

Фоновые болезни у детей: анемия

Дуйсенбек Назира
ВОП 713 группа

Определение

Анемия – патологическое состояние, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови

Анемия может быть как самостоятельным заболеванием так и симптомом других заболеваний

**Лабораторные критерии анемии у детей по
содержанию гемоглобина
(ВОЗ, 2001)**

Возраст детей	Уровень гемоглобина (г/л)
0-14 дней	<145
15-28 дней	<120
1 месяц – 5 лет	<110
6 – 11 лет	<115
12 – 14 лет	<120

Физиологическая анемия детей грудного возраста

Этиопатогенез изучен недостаточно

- В 2 – 3 месяца у доношенных детей содержание Hb может снизиться до 90 г/л
- В 1,5 – 2 месяца у недоношенных детей содержание Hb может снизиться до 70 г/л

Основные группы анемий

- **Анемии вследствие повышенной потери эритроцитов**
- **Анемии вследствие повышенного разрушения эритроцитов**
- **Анемии вследствие снижения образования эритроцитов в костном мозге**

Деление анемий на группы условно 😊

Анемии вследствие повышенной потери эритроцитов

- **Острая постгеморрагическая анемия**
одномоментная потеря большого объема крови (более 10%)
- **Хроническая постгеморрагическая анемия**
длительно сохраняющаяся потеря небольших объемов крови, превышающая способность организма восстанавливать утраченную кровопотерю
(*железодефицитная анемия ☺*)

Постгеморрагическая анемия

Этиология

- Травмы, разрыв аневризм сосудов, хирургические операции
- ЖКТ-кровотечения
- Почечные кровотечения
- Маточные кровотечения
- Кровотечения вследствие патологии системы гемостаза

Диагностика

- Анамнез
- Объективный осмотр
- Самый низкий уровень гематокрита наблюдается спустя 48-72 часа после кровопотери

Лечение

- Остановка кровотечения
- Противошоковая терапия
- Заместительная терапия

Анемии вследствие повышенного разрушения эритроцитов – гемолитические анемии

- **Острый гемолиз** может быть угрозой для жизни, выражены симптомы, связанные с острой гипоксией тканей – тахикардия, одышка, слабость, утомляемость
- **Хронический гемолиз** несмотря на тяжелую анемию симптомы выражены умеренно
- **Врожденные**
- **Приобретенные**
- **Внесосудистый гемолиз** происходит в печени и селезенке
- **Внутрисосудистый гемолиз** происходит в кровеносных сосудах

Врожденные гемолитические анемии

- **Мембранопатии** (наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз)
- **Ферментопатии** (дефицит Г-6-ФДГ, дефицит пируваткиназы)
- **Гемоглобинопатии** (талассемии, серповидноклеточная анемия)

Ферментопатии и гемоглобинопатии распространены в странах с высоким уровнем заболеваемости малярией (страны бассейна Средиземного моря, Юго-Восточной Азии)

Мембранопатии

- **Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)** самый распространенный вид мембранопатии в умеренном климатическом поясе

Большинство мембранных нарушений связаны с аномалиями транспорта катионов и воды через мембрану эритроцитов

Наследственный сфероцитоз

- **Клиника** зависит от тяжести заболевания, характерны желтуха, анемия, желчно-каменная болезнь
- **Диагностика** выявление в мазке периферической крови сфероцитов, снижение осмотической устойчивости эритроцитов, возможны идентификация мембранных белков, генетический анализ
- **Лечение** – спленэктомия при тяжелом гемолизе

Ферментопатии

- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наиболее частая ферментопатия
- Снижение активности ферментов гликолиза приводит к повышению чувствительности эритроцитов к окислительному стрессу
- Гемолиз может быть спровоцирован приемом лекарств, вирусными инфекциями
- **Клиника** зависит от выраженности дефицита Г-6-ФДГ, характерна желтуха, потемнение мочи, гемолиз может быть хроническим при выраженном дефиците и эпизодическим при легком дефиците Г-6-ФДГ, возможен острый внутрисосудистый гемолиз
- **Диагностика** определение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах, генетический анализ
- **Лечение** избегать провоцирующих гемолиз факторов, при тяжелом гемолизе заместительная терапия (трансфузии эритроцитарной массы)

Гемоглобинопатии

**Мутации генов, кодирующих
аминокислотные последовательности
и синтез глобиновых цепей**

- **Талассемии (α -талассемия, β – талассемия)**
- **Серповидноклеточная анемия**
- **Гемоглобинопатия С, Е**
- **Сочетание различных мутаций глобиновых цепей**

Талассемии

- Снижение синтеза глобиновых цепей
- Неэффективный эритропоэз
- Гипохромная микроцитарная анемия различной степени тяжести
- Избыток α - или β – глобиновых цепей, преципитация Hb, сокращение продолжительности жизни эритроцитов – гемолиз, холелитиаз, спленомегалия
- Перегрузка организма железом из-за увеличения абсорбции железа в ЖКТ и повторных трансфузий

α -талассемия

- Бессимптомный носитель (потеря 1 гена α -глобина)
- **Легкая степень** (потеря 2 генов α -глобина) легкая микроцитарная анемия
- **Средняя степень** (потеря 3 генов α -глобина), H-гемоглобинопатия, микроцитарная анемия, желтуха, спленомегалия
- **Тяжелая степень** (потеря 4 генов α -глобина), высокая концентрация гемоглобина Барта (γ_4), который имеет высокое сродство к кислороду приводит к тканевой гипоксии, без внутриутробных трансфузий выживание плода невозможно

β -талассемия

- **Малая β -талассемия** - умеренный микроцитоз и гипохромия эритроцитов
- **Промежуточная β -талассемия** - гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести, задержка физического развития, гепатоспленомегалия, потребность в трансфузиях
- **Большая β -талассемия** (анемия Кули, гомозиготы по тяжелой мутации β -глобина) выраженный гемолиз, неэффективный эритропоэз, аномалии скелета, выраженная зависимость от трансфузий, перегрузка железом

Талассемии

Диагностика

- Гипохромная микроцитарная анемия
- Электрофорез гемоглобина, жидкостная хроматография – увеличение уровня HbF, HbA2 (при β -талассемии)
- Молекулярно-генетический анализ

Легкие формы талассемий часто ошибочно расценивают как дефицит железа и безрезультатно лечат препаратами железа

Талассемии

Лечение

- Заместительная терапия (трансфузии эритроцитов)
- Дефероксамин, деферипрон для выведения избытка железа с мочой
- Спленэктомия
- Диета – употребление чая с пищей для снижения абсорбции железа
- Трансплантация костного мозга при тяжелой талассемии.

Серповидноклеточная анемия

- Точечная мутация гена β -цепи
- HbS обладает в дезоксигенированном состоянии низкой растворимостью и способен к полимеризации, что приводит к гемолизу эритроцитов
- Гетерозиготы по HbS редко имеют выраженные клинические проявления
- В первые месяцы жизни течение бессимптомное из-за высокого уровня HbF

Серповидноклеточная анемия

Клиника

- **Гемолитическая анемия** различной степени, желчно-каменная болезнь
- **Развитие вазооклюзионных кризов**, провоцируемых инфекцией, переохлаждением, физической и эмоциональной нагрузкой, пребыванием в местах с низким напряжением кислорода в атмосферном воздухе, что является причиной тканевой гипоксии, инфарктов, болевых приступов, неврологических нарушений.
- Инфаркты селезенки способствуют развитию функционального аспленизма, развитию **повышенной чувствительности к инфекциям**, скопление эритроцитов в селезенке приводит к **секвестрационному кризу**
- Транзиторная супрессия костного мозга парвовирусом В19 может вызвать **апластический криз**

Диагностика: электрофорез гемоглобина, тест появления «серпа», генетический анализ

Лечение: инфузионная терапия, обезболивание, антибактериальная терапия, заместительная терапия, **препараты гидроксимочевины** для активации синтеза HbF

Приобретенные гемолитические анемии

■ **Изоиммунные**

- Антигенная несовместимость эритроцитов матери и плода
- Трансфузия несовместимой крови

■ **Аутоиммунные**

- Идиопатические
- При инфекционных заболеваниях
- При приеме лекарств
- В структуре аутоиммунных заболеваний

■ **Механическое повреждение эритроцитов:**

- Протезы клапанов сердца, сосудов
 - Микроангиопатическая гемолитическая анемия
-
- ## ■ **Прямое воздействие на мембрану эритроцитов гемолитических ядов**

Приобретенные аутоиммунные гемолитические анемии

- **С тепловыми антителами**, опосредована Ig класса G, антитела активны при 37°C, гемолиз чаще внесосудистый, происходит в селезенке, эффективны иммуносупрессивная терапия, спленэктомия
- **С холодowymi антителами**, опосредована Ig класса M, активны при 0-30°C, возможен внутрисосудистый гемолиз с участием комплемента, внесосудистый гемолиз происходит в печени, у детей связана с инфицированием **микоплазмой, ЦМВ**, спленэктомия, иммуносупрессия часто неэффективны

Анемии вследствие снижения образования эритроцитов в костном мозге

- **Апластические анемии**
- Врожденные (Анемия Фанкони, Анемия Даймонда-Блекфана)
- Приобретенные
 - **Сидеробластные анемии**
 - **Дизэритропоэтические анемии**
 - **Дефицитные анемии**
- Железодефицитная анемия
- Дефицит фолиевой кислоты, дефицит витамина В12

Врожденная апластическая анемия

Анемия Фанкони панцитопения + МВГР

- Пороки развития пальцев, верхних конечностей, лучевой кости, маленький рост, микроцефалия, аномалии развития почек, у части больных задержка психомоторного развития
- С рождения повышен уровень НбF
- Легкая степень тромбоцитопении может быть выявлена в грудном, раннем возрасте
- Развернутые признаки апластической анемии появляются в среднем в 5 лет
- Костный мозг гипоклеточный, угнетение всех ростков кроветворения
- При хромосомном анализе обнаруживают разрывы, пробелы или перестановки хромосом

Врожденная апластическая анемия

- **Анемия Даймонда- Блекфана** парциальное поражение эритроидного ростка + у части детей ВПР
- признаки анемии появляются в первые 6 месяцев, характерно низкое количество гемоглобина с несоответствующим этому уровню низким количеством ретикулоцитов
- Содержание HbF повышено.
- При биопсии КМ выявляется сужение эритроидного ростка
- Следует дифференцировать с **транзиторной эритробластопенией детского возраста** – обратимой супрессией костного мозга вследствие инфицирования парвовирусом B19

Приобретенные апластические анемии

- В большинстве случаев причина апластической анемии остается невыясненной.
- Факторы, приводящие к развитию апластической анемии:
 - Ионизирующее излучение
 - Прием лекарственных препаратов (левомицетин, препараты золота, противоэпилептические средства, производные хинина)
 - Воздействие бензола и других токсичных соединений
 - инфицирование вирусами (вирус Эпштейна-Барра, гепатита, ВИЧ, парвовирус).
 - Нарушения в иммунной системе –выработка антител к предшественникам эритроцитов
- **Возможна изолированная эритроцитарная аплазия и панцитопения.**

Лечение апластической анемии

- Прекращение контакта с провоцирующим фактором при приобретенной апластической анемии
- Заместительная терапия (эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса)
- Факторы роста – GM-CSF, G-CSF
- Антилимфоцитарный иммуноглобулин
- Иммуносупрессивная терапия – стероиды, циклоспорин
- Симптоматическая терапия (гемостатическая, антибактериальная терапия)
- Трансплантация костного мозга

Сидеробластная анемия

- Нарушено встраивание железа в порфириновое кольцо, железо в избыточном количестве накапливается в митохондриях предшественников эритроцитов
- При специальной окраске в мазке костного мозга выявляют **кольцевидные сидеробласты** - предшественники эритроцитов, перегруженные железом

Сидеробластная анемия

- **Врожденная X-сцепленная сидеробластная анемия** (дефицит аминолевулинатсинтазы)
- **Синдром Пирсона** (дефект митохондриальных белков) СПОН в периоде новорожденности, гибель в первые месяцы жизни
- **Приобретенная сидеробластная анемия** (прием изониазида, отравление свинцом)
- **Ранняя стадия миелобластного лейкоза**
- **Ювенильный ревматоидный артрит**

Дизэритропоэтическая анемия

- Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный тип наследования
- Описано 4 варианта
- Неэффективный эритропоэз вследствие преждевременного внутрикостномозгового разрушения предшественников эритроцитов путем апоптоза
- Костный мозг гиперклеточный
- Анемия, периодически эпизоды желтухи, потемнения мочи, холелитиаз
- Лечение симптоматическое

Железодефицитная анемия

- **Самая распространенная анемия в мире**
- **Железо является необходимым элементом, входит в состав гемоглобина, обеспечивающего перенос кислорода, миоглобина, который содержится в мышцах, железосодержащих ферментов, обеспечивающих жизненно важные метаболические процессы**
- **Стадии железодефицитного состояния**
 - **Латентный дефицит железа**
 - **Железодефицитная анемия**

Железодефицитная анемия

Предрасполагающие факторы

- Недоношенные дети
- Дети из многоплодной беременности
- Низкий социально-экономический статус семьи
- Вегетарианство в семье
- Ранний возраст (интенсивные темпы роста)
- Период полового созревания (интенсивные темпы роста, становление менструального цикла у девочек – маточные кровотечения)

Железодефицитная анемия

Аntenатальные причины

- Глубокий дефицит железа в организме беременной женщины (ЖДА средней и тяжелой степени)

Интранатальные причины

- Фетоплацентарная трансфузия
- Интранатальные кровотечения вследствие родовой травмы и аномалий развития сосудов плаценты и пуповины

Железодефицитная анемия

Постнатальные причины

- Недостаточное поступление железа
- Ранее искусственное вскармливание, использование неадаптированных молочных смесей
- Нарушение сроков введения прикормов, недостаточное содержание мясных продуктов в рационе
- Нарушение всасывания железа
- Синдром мальабсорбции
- Синдром короткой кишки
- Потери железа
- Кровотечения различной этиологии

Железодефицитная анемия

Сидеропенический синдром

- Обусловлен снижением активности железосодержащих ферментов
- Дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость кожи и волос, слоистость, изменение формы ногтей, атрофические изменения слизистых оболочек, дисфагия)
- Извращение вкуса и обоняния (желание употреблять в пищу землю, запах бензина кажется приятным)
- Мышечная гипотония (энурез, недержание мочи)

Анемический синдром

- Обусловлен развитием анемической гипоксии
- Бледность кожи и слизистых
- Снижение аппетита
- Повышенная утомляемость, снижение работоспособности
- Головокружение, шум в ушах

Длительный дефицит железа приводит к задержке психомоторного и физического развития, увеличивается склонность к инфекционным заболеваниям, снижается способность к обучению, познавательной деятельности

Железодефицитная анемия

Диагностика

- Жалобы
- Анамнез
- Клиника
- Гипохромная микроцитарная анемия
- При высокой вероятности ЖДА возможно проведение лечения препаратами железа с последующей оценкой эффективности
- Проведение тестов, позволяющих выявить дефицит железа в организме

Железодефицитная анемия

Основные принципы лечения

- Невозможно лечение ЖДА без препаратов железа (*диета не поможет* 😊)
- Преимущественно пероральный прием препаратов железа (значительно реже побочные действия)
- После нормализации уровня гемоглобина прием препаратов железа должен быть продолжен для создания депо железа в организме
- Гемотрансфузии проводятся строго по жизненным показаниям

Железодефицитная анемия

- Препараты железа для перорального приема
- Солевые формы железа (железа сульфат, хлорид, глюконат) **Гемофер Тотема Ферроплекс**
- Железо в составе гидроксид-полимальтозного комплекса **Мальтофер Феррум Лек**
- Обе формы препаратов железа одинаково эффективны
- Доза 4-6 мг/кг/сут, после нормализации цифр гемоглобина 2-3 мг/кг/сут в течение 1,5-3 мес в зависимости от степени тяжести анемии
- Критерии эффективности лечения препаратами железа
- Ретикулоцитарный криз на 7-10 день лечения
- Значимый прирост уровня гемоглобина через 3-4 недели

Железодефицитная анемия

Профилактика

- Рациональное питание (все возрастные группы)
- При наличии дефицита железа у беременных женщин прием препаратов железа во втором и третьем триместре
- Недоношенным детям и детям от многоплодной беременности назначение препаратов железа с 3-го месяца жизни в дозе 1-1,5 мг/кг/сут в течение первых 6-12 мес жизни

Дефицит фолиевой кислоты и витамина B12

Причины дефицита витамина B12 у детей

- **Сниженное потребление:** вегетарианство, низкий социально-экономический статус
- **Нарушение всасывания:** болезнь Крона, синдром короткой кишки, инвазия широким лентецом
- **Врожденные дефекты абсорбции и транспорта витамина B12**

Причины дефицита фолиевой кислоты у детей

- Недоношенность
- Вскармливание исключительно козьим молоком
- Синдром мальабсорбции
- Вегетарианство
- Прием некоторых лекарств
- Гемолитические анемии, дерматозы, хронические инфекционные заболевания
- Врожденные дефекты абсорбции и транспорта фолатов

Дефицит фолиевой кислоты и витамина B12

Клиника

- Макроцитарная анемия
- Панцитопения
- Кровоточивость
- Склонность к инфекциям
- Глоссит
- Депрессия, психоз
- Неврологические нарушения при дефиците B12
- Костный мозг гиперклеточный, признаки миелодисплазии

Диагностика

- Определение уровня метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови при дефиците B12, гомоцистеина при дефиците фолатов

Лечение

- Дефицит фолатов:

Фолиевая кислота
внутри 2-5 мг/сут,
при нарушениях
всасывания
перентерально не
менее 3 недель

- Дефицит B12

Парентеральное
введение B12
200-500 мкг
ежедневно, после
купирования
острых
проявлений 1000
мкг 1 раз в 3
месяца

Лабораторная диагностика анемий

- **Общий анализ крови**
- **Количество ретикулоцитов – наиболее чувствительный метод оценки ответа костного мозга на гемолиз или кровопотерю**
- **Световая микроскопия мазка периферической крови.**

Параметры эритроцитов, определяемые на гематологическом анализаторе

Могут быть использованы для дифференциальной диагностики анемии

- **MCV** – средний объем эритроцита, фл
- **MCH** – среднее содержание гемоглобина, пг
- **MCHC** – средняя концентрация гемоглобина в эритроците г/дл
- **RDW** – показатель разброса анизоцитоза, %

Анемии в зависимости от **MCV**

- **Микроцитарные** – при дефиците железа, талассемии, нарушении биосинтеза гема
- **Нормоцитарные** – при аутоиммунной гемолитической анемии, при хронических заболеваниях, ферментопатиях, мембранопатиях
- **Макроцитарные** – при дефиците фолиевой кислоты и витамина В12, апластической анемии, высоком ретикулоцитозе, заболеваниях печени

Световая микроскопия мазка периферической крови

Включения в эритроцитах

- **Тельца Хауэлла-Жолли** (остатки ядра эритроцитах) – при дефиците фолатов, В12, у недоношенных детей
- **Тельца Гейнца** (преципитированный гемоглобин) – при ферментопатиях, гемоглобинопатиях

Световая микроскопия мазка периферической крови

Изменения формы эритроцитов

- **Эхиноциты** (выступы на мембране эритроцитов) – при ферментопатиях, заболеваниях печени, у недоношенных детей, внутрисосудистом гемолизе
- **Мишеневидные эритроциты** (эритроциты со светлым участком в центре) – при дефиците железа, гемоглобинопатиях
- **Сфероциты** – врожденный сфероцитоз, приобретенная гемолитическая анемия
- **Шизоциты** (фрагментированные эритроциты) – при внутрисосудистом гемолизе

Лабораторные признаки гемолиза

- **Ретикулоцитоз** (**НО** может быть ретикулоцитопения при наличии АТ к предшественникам эритроцитов)
- **Непрямая гипербилирубинемия** (**НО** гипербилирубинемия может быть при дефиците фолата, В12, синдроме Жильбера)
- **Повышение уровня ЛДГ** (**НО** ЛДГ может быть ↑ при дефиците фолата, В12)
- **Снижение уровня сывороточного гаптоглобина** (**НО** возможно врожденное отсутствие гаптоглобина)

Проба Кумбса

- **Сыворотка Кумбса – АТ кролика к человеческим Ig**
- **Прямая проба Кумбса – эритроциты больного + сыворотка Кумбса.**
Агглютинация указывает на наличие АТ на мембране эритроцитов
- **Непрямая проба Кумбса – сыворотка больного + эритроциты определенной группы + сыворотка Кумбса.**
Агглютинация указывает на наличие АТ в сыворотке больного к эритроцитам определенной группы

Проба Кумбса

- **Прямая** имеет решающее значение в диагностике аутоиммунной гемолитической анемии

- **Непрямая** важна для определения совместимости крови

Дифференциальная диагностика анемий

**Анемия как симптом других
заболеваний**

Анемия при инфекционных заболеваниях

- **При остром инфекционном заболевании** анемия связана с супрессией костного мозга, укорочением жизни эритроцитов в связи с активацией оксидативного стресса, разрушением эритроцитов перекрестными антителами
- **При хроническом инфекционном заболевании** нарушается утилизация железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы

Анемия при хронической почечной недостаточности

- **Снижение продукции эритропоэтина почками**
- Эффективна заместительная терапия **эритропоэтином**
- Отсутствие эффекта может быть обусловлено сопутствующим дефицитом железа и фолатов, вторичным гиперпаратиреозом, который индуцирует костно-мозговой фиброз, что снижает ответ костного мозга на **эритропоэтин**

Гемолитическая анемия как проявление порфирии

- **Врожденные и приобретенные дефекты биосинтеза гема**
- **Клиника:** микроцитарная гемолитическая анемия, поражение печени, фотодерматит
- **Диагностика:** определение уровня порфиринов и их производных сыворотке, моче, эритроцитах, определение активности ферментов биосинтеза гема, молекулярно-генетический анализ
- **Лечение:** приобретенная форма – устранить провоцирующие факторы, врожденная форма - трансплантация печени, трансплантация костного мозга

Анемия при гиперспленизме

Секвестрация эритроцитов в увеличенной селезенке

- Цирроз печени, портальная гипертензия
- Болезни накопления
- Кавернозная трансформация портальных сосудов
- Аномалия развития селезеночных сосудов