серцебиття, задишка)
- Геморагічний синдром (петехії, екхімози, кровоточивість ясен, носові кровотечі)
- В периферичній крові - анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, ШОЕ 40-50 мм/г
- Мієлограма – різке зниження числа мієлокаріоцитів ($N 90-400 \times 10^9/l$), зростання лімфоцитів, спустошення та жирове переродження кісткового мозку



Діагностичні тести гіпо-/апластичних анемій

- Гемограма з лейкограмою, ретикулоцитами
- Мієлограма з 3 анатомічних точок
- Трепанобіопсія кісткового мозку
- Біохімічне дослідження крові
- Молекулярно-генетичне обстеження
(дефекти репарації ДНК при хромосомних
абераціях - білок анемії Фанконі - FANCD2,
мутація гена рибосомального протеїну S19
при анемії Даймонда-Блекфана)



Критерії важкості апластичної анемії

- Система Брюса Камітта (1976-1979рр.) щодо прогнозу, стратифікації пацієнтів по об'єму і типу терапії
- Клітинність кісткового мозку за даними трепанобіопсії <25% і 2 та більше з наступних показників:
 1. **нейтрофіли** < 500/мкл (< 200/мкл при зверхважкій формі)
 2. **тромбоцити** < 20 000/мкл
 3. **ретикулоцитоз** < 1% (менше 40 000/мкл)

Схема лікування набутих апластичних анемії

Препарат	Доза	Дні введення
Антилімфоцитарний глобулін (ALG)	0,75 мл/кг інфузія 8-12 г.	8 днів
Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF)	5 мкг/кг на добу п/ш	28 днів
Циклоспорин А (CsA)	5 мг/кг 2 р/добу р.о	28 днів
Метилпреднізолон	20 мг/кг/добу в/в 10 мг/кг/добу 5 мг/кг/добу 2,5 мг/кг/добу 1 мг/кг/добу	1-4 день 5-8 день 9-11 день 12-15 день 16-28 день



Трансплантація кісткового мозку (ТКМ)

Принципові моменти ТКМ 1305 дітей з набутою апластичною анемією за даними міжнародного реєстру:

- ТКМ від HLA-сумісного сиблінгу забезпечує довготривале виживання у 66-94% пацієнтів
 - Використання циклоспорину А підвищує виживання після ТКМ
 - Результати трансплантацій від альтеративних донорів вдвічі гірші у порівнянні з HLA-сумісними сиблінгами
-



Анемія Фанконі

- Вперше описана в 1927р. швейцарським педіатром Гвідо Фанконі як комбінація сімейної апластичної анемії з вродженими фізичними вадами.
- Частота 1:360 000 народжених дітей, 75% випадків діагностується у віці 3-14 років, частіше хлопчики, середня тривалість життя 6,5 років
- у 6% хворих відсутні фізичні аномалії (в 1947р. описана як анемія Естрена-Дамешека)



Фізичні аномалії при анемії Фанконі

Аномалія	Частота (%)
Низький зріст, відставання на 2-5р.	62
Пігментація шкіри	51
Вади рук (полі-/синдактилія)	50
Гіпогонадізм (хлопчики)	40
Аномалії голови, очей (мікроцефалія, мікроофтальмія)	27-28
Аномалії нирок (гілоплазія)	24
Затримка розвитку	13
Маса при народженні <2500 г.	13



Лікування анемії Фанконі

- Андрогени – оксиметалон 2-5 мг/кг, метандростенолон 0,2-0,4 мг/кг, ефект різної якості у 50% хворих через 1-2 місяці
- Трансплантація кісткового мозку (ефект 48%-72%) проведено більше 250 трансплантацій у світі
- Генна терапія – теоретична можливість трансформації нормального гену в стовбурові клітини



Анемія Даймонда-Блекфана

- Спадкова парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку
 - Названа по імені авторів, що її описали в 1938 р.
 - Частота 4-10 : 1 млн. народжених, сімейні випадки складають 10-20%, в т.ч. у монозиготних близнюків, аутосомнорецесивний та аутосомнодомінантний тип успадкування
 - 80-90% випадків діагностується на 1 році життя, 25% - на момент народження.
-



Діагностичні критерії анемії Даймонда-Блекфана

- Восковидна блідість, в 5-6 років з сірим відтінком (гемосидероз)
 - Фізичні аномалії – карликовість, аномалії скелету, сечових шляхів, вади серця (у 7-19% хворих)
 - Нормохромна, часто макроцитарна анемія
 - Глибока ретикулоцитопенія
 - Ізольоване зниження еритроїдних попередників в кістковому мозку
 - Нормальна кількість гранулоцитів, тромбоцитів
 - Відсутність геморагічного синдрому
-



Лікування анемії Даймонда-Блекфана

- Глюкокортикостероїди 2 мг/кг за добу р.о., ретикулоцитарна відповідь – через 2 тижні, при Нв 90 г/л доза ГКС 2,5-5 мг/день, ефект у 70%
 - Замісна терапія відмитими еритроцитами (або Ер-маса без лейкоцитів)
 - Алогенна трансплантація кісткового мозку при резистентності до ГКС (20% пацієнтів)
-