

**МИНСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии с курсом
гематологии.

**ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
РАЗЛИЧНЫХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

(Методическое руководство для врачей педиатров, гематологов,
терапевтов, ВОП врачей, клинических ординаторов и магистров
медицинских институтов)

Андижан-2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

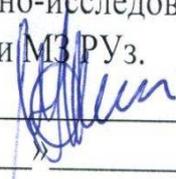
Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии с
курсом гематологии

**ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
РАЗЛИЧНЫХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО
ВОЗРАСТА**

(Клиническое руководство)

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник Отдела по координации
научно-исследовательской деятель-
ности МЗ РУз.


_____ Мавлянов И.Р.
« _____ » 2015 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного управ-
ления науки и учебных
заведений МЗ РУз.



_____ Исмаилов У.С.
« _____ » 2015 г.

«Тасдиқланди»

ЎЗР Соғлиқни сақлаш
вазирлиги илмий фаолиятини
мувофиқлаштириш бўлими

«03» 07 2015 й.
№ 8Н-р/567

УДК: 616-071.155.194-053

ББК 54-60

С-60

«Диагностика и дифференцированное лечение различных анемий у детей школьного возраста» **К.К.Салиев** (и другие) Министерство здравоохранения Республика Узбекистан. Андижанского государственного медицинского институт.

Андижан-2015. Издательство «Хаёт»-144 стр.

Авторы: **К.К.Салиев**- доктор медицинский науки профессор кафедры факультет, госпитал терапия, гематологии Анд. Гос.МИ.

Д.К.Салиев- кандидат медицинский науки, доцент кафедры врач общей практики Анд.Гос.МИ.

Н.Э.Юлдашева доцент кафедры факультет, госпитал терапия, гематологии Анд. Гос.МИ.

А.Б.Тошбоев ассистент кафедры факультет, госпитал терапия, гематологии Анд. Гос.МИ.

Х.С.Тождинов ассистент кафедры факультет, госпитал терапия, гематологии Анд. Гос.МИ.

Методическое руководство утверждены ученом совета Андижанского государственного медицинского института, отделом по координации научно исследовательской деятельности МЗРУз, и главным управлением науки и учебных заведениях МЗРУз.

Рецензенты:

1. **Бахрамов С.М.** доктор медицинский наук профессор академик РАМН заведующий кафедре Ташкентского института усовершенствования врачей Министерство Здравоохранения Республика Узбекистан.

2. **Бабажанова Ш.А.** доктор медицинский наук, профессор кафедры пропедевтика внутренних болезни, гематологии, военно половой терапии Ташкентской медицинской академии.

3. **Салохитдинов А.С.** доктор медицинский наук, профессор кафедры пропедевтики внутринных болезни Андижанского государственного медицинского института.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Определение. Анемии - патологические состояния, сопровождающиеся падением уровня гемоглобина (НВ) и количества эритроцитов (RBC) в единице объема крови. Анемия может быть диагностирована у детей до 5 лет, если НВ < 110 г/л, у детей старше 5 лет - при НВ < 120 г/л, у подростков-девочек - при НВ < 120 г/л, у подростков-мальчиков - при НВ < 130 г/л.

RBC менее объективный показатель анемии, чем НВ, т.к. не всегда коррелирует со степенью его снижения (например, эритроцитоз при малой форме талассемии), в связи с чем в общей практике основным критерием анемии и степени ее тяжести является показатель НВ: лёгкая степень анемии - НВ 110-90 г/л, средняя степень тяжести анемии - НВ 90-70 г/л, тяжелая анемия - НВ ниже 70 г/л.

Классификация. В настоящее время чаще используются патогенетические классификации анемий (Алексеев Г.А., 1970, Allan J. Erslev, 1995, D. Natan, F. Oski, 1998, 2003). Ниже приведена классификация D.Natan, F.Oski, 2003 в сокращенном виде (интерпретация авторов).

I. Анемии, возникающие в результате острой кровопотери.

II. Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза.

- 1) За счет нарушения созревания (в основном микроцитарные) • нарушение всасывания и использования железа, железодефицитные анемии
 - нарушение транспорта железа (атрансферринемия)
 - нарушение утилизации железа (талассемии, сиде-робластные анемии)
 - нарушение реутилизации железа (анемии при хронических болезнях)
- 2) За счет нарушения дифференцировки (в основном нормоцитарные)
 - апластические анемии (врожденные и приобретенные)
 - врожденные дизэритропоэтические анемии
- 3) За счет нарушения пролиферации (в основном макроцитарные)
 - В12-дефицитная анемия
 - фолиево-дефицитная анемия

III. Анемии, возникающие в результате повышенной деструкции клеток эритроидного ряда.

- 1) Гемолиз, вызванный внутренними аномалиями эритроцитов
 - мембранопатии
 - энзимопатии
 - гемоглобинопатии

2) Гемолиз, вызванный внешними (экстрацеллюлярными) воздействиями

- аутоиммунные гемолитические анемии
- травматические анемии
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Отдельной темой являются анемии периода новорожденности и раннего детства, чрезвычайно различные по своему генезу, но объединенные сроком манифестации и особенностями терапевтического воздействия.

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ АНЕМИЯХ. Поскольку в данном пособии при описании различных видов анемий используются термины, характеризующие общие для многих анемий синдромы, ниже приводится описание причин, клинических проявлений и лабораторных признаков, присущих основным синдромам при анемиях.

СИНДРОМ АНЕМИИ. Синдром характерен для всех заболеваний, сопровождающихся снижением НВ, и проявляется симптомами гипоксии.

Причины синдрома анемии: падение НВ за счет острой кровопотери, гемолиза, дефицита железа, витаминов, нарушения дифференцировки клеток эритроидного ряда.

Клинические проявления зависят от глубины анемии.

Больной предъявляет жалобы на общую слабость, снижение аппетита, физическую и умственную утомляемость, одышку, головокружение, шум в ушах, мелькание "мушек" перед глазами. Могут быть обморочные состояния, в тяжелых случаях - кома.

При осмотре больного определяются следующие симптомы: бледность кожных покровов и видимых слизистых, тахикардия, гипотония, расширение границ сердца, приглушение тонов и систолический шум при аускультации сердца.

Лабораторные признаки:

- снижение уровня НВ < 110 г/л у детей до 5 лет, < 120 г/л у детей старше 5 лет, < 120 г/л у подростков-девочек, < 130 г/л у подростков-мальчиков;
- возможное падение величины гематокрита (Ht) ниже 35% у детей, 37% у девушек и 42% у школьного.

СИНДРОМ ГЕМОЛИЗА. Патологический гемолиз - сокращение продолжительности жизни эритроидной клетки за счет ее разрушения.

Причины: дефекты оболочки эритроцитов (мембранопатии), присоединение к ней антител (аутоиммунная гемолитическая анемия), патология внутренней структуры клетки (некоторые гемоглобино- и ферментопатии), внешняя механическая агрессия (микроангиопатическая гемолитическая анемия, клапанное поражение, гемодиализ).

Клинические проявления: различная степень желтушного окрашивания слизистых и кожи (в первую очередь изменяется цвет склер),

потемнение мочи (особенно характерно для внутрисосудистого гемолиза), увеличение печени, селезенки (часто зависит от длительности заболевания).

Лабораторные признаки:

- снижение НВ, RBC, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) характерны для гемолитического процесса, но эти параметры могут быть неизменными при высокой регенераторной активности КМ;
- основные: увеличение числа ретикулоцитов, концентрации непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (преимущественно 4 и 5 фракции);
- дополнительные: снижение гаптоглобина, церрулоплазмينا, повышение уробилиногена в моче, стер-кобилина в кале, раздражение эритроидного ростка в пунктате костного мозга (КМ).

Отличительные лабораторные признаки при внутри- и внесосудистом гемолизе: В мазке периферической крови в обоих случаях отмечаются признаки костномозгового ответа: полихроматофилия, макроцитоз, нормобластоз.

Внутрисосудистый гемолиз вызывает фрагментацию клеток вследствие их механического повреждения (как при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС), тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме или повреждения клапанов сердца). Это повреждение возникает вследствие того, что эритроциты вначале прилипают к отложениям фибрина и затем отрываются от них. В мазке можно наблюдать шлемовидные, треугольные и/или изогнутые клетки.

Внесосудистый (внутриклеточный) гемолиз происходит при фагоцитозе эритроцитов или их частей макрофагами селезенки. В результате в мазке крови видны сфероциты, микросфероциты или «обкусанные» клетки. В случае холодовой агглютинации можно наблюдать «склеивающиеся» (агглютинированные) эритроциты. Тяжелый гемолиз может иметь одновременно черты внутриклеточного и внутрисосудистого разрушения эритроцитов.

Биохимические признаки внутрисосудистого гемолиза:

1. Наиболее достоверный и чувствительный метод снижение гаптоглобина плазмы до 100 мг/дл за 6-10 часов и сохраняющееся в последующие 2-3 дня;
2. Гемоглобин плазмы (свободный гемоглобин в плазме) повышается транзиторно с возвратом к норме за 8 часов;
3. Гемоглобинурия (свободный гемоглобин в моче) обнаруживается через 1-2 часа после гемолиза и в течение последующих суток. Это транзиторный и относительно нечувствительный тест. Может быть

ложно позитивным при миоглобинурии или лизисе эритроцитов в моче.

СИНДРОМ НЕЭФФЕКТИВНОГО ЭРИТРОПОЭЗА. Неэффективный эритропоэз - кинетический термин, указывающий, что активность костного мозга увеличена, но выход созревших эритроцитов в периферическую кровь уменьшен из-за повышенного разрушения в костном мозге развивающихся эритробластов.

Причины: большая и промежуточная форма талассемии, врожденная дизэритропоэтическая анемия (ВДА), врожденная или приобретенная сидеробластная анемия (СБА), анемия при хронических болезнях, пароксизмаль-ная гемоглобинурия (ПНГ), анемия III степени тяжести вне зависимости от этиологии (тяжелый хронический гемолиз, тяжелая железодефицитная анемия и др.).

Клинические проявления: при длительном течении возникают костные изменения за счет активизации экстрамедуллярного кроветворения.

Лабораторные признаки:

- в анализе периферической крови - ретикулоцитопения, снижение ретикулоцитарного индекса (повышение ретикулоцитов не соответствует степени анемии);
- в пунктате КМ - гиперплазия эритроидного ряда, признаки дизэритропоэза.

СИНДРОМ ДИЗЭРИТРОПОЭЗА. Дизэритропоэз - морфологическая характеристика нарушения созревания клеток эритроидного ряда в костном мозге, косвенно указывающего на неэффективность эритропоэза.

Причины: ВДА, талассемия, врожденная или приобретенная СБА, миелодиспластический синдром, тяжелая гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, тяжелая ЖДА.

Клинические проявления: наиболее часто наблюдаются клинические симптомы гемолиза.

Лабораторные признаки: при цитологическом исследовании костного мозга обнаруживаются морфологические изменения в эритробластах (многоядерность, кариорексис, дольчатое строение ядра, хроматиновые мостики и др.).

СИНДРОМ СИДЕРОПЕНИИ. Синдром тканевого дефицита железа описан в разделе «Железодефицитная анемия», поскольку является характерным исключительно для этой патологии.

СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ. Под вторичным гемосидерозом понимается чрезмерное содержание и депонирование железа в организме, и прежде всего в паренхиматозных органах, вследствие неспособности системы фагоцитирующих мононуклеаров переработать железо.

Причины: у человека нет специального механизма экскреции железа, процесс выделения пассивен, поэтому повышенное всасывание, дополнительное введение или образование железа в результате гибели клеток приводит к гемосидерозу (большая и промежуточная форма талассемии, СБА, ВДА, тяжелый хронический гемолиз, регулярная заместительная терапия эритроцитарной массой).

Клинические проявления: постепенное нарастание основных симптомов - увеличение печени и селезенки, кардиопатия, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет, евнухоидизм.

Лабораторные признаки:

- изменения обмена железа: повышение содержания в крови сывороточного железа (СЖ) > 30 мкмоль/л, процента насыщения трансферрина железом (НТЖ) > 45%, сывороточного ферритина (СФ) > 1000 нг/мл;
- повышение железа в сухом веществе при биопсии печени;
- проба с десфералом (повышенное почечное выведение железа после внутримышечной инъекции 500 мг дефероксамина: в течение 6 часов у здорового человека выводится 0,4-1,0 мг железа, у больного вторичным гемохроматозом - более 2,5 мг);
- специфические признаки, характерные для поражения внутренних органов (изменения в ЭКГ, уровне гормонов, биохимических показателях).

СИНДРОМ ГИПЕРСПЛЕНИЗМА. Синдром гиперспленизма - сочетание увеличения селезенки с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови.

Причины: венозный застой (в 77-85% случаев), внепечёночные формы портальной гипертензии; дисплазия с экстрамедуллярным кроветворением; повышенная деструкция эритроцитов; клеточная инфильтрация селезенки при миелопролиферативных, неопластических заболеваниях; саркоидоз, амилоидоз, цитомегалия, диссеминированные гистоплазмоз или токсоплазмоз, болезнь Гоше, туберкулез; иммунная реакция ткани селезенки при подостром инфекционном эндокардите, инфекционном мононуклеозе и др.

Клиническая картина: жалоб может не быть, иногда проявляется чувством тяжести в левом подреберье; при пальпации - болезненность, плотность и увеличение селезенки (нижний полюс может находиться в малом тазу).

Лабораторные признаки:

- в общем анализе крови: анемия, чаще нормоцитарная или макроцитарная (после повторных кровотечений - гипохромная микроцитарная с умеренным ретикулоцитозом). Лейкопения с

нейтропенией и лимфопенией. Тромбоцитопения при снижении тромбоцитов до $30-50 \times 10^9/\text{л}$ возникают клинические проявления геморрагического синдрома;

- компенсаторная гиперплазия КМ с преобладанием незрелых предшественников эритроцитов и тромбоцитов (задержка созревания).

ПОСТСПЛЕНЭКТОМИЧЕСКИЙ СОСТОЯНИИ. Отсутствие селезёнки может быть врождённым (аспления (D73.0)), приобретённым (спленэктомия), функциональным (серповидноклеточная анемия) состоянием.

Клиническая картина: повышение риска инфекций (50% *Streptococcus pneumoniae*, 25% *Haemophilus influenzae*, 25% *Nisseria meningitidis*, *Pseudomonas* и другая грам-отрицательная флора). Как осложнение, развивается ДВС с септическим шоком.

Лабораторные признаки:

- пойкилоцитоз;
- аномальные и избыточные молекулы НВ образуют преципитирующие внутриклеточные тетрамеры, приводящие к образованию телец включения в эритроциты - тельца Жолли, Гейнца;
- повышение гранулоцитарных лейкоцитов у 75% пациентов в течение 2-4 нед., лимфоцитоз и моноцитоз встречается в 50% случаев после спленэктомии;
- характерен тромбоцитоз;
- снижение уровня сывороточного Ig M.

НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АНЕМИЙ

АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ (ОСТРАЯ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ). Анемия развивается после резкой однократной кровопотери за счет наружного или внутреннего кровотечения. Основные трудности диагностики составляет поиск внутреннего источника кровопотери.

Основные причины острых кровопотерь:

- травма паренхиматозных и полостных органов;
- травмы конечностей;
- аневризма аорты;
- перфорация язвы желудочно-кишечного тракта;
- внематочная беременность;
- кровотечение из вен пищевода, различных участков кишечника.

Клиническая картина в основном обусловлена гипо-волемией. При потере объема циркулирующей крови (ОЦК):

- до 10% - симптомы чаще отсутствуют, иногда отмечается гипотензия, обморочное состояние, холодный пот;
- 20-30% - ортостатическая сердечно-сосудистая недостаточность (тахикардия, одышка, головокружение);

30-40%- гиповолемический шок (одышка в покое, жажда, тошнота, адинамия, тахикардия, гипотензия);

40-50% - шоковое состояния (падение артериального давления, исчезновение пульса, компрессионный ателектаз яремных вен).

Одномоментная потеря 30% и более ОЦК без оказания своевременной помощи приводит к смерти.

В лабораторных изменениях выделяют 3 стадии:

1 стадия - рефлекторно-сосудистая компенсация.

Единственными признаками в первые сутки являются лейкоцитоз (обычно до $20 \times 10^9/\text{л}$, с пиком на 2-5 ч кровотечения) с нейтрофильным сдвигом влево и гипертром-боцитоз (до $1000 \times 10^9/\text{л}$ в течение нескольких часов). Уровни RBC, Hb и Ht изменяются не сразу благодаря компенсаторному сосудистому спазму. Центральное венозное давление менее 7 см водного столба. Время коагуляции снижено.

2 стадия - гидремическая компенсация

RBC, Hb и Ht снижается через 1-3 дня после эпизода кровопотери. Уровни среднего объема эритроцитов (MCV) и ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) - в норме. Внутреннее кровотечение может сопровождаться гемолизом вследствие распада гематомы. Кровоизлияние в кишечнике может сопровождаться азотемией.

3 стадия - костномозговая компенсация.

В ответ на кровопотерю повышается концентрация эритропоэтина (ЭПО). В костном мозге спустя 3-5 дн. после кровотечения отмечается гиперплазия эритроидного ростка. уровень ретикулоцитов нарастает, достигая пика (до 15%) на 5-7 дн. Показатели MCV, RDW повышаются. В мазке крови наблюдаются пойкилоцитоз, полихромазия и нормобластоз (до 5:100 лейкоцитов).

После прекращения кровотечения нормализуются через 4-6 недель, Hb - через 6-8 недель. Через две недели снижается уровень ретикулоцитов. Количество лейкоцитов нормализуется на 3-4 день.

Сохранение ретикулоцитоза и гипертромбоцитоза свидетельствует о продолжающемся кровотечении. Сохранение изменений лейкоцитарного ряда может говорить в пользу инфекции или недостаточного купирования кровопотери.

Лечение:

1) Протившоковая терапия.

2) Восстановление ОЦК (при потере незначительного объема крови - капельное введение солевых растворов; при уменьшении ОЦК на 30% и более - к инфузионной терапии добавляют коллоидные растворы).

3) Прекращение кровотечения (в т.ч. устранение причины путем оперативного вмешательства). Назначение сосудосуживающих средств не рекомендуется ввиду компенсаторного коллапса сосудов.

4) Восстановление массы эритроцитов (трансфузия эритроцитарной массы при потере более 20% объема крови).

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ (ЖДА). ЖДА - это полиэтиологичное заболевание, являющееся результатом снижения общего количества железа в организме и характеризующееся прогрессирующим микроцитозом и гипохромией эритроцитов.

Причины развития ЖДА:

- алиментарный дефицит железа как следствие несбалансированного питания;
- повышение потребности в железе и снижение его депонирования (многоплодные или частые беременности, недоношенность, лактация, ускорение темпов роста, занятия спортом);
- хронические кровопотери (носовые кровотечения, диафрагмальная грыжа, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и дивертикулов, метроррагии, почечные кровотечения, идиопатический гемосидероз легких, вскармливание грудных детей смесями на основе коровьего молока или кисломолочными смесями более 400 г/сут);
- снижение абсорбции (синдром мальабсорбции, хронические воспалительные заболевания кишечника, ахлоргидрия, гастрэктомия)

Частота встречаемости. ЖДА необычайно широко распространенное заболевание, регистрируемое у 20% населения планеты. По данным разных исследователей от 83 до 90% всех анемий составляют железодефицитные. У детей первых 2 лет жизни частота сидеропении достигает 73%, и вероятность ее перехода в анемию очень высока. Второй возрастной пик частоты возникновения ЖДА приходится на подростковый период. ЖДА - самая распространенная проблема несбалансированного питания.

Клиническая картина ЖДА состоит из двух ведущих синдромов: анемического и сидеропенического. *Анемический синдром* описан в разделе «Основные синдромы при анемиях».

Для *сидеропенического синдрома* характерны:

1. Дистрофические изменения кожи и ее придатков (выпадение волос, ломкость ногтей, койлонихии; атрофия слизистых оболочек носа, пищевода и желудка, сопровождающаяся нарушением всасывания и диспепсическими расстройствами; гингивит, глоссит, ангулярный стоматит; у детей старшего возраста и взрослых может быть расстройство глотания ввиду сужения гортанной части глотки за счет перерождения эпителиальной ткани хряща).

2. Извращение вкуса и обоняния.

3. Мышечные боли (ввиду дефицита миоглобина).

4. Мышечная гипотония (в том числе мочевого пузыря, сопровождающаяся ночным недержанием мочи, дневными императивными позывами на мочеиспускание, неспособностью удерживать мочу при смехе и кашле).

5. Изменения в нервной системе: замедление темпов выработки условных рефлексов, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, задержка интеллектуального развития, изменения эмоций.

Лабораторные признаки

1) Параметры гематологического анализатора ОТРАЖАЮТ ГИПОХРОМНО-МИКРОЦИТАРНЫЙ ХАРАКТЕР АНЕМИИ С ГЕТЕРОГЕННОЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ. НАИБОЛЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ ПОКАЗАТЕЛЬ АНИЗОЦИТОЗА (RDW), ПОВЫШАЮЩИЙСЯ ДАЖЕ В РАННЕЙ СТАДИИ СИДЕРОПЕНИИ. МИКРОЦИТОЗ, РЕГИСТРИРУЕМЫЙ ПО СНИЖЕНИЮ MCV, - ХАРАКТЕРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА, НО ТЕМПЫ ЕГО РАЗВИТИЯ МЕДЛЕННЕЕ ПО СРАВНЕНИЮ СО СКОРОСТЬЮ СОКРАЩЕНИЯ MCH, ЧТО ПРИВОДИТ К СПЕЦИФИЧНОМУ ДЛЯ ЖДА ПАДЕНИЮ MCHC. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО СТАДИЯМ СИДЕРОПЕНИИ ПРИ РАЗВИТИИ ЖДА ПРЕДСТАВЛЕНА В ТАБЛ. 1.

КОЛИЧЕСТВО RBC В НАЧАЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОВЫШЕНО, ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА И СНИЖЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРИТРОПОЭЗА КОЛИЧЕСТВО RBC И РЕТИКУЛОЦИТОВ ПАДАЕТ И ПОВЫШАЕТСЯ ЛИШЬ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА. УРОВЕНЬ ЛЕЙКОЦИТОВ В НОРМЕ ИЛИ ПОНИЖЕН (В 10% СЛУЧАЕВ), НО МОЖЕТ ПОВЫШАТЬСЯ ПРИ НОВЫХ КРОВОПОТЕРЯХ. КОЛИЧЕСТВО ТРОМБОЦИТОВ В НОРМЕ.

2) Морфологическая ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОЦИТОВ ЧРЕЗВЫЧАЙНО РАЗНООБРАЗНА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ГИПОСИДЕРОЗА. ПОЗДНИЕ СТАДИИ СИДЕРОПЕНИИ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ ТЯЖЕЛЫМ АНИЗО- И ПОЙКИЛОЦИТОЗОМ (ШИЗОЦИТЫ, ОВАЛОЦИТЫ, МИШЕНЕВИДНЫЕ КЛЕТКИ).

3) НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫМ БИОХИМИЧЕСКИМ КРИТЕРИЕМ ЖДА ЯВЛЯЕТСЯ СНИЖЕНИЕ СФ < 30 НГ/МЛ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ ОДНОГО ГОДА, ПОВЫШЕНИЕ ОЖСС > 60 МКМОЛЬ/Л. СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СЖ < 12,5 МКМОЛЬ/Л ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ, НО НЕ ПАТОГНОМОНИЧНЫМ ПРИЗНАКОМ, КАК МЕНЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ И НЕСПЕЦИФИЧНЫЙ. ПОКАЗАТЕЛЬ СЖ НЕСТАБИЛЕН, ТАК КАК СОДЕРЖАНИЕ ЖЕЛЕЗА В СЫВОРОТКЕ ПОДЧИНЯЕТСЯ СУТОЧНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ РИТМАМ И МЕНЯЕТСЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИЕТЫ. НТЖ - РАСЧЕТНЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ, ОТРАЖАЮЩИЙ СТЕПЕНЬ ЗАПОЛНЕНИЯ ЖЕЛЕЗО-ТРАНСПОРТНЫХ ВАКАНСИЙ. ПРИ ПАДЕНИИ ЕГО НИЖЕ 16% ЭФФЕКТИВНЫЙ ЭРИТРОПОЭЗ НЕВОЗМОЖЕН, ЧТО СОПРОВОЖДАЕТСЯ ЭРИТРОЦИТЕ- И РЕТИКУЛОЦИТОПЕНИЕЙ (СМ. СИНДРОМ НЕЭФФЕКТИВНОГО ЭРИТРОПОЭЗА РАЗДЕЛ «ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ АНЕМИЯХ»).

У детей первого года жизни уровень СФ не всегда является информативным для диагностики ЖДА, поскольку в этом возрасте он достаточно высок и темпы его снижения индивидуальны. Для подтверждения диагноза ЖДА в этом возрастном периоде используется ОЖСС и НТЖ. В диагностически трудных случаях (начальные стадии ЖДС, ранний возраст ребенка, сочетанная патология, например, ХПН, железодефицит при талассемии) может быть использован тест определения растворимых рецепторов к трансферрину. Трансферриновые рецепторы

(pTФР), осуществляющие перенос железа сыворотки в цитоплазму клеток, определяются в основном на поверхности эритроидных клеток костного мозга. Повышение pTФР в сыворотке крови является наиболее ранним маркером ЖДС.

4) Морфология клеток костного мозга характеризуется нормобластной гиперплазией с преобладанием поли-хроматофильных или оксифильных нормобластов с уменьшенным объемом цитоплазмы, со снижением процента сидеробластов, снижением гемосидерина в клетках, до полного его отсутствия. Костномозговая пункция не применяется для постановки диагноза в связи с достаточной информативностью морфологических и биохимических показателей.

5) уровень ферритина эритроцитов снижен.

б) Осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) в норме или повышена 0,2-0,3% NaCl. Тест не является значимым для постановки диагноза ЖДА. Обнаружение повышения ОРЭ при обследовании ребенка с любым видом анемии требует исключения железодефицита и талассемии.

Латентный дефицит железа (ЛДЖ) - состояние изолированной сидеропении без снижения уровня НВ, являющееся функциональным расстройством. На этом этапе ЖДС в анализе периферической крови отмечается эритроцитоз. Последовательность морфологических изменений эритроидных клеток при развитии ЖДС, рассмотренная в табл. 1, ЛДЖ включает первые три стадии (за исключением анемической). Снижение содержания СЖ может не отмечаться, но обязательно снижен уровень СФ и повышен уровень ОЖСС. ЛДЖ является стадией, предшествующей ЖДА и часто является случайной находкой при обследовании детей младшего возраста и подростков, особенно девочек, страдающих ювенильными маточными кровотечениями. У детей первых 2 лет жизни нестабильность гомеостаза железа является пограничным состоянием, купирующимся спонтанно и требующим только динамического наблюдения. ЛДЖ у детей старшего возраста и взрослых подлежит диспансерному контролю в течение полугода после диагностики.

В лечении ЖДА применяются препараты железа, Fe (III) гидроксид полимальтозный комплекс или Fe (II) соли железа, расчет которых производится по атомарному (нативному) железу без учета содержания других химических компонентов (например, аскорбиновой кислоты). Терапия ЖДА проводится пероральными препаратами железа, так как по сравнению с парентеральным введением скорость восстановления уровня НВ почти не отличается, количество побочных эффектов резко снижено, не приводит к развитию гемосидероза при неправильной постановке диагноза. Прием препаратов железа рекомендован за 1 час до еды предпочтительно в вечернее время, поскольку процесс абсорбции железа увеличен во второй половине суток. Больного и родителей следует предупредить о возможности темного окрашивания стула и появления транзиторных диспепсических расстройств (тошнота, запоры или

разжиженный стул). В случае длительного сохранения субъективного дискомфорта, следует сменить препарат или, в крайнем случае, снизить дозу. После постановки диагноза ЖДА и оценки степени ее тяжести программа терапии проводится по схеме в табл. 1, где указаны сроки контроля показателей, при нормализации которых рекомендовано снижение дозы препаратов железа. Полная отмена терапии препаратами железа осуществляется при нормализации запасов железа.

В течение первых трех дней выбранный препарат солей железа применяется в половинной дозе (возможная идиосинкразия к препаратам железа). Контрольный анализ периферической крови в период от 7 до 10 дня от начала терапии демонстрирует увеличение количества ретикулоцитов (так называемая ретикулоцитарная реакция). К концу 4 недели НВ увеличивается на 10 г/л, Ht -на 3%. Далее НВ повышается едленнее, в зависимости от тяжести предшествующей анемии. Об излечении от железодефицитной анемии свидетельствует не столько нормализация НВ, сколько коррекция сидеропении, в том числе восполнение запасов железа. Поэтому единственным критерием отмены препаратов железа является нормализация СФ. Если нет возможности лабораторно подтвердить нормализацию показателей обмена железа, следует ориентироваться на сроки приема препаратов, указанные в табл. 2

Таблица 1.

Схема пероральной терапии железодефицитной анемии различной степени тяжести у детей

Декретированные сроки контроля показателей	1 мес от начала терапии	3 мес от начала терапии	4 мес от начала терапии	6 мес от начала терапии
степень тяжести анемии (г/л)	Показатели			
	Железо сыворотки	Ферритин сыворотки	Ферритин сыворотки	Ферритин сыворотки
Легкая (НВ 110-90)	3 мг/кг/сут	-		
Средняя (НВ 90-70)	3-5 мг/кг/сут		3 мг/кг/сут	-
Тяжелая (НВ < 70)	6-8 мг/кг/сут		5-6 мг/кг/сут	3 мг/кг/сут

Грозным осложнением является передозировка препаратов железа: в первые 6-8 часов возникают эпигастральные боли, тошнота, рвота (в том числе кровью), диарея, сонливость, бледность, акроцианоз, в течение 12-24 часов возникают метаболический ацидоз, лейкоцитоз, конвульсии, шок, кома, через 2-4 дня возникают почечные и печеночные некрозы. Для купирования начальных симптомов передозировки применяют рвотные средства, промывание желудка, дают в пищу вещества, связывающие препарат (молоко с яичным белком). В дальнейшем применяется специфическая терапия - дефероксамин (Де-сферал №008987, Novartis Pharma, Швейцария), симптоматическая терапия.

В связи с расширением фармацевтического рынка в распоряжение педиатров поступило много современных препаратов, содержащих соединения железа как в сочетании с другими химическими соединениями, так и без них. Ряд препаратов приведен в табл. 2.

Парентеральное введение препаратов железа (Вено-фер, № 014041 для внутривенных введений, Феррум Лек, № 014059 и Мальтофер, № 011981 для внутримышечных введений) проводят в исключительных случаях: при тяжелой ЖДА, для оказания экстренной помощи, при непереносимости пероральных препаратов железа (даже после многократной замены и снижения дозы), при воспалительных и язвенных поражениях ЖКТ, усугубляющихся после назначения ферротерапии, синдроме нарушенного кишечного всасывания, после обширной резекции тонкой кишки, при

таблица 2.

НЕКОТОРЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты, регистрационный номер	Состав препарата (в одном драже, таблетке, флаконе раствора, в 1 мл каплей или сиропа), мг	Форма выпуска	Содержа- ние элементар- ного железа, мг
Актиферрин	Сульфат железа 113,8, DL-серин 129	Капсулы	34,5
Актиферрин капли	Сульфат железа 47,2, DL-серин 35,6	Капли	9,48
Актиферрин сироп	Сульфат железа 171, DL-серин 129	Сироп	34,5
Актиферрин композитум	Сульфат железа 113,8, DL-серин 129, фолиевая кислота 0,5	Капсулы	34,5
Апофер Ф	темир гидрооксиди, фолат к-си	таблетка, 350 мг	75 мг
Глобирон	темир фуморати,	таблетка,	100 мг

	фолат к-си, цианокобаламин, пиридоксин, натрии докузати	300 мг	
Глобекс	темир фуморати, фолат к-си, цианокобаламин, рух сульфати	капсула, 175 мг	100 мг
Гемофер	Хлорид железа 157	Раствор	44
Гемофер пролонгатум	Сульфат железа 325	Драже	105
Гинотардиферрон	Сульфат железа, мукопротеаза, аскорбин ва фолат к-си	Драже 256,3 мг	80 мг
Конферон	Сульфат железа, натрий диоктил-сулфосукцинат	капсула, 250 мг	50 мг
Мальтофер	Полимальтозный комплекс гидроокиси железа	Капли	50
Мальтофер-Фол	Полимальтозный комплекс гидроокиси железа, фолиевая кислота 0,35	Таблетки	100
Ранферон-12	темир фуморати, фолат ва аскорбин к-си, цианокобаламин, цинк сульфати	капсула, 305 мг	100 мг
Сорбифер Дурулес	Сульфат железа 320, аскорбиновая кислота 60	Таблетки	100
Тардиферон	Сульфат железа 256,3, мукопротеоза 80. Аскорбиновая кислота 30	Таблетки	51
Тотема	Глюконат железа 416, глюконат марганца 1,33, глюконат меди 0,7	Раствор	50
Ферлатум	Железа протеин сукцинилат 800	Раствор	40
Ферретаб комп	Фумарат железа 154, фолиевая кислота 0,5	Капсулы	50
Ферроплекс	Сульфат железа 50, аскорбиновая кислота 30	Драже	10
Ферронал	Глюконат железа 300	Таблетки	30
Ферро-Фольгамма	Железа сульфат 100, фолиевая кислота 5, цианокобаламин 0,1, аскорбиновая кислота 100	Капсулы	37
Феррум-Лек	Полимальтозный комплекс	Сироп	10

	гидроокиси железа		
Феррум-Лек	Полимальтозный комплекс гидроокиси железа	Таблетки	100
Ферронат	Сульфат железа	30 мг/мл	10мг/мл
Хеферол	Фумарат железа 350 мг	Капсула	100
Фенюльс	Сульфат железа, аскорбин к-си, никотинамид, В гурух, витаминлари	капсула 150 мг	45 мг
Ферамид	темир хлориди, никотиниаид	таблетка, 0,02; 0,1; 0,5 г	20; 100; 500 мг
Фенотек	Сульфат железа, аскорбин к-си, рибофлавин, тиамин моногидрати, никотинамид, пиридоксин гидрохлориди, пантотен кислотаси	капсула 150 мг	
Феррамин-Вита	темир аспарагинати, рибофлавин, цианокобаламин, фолат к-си, никотинамид	таблетка	50 мг
Ферро-градумет	Сульфат железа	таблетка 525	75 мг

Общий дефицит железа [мг] = масса тела пациента [кг] x (желаемый НВ - НВ больного) [г/л] x 0,24 + депо железа [мг], где

- желаемый НВ для больных с весом до 35 кг - 130 г/л, депо железа - 15мг/кг,
- желаемый НВ для больных с весом более 35 кг -150 г/л, депо железа - 500 мг,
- 0,24 - коэффициент.

Суточная доза у детей до года составляет около 25 мг, у детей с 1 до 3 лет - от 25 до 40 мг, старше 3 лет - 40-50 мг. Перед началом терапии проводят определение чувствительности пациента к препарату (вводят 20-25 мг железа), иглу вводят глубоко в мышечную ткань.

Осложнения парентерального введения:

- 1) местная реакция (болевые ощущения, флебиты при в/в введении),
- 2) общие реакции (анафилаксия, лихорадка, головные и суставные боли, рвота, сыпь, бронхоспазм).

Трансфузии эритроцитарной массы не рекомендуется применять даже при тяжелых анемиях, поскольку возникают они не одномоментно и больной обычно адаптирован к анемизации. Исключение составляет необходимость быстрой коррекции анемии при экстренных оперативных вмешательствах.

Главными трудностями для лечащего врача являются поиск и устранение соматических проблем, ставших причиной развития ЖДА, так как сохранение основного заболевания может повлечь за собой рецидив ЖДА. Кроме того, необходима коррекция возможных сопутствующих **B12** и фолиево-дефицитных состояний.

Больному ЖДА рекомендуется включение в диету продуктов, богатых железом и витаминами, но следует помнить, что только прием препаратов железа способен восстановить его дефицит.

Вакцинация детей, страдающих ЖДА, производится после повышения уровня НВ до 100 г/л. После нормализации клинико-лабораторных показателей снятие с диспансерного учета осуществляется через 1 год.

Профилактика железодефицита осуществляется еще в антенатальном периоде. Беременные женщины, страдающие анемией, должны быть обследованы для исключения ЖДА. При выявлении ЖДА назначаются препараты железа. Естественное вскармливание, своевременное введение прикорма (в том числе мясного), динамическое наблюдение за гематологическими показателями у детей с ускоренным физическим развитием обеспечивают профилактику и раннюю диагностику ЖДА.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Идиопатический гемосидероз легких (ИГЛ) - заболевание, при котором происходят повторные диффузные кровоизлияния в легкие с кровохарканьем, развитием гипохромной анемии, часто сопровождающейся гемолизом. Впервые подобный синдром был описан J. Anspach в 1939 году.

Это редкая болезнь врожденного характера предположительно аутоиммунного генеза с волнообразным, рецидивирующим течением. Из других предполагаемых этиологических факторов следует назвать контакт с высокой концентрацией инсектицидов и дефицит миелопероксидазы. У некоторых больных ИГЛ предшествовал возникновению системной красной волчанки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и ревматоидного артрита. У нескольких больных ИГЛ описан в ассоциации с целиакией или глютеневой энтеропатией. Не доказанными являются редкие сочетания ИГЛ с почечным амилоидозом, тиреотоксикозом, гипофосфатемической остеомаляцией и ангиосаркомой левого предсердия. Почти все опубликованные случаи ИГЛ были спорадическими. ИГЛ чаще встречается в детском возрасте.

Клиническая картина. Клиническая картина ИГЛ складывается из легочных и гематологических симптомов. Обострение заболевания носит характер приступа: период недомогания с тахикардией и цианозом через 12-24 час. сменяется одышкой, бледностью, рвотой и мучительным кашлем. При длительном стаже заболевания у детей старшего возраста и взрослых кашель сопровождается кровохарканием. При обильном

легочном кровотечении может быть рвота с примесью в рвотных массах проглоченной крови.

Выраженность легочных симптомов зависит от количества излившейся в альвеолы крови. Вместе с кашлем и повышением температуры появляются одышка и цианоз. В легких выслушиваются хрипы. Заболевание нередко принимается за пневмонию, что приводит к назначению неадекватного лечения и ухудшает состояние больного. По мере прогрессирования болезни может развиваться легочная гипертензия с последующим формированием сердечной недостаточности.

На фоне легочных клинических проявлений возникают признаки анемии: бледность, слабость, головокружение, а также иктеричность кожи и склер. Часто отмечается гепатоспленомегалия.

Лабораторная и функциональная диагностика:

1) В исследовании на гематологическом анализаторе обнаруживается микроцитарная и гипохромная анемия, анизоцитоз, возможен лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Вследствие гемолиза в периферической крови увеличивается количество ретикулоцитов. Умеренная эозинофилия встречается у 12% больных.

2) В биохимическом анализе крови может отмечаться повышенный уровень билирубина за счет непрямой фракции, повышение уровня ЛДГ, особенно в период обострения заболевания.

3) Параметры обмена железа характерны для ЖДА. Наиболее важным критерием является снижение СФ $< 30 \text{ Нг/мл}$, повышение ОЖСС $> 60 \text{ мкмоль/л}$, а также снижение СЖ $< 12,5 \text{ мкмоль/л}$ и низкое НТЖ $< 25\%$.

4) Наиболее диагностически значимым является обнаружение в мокроте, трахеальном аспирате или в промывных водах желудка, сидерофагов. Освобождающееся вследствие распада эритроцитов железо поглощается макрофагами, что приводит к образованию гемосидерина.

5) Анализ кала на скрытую кровь может оказаться положительным у детей младшего возраста (проглоченная при кашле мокрота с кровью).

6) Антитела к белку коровьего молока в сыворотке крови обнаруживаются довольно часто. Это исследование необходимо всем пациентам с ИГЛ, поскольку определяет тактику терапии.

7) Прямая проба Кумбса отрицательная.

8) Исследование функции внешнего дыхания демонстрирует в начале заболевания нормальные показатели вентиляции; если заболевание протекает длительно с тяжелыми обострениями, обнаруживаются выраженные рестриктивные нарушения, снижение диффузионной способности легких (уменьшение ЖЕЛ, нарушение диффузии кислорода и способности легких к растяжению). Эти данные коррелируют с тяжестью клинических проявлений.

9) Рентгенография выявляет изменения в легких, которые варьируют в широких пределах: от небольших инфильтратов до массивных тенеобразований, сопровождающихся ателектазами, эмфиземой и

реакцией со стороны лимфатических узлов корней легких. Обычно определяются двусторонние симметричные мелкоочаговые изменения в легких, которые на более поздних этапах развития заболевания могут сливаться в более крупные полициклические очаги. В момент обострения рентгенологические изменения очень выражены. Особенностью рентгенологически выявляемых изменений при ИГЛ является быстрое обратное развитие очагов затемнения. В ряде случаев на рентгенограммах грудной клетки отмечаются рассеянные мелкие тени в обоих легких, что служит причиной ошибочной диагностики милиарного туберкулеза легких или пневмоцистной либо микоплазменной пневмонии. В межприступный период у ребенка с некоторым стажем заболевания формируются характерные «облаковидные» или «сетчатые» диффузные затемнения.

10) Радиоизотопные исследования. При исследованиях с использованием Fe^{59} и Cr^a получены сведения, свидетельствующие о секвестрации эритроцитов в легких.

11) Биопсия костного мозга, печени, селезенки, легких. В полости альвеол обнаруживаются эритроциты, гемосидерин-содержащие макрофаги (сидерофаги), интерстициальный диффузный фиброз, склерозирование мелких сосудов легких. Однако пункционная биопсия легких чревата серьезными осложнениями и поэтому применяется редко. Железо в КМ отсутствует. Сообщалось о гемосидерозе селезенки и печени у некоторых больных.

Дифференциальная диагностика. Если повторные респираторные заболевания протекают всякий раз с анемией, необычной рентгенологической картиной в легких и плохо поддаются противовоспалительной терапии, необходимо обследовать такого больного на наличие ИГЛ. Кроме того, об ИГЛ следует думать при гемолитической анемии, сопровождающейся дефицитом железа. Многие клинические, рентгенологические и гистологические черты ИГЛ схожи с таковыми при синдроме Гудпасчера.

Прогноз заболевания неблагоприятный. Половина детей погибает в первые пять лет от начала заболевания. Непосредственной причиной смерти чаще всего служат острое массивное легочное кровотечение или прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность.

Лечение больных с ИГЛ предполагает назначение кортикостероидных препаратов и симптоматическое лечение. Преднизолон назначается из расчета 1-2 мг/кг/с до достижения клинико-лабораторной ремиссии. В некоторых случаях во время кризов рекомендуется использовать комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сут в сочетании с циклофосфаном в дозе 20 мг/кг. Такая терапия позволяет удлинить сроки ремиссии и избежать хронической легочной недостаточности.

При обнаружении антител к белку коровьего молока в сыворотке крови исключаются из рациона питания коровье молоко и продукты из него.

СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА. Идиопатический гемосидероз легких с гломерулонефритом (синдром Гудпасчера) - патологический процесс, при котором вследствие аутоиммунных нарушений поражаются базальные мембраны альвеол и сосудов почечных клубочков. Это редкое заболевание, аналогичное идиопатическому легочному гемосидерозу, но протекающее с поражением почечных клубочков, ведущим к почечной недостаточности.

Прогрессирующий гломерулонефрит связан с отложением аутоантител на мембране. Антигеном является коллаген а типа IV, а последние 36 аминокислот карбокситерминальной порции домена NC1 α3-цепи являются эпитопом, служащим мишенью для аутоантител. Тот же антиген Гудпасчера был обнаружен в мембранах оснований альвеол легких и плаценты - находка, которая может объяснить клинические черты, присущие синдрому Гудпасчера.

Клиническая картина. Страдают преимущественно молодые мужчины, реже подростки и дети. Болезнь вначале имеет признаки, свойственные ИГЛ: бронхо-легочная патология и гипохромная анемия. Обращают на себя внимание кризы, протекающие с обструктивными или пневмоническими симптомами и сопровождающиеся развитием выраженной анемии. Обычно выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Свойственна гепатоспленомегалия. С течением времени появляются признаки патологии почек в виде пролиферативного или мембранозного гломерулонефрита.

Лабораторные критерии:

1) *гематологический анализатор* - анемия, ретикулоцитоз, нормобластоз, анизоцитоз, повышение СОЭ;

2) в *биохимическом анализе крови* - признаки гемолиза эритроцитов, азотемия;

3) в исследовании *обмена железа* - сидеропения;

4) *патогномоничным диагностическим признаком* является обнаружение *гемосидерина* в отделяемом из бронхов и в моче;

5) в моче - гематурия и протеинурия сочетаются с цилиндрурией; рентгенологически обычно выявляют множество милиарных теней, более обильных в средних зонах («картина бабочки»), но и более крупные очаги кровоизлияния не являются редкостью. Заболевание характеризуется кровоизлияниями в альвеолы с последующим фиброзом и утолщением межальвеолярных перегородок накоплением гемосидерофагов. Легочные изменения заключаются обычно в крупноочаговых кровоизлияниях и последующем развиваются признаки легочного фиброза.

б) *прямая проба Кумбса* - отрицательная;

7) при исследовании биоптатов легких и почек выявляется картина некротизирующего геморрагического альвеолита и быстро

прогрессирующего гломерулонефрит. Поскольку при синдроме Гудпасчера морфологически изменения легких и почечных клубочков могут возникать задолго до выраженных клинических проявления поражения почек, то рекомендовано проводить биопсию почек для раннего распознавания болезни и своевременного начала терапии до тяжелого повреждения почек;

8) в крови определяются антитела к базальной мембране альвеол и почечных клубочков.

Прогноз неблагоприятный. Течение заболевания волнообразное, острый криз сменяется ремиссией, показатели эритроидного ряда нормализуются. Криз возникает спонтанно или на фоне заболевания, чаще ОРВИ. Заболевание быстро прогрессирующее. В отсутствии лечения больные погибают от почечной недостаточности через 3-4 года.

Лечение. Стероидные гормоны в высоких дозах обрывают криз, уменьшая повреждение паренхимы легких. При тяжелой и резкой анемизации возможны трансфузии отмытых эритроцитов. После массивных кровоизлияний используют дефероксамин. В периоде ремиссии требуется поддерживающая терапия, например, циклофосфани или другим цитостатическим иммунодепрессантом. Следует исключить из рациона молоко и молочные продукты. Лечение почечной патологии - такое же, как при гломерулонефрите. Описаны случаи, когда после трансплантации почек тяжесть легочных обострений уменьшалась.

АТРАНСФЕРРИНЕМИЯ. Атрансферринемия - редкое наследственно обусловленное заболевание, связанное со снижением или отсутствием образования трансферрина (ТФ).

Предположительные механизмы формирования синдрома: уменьшение синтеза ТФ или его усиленное разрушение вследствие структурной нестабильности транс-ферриновой молекулы. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Впервые описана в 1961 году Heilmeyer и соавторами, несколько случаев было выявлено в Чехии, у сибсов из Японии и Мексики, два случая из Франции и Самоа. Сниженная вдвое по сравнению с нормой концентрация ТФ при отсутствии анемии была обнаружена у сибсов и родителей в каждой из семей, где были выявлены больные.

Клиническая картина. Кроме анемии, для синдрома характерны незначительная гепатомегалия, гемосидероз лимфоидной системы, особенно вдоль ЖКТ, а также гемосидероз с вовлечением эндокринных органов, сердца. Из 9 известных случаев 4 пациента умерли в течение первых 20 лет жизни. Двое умерли от инфекционных осложнений, один -от сердечной недостаточности, одна пациентка умерла от пневмонии на фоне сахарного диабета.

Лабораторные критерии.

Заподозрить это заболевание позволяют морфологические и биохимические признаки ЖДА, резистентной к терапии препаратами железа. Низкая ОЖСС, отсутствие ТФ (норма 200-400 мг/дл), снижение р глобулина сыворотки при проведении электрофореза белков подтверждают диагноз. В этих случаях измерение ТФ производится с помощью методов радиальной иммунопреципитации или иммуноэлектрофореза. Отсутствие или небольшой диаметр кольца преципитации в ложноположительных случаях говорит о количественном дефиците ТФ, а не о наличии функционально аномального белка.

Дифференциальный диагноз.

Атрансферринемия дифференцируют от других возможных причин гипохромной анемии путем измерения ОЖСС, которая при этом заболевании чрезвычайно низка. Описано сочетание атрансферринемии с нефротическим синдромом, вероятно вследствие потерь ТФ через почки.

Лечение.

Применяется переливание плазмы и очищенного апо-ТФ. К сожалению, повышение концентрации ТФ в плазме длится недолго (не более недели), но популяция эрит-робластов, получивших за это время железо, созревает и циркулирует до 4 мес. Следовательно, достаточно вводить плазму или апо-ТФ с интервалом 2-4 мес.

Анемии при хронических болезнях (АХБ) - вторичные синдромы, сопровождающие длительно текущие инфекционные, системные и онкологические заболевания, являющиеся адаптивными механизмами и характеризующиеся сниженной продукцией эритроцитов и нарушением реутилизации железа. Последняя характеристика является решающей: заболевания, не сопровождающиеся подобными нарушениями в метаболизме железа, не относятся к данной нозологии.

Некоторые авторы включают в понятие АХБ анемию при хронической почечной недостаточности. Действительно, при возникновении нарушений реутилизации железа анемия при хронической почечной недостаточности (ХПН) может рассматриваться как АХБ. Однако особенности этиологии и многофакторный механизм развития анемии при ХПН позволяет выделить ее в отдельную форму, которая будет рассмотрена в разделе «Анемии при хронической почечной недостаточности и в процессе диализного лечения».

Частота встречаемости АХБ при ряде хронических заболеваний может достигать 100%.

Причины:

- 1) инфекции (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легких, бактериальные эндокардиты, бруцеллез и т.д.);
- 2) злокачественные новообразования: солидные опухоли, множественная миелома, лимфомы;
- 3) системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка);

4) хронические заболевания печени, хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).

В патогенезе АХБ лежат четыре основных механизма: 1) нарушения метаболизма железа; 2) супрессия эритропоэза; 3) неадекватная продукция ЭПО; 4) гемолитический процесс. Центральное звено патогенеза АХБ - нарушение механизма реутилизации железа из макрофагов. Общее содержание железа в норме, но его оборот и использование затруднены. Доказана неэффективность терапии препаратами железа, поэтому воздействие на метаболизм железа обосновано лишь в случае выявленного сопутствующего железodefицита. Парентеральный способ введения препаратов железа исключается, т.к. при этом методе происходит накопление железа в макрофагах и затрудняется его поступление в костный мозг.

Угнетение кроветворения обусловлено наличием ингибиторов эритропоэза (средние молекулы, продукты перекисного окисления липидов); присутствием цитокинов (ФНО, ИЛ 1), подавляющих действие ЭПО. У больных онкологическими заболеваниями угнетение кроветворения может быть связано с метастазами в костный мозг опухолевых клеток. Воздействие на цитокины, подавляющее активность макрофагов, не представляется обоснованным, так как нарушается работа адаптивного механизма, снижается активность клеток гранулоцитарного ряда.

Уровень ЭПО находится в линейной обратной зависимости от количества RBC, Hb и Ht. У больных АХБ выработка ЭПО повышена, но темпы его роста не соответствуют усугублению синдрома анемии, что приводит к отсутствию линейной обратной зависимости между выработкой ЭПО и Ht. Кроме того, важно указанное выше ингибиторное действие цитокинов на ЭПО. Эти факты обосновывают применение ЭПО при АХБ.

К гемолизу эритроцитов может приводить образование микротромбов при латентном ДВС-синдроме, вызванном прокоагулянтами макрофагов и опухолевых клеток, повреждение мембраны эритроцитов продуктами перекисного окисления липидов. В результате снижаются деформабильность и продолжительность жизни эритроцитов.

Клиническая картина обусловлена основным заболеванием, анемия не является ведущим симптомом и не определяет самочувствие и состояние пациента.

Лабораторные критерии:

1) *Гематологический анализатор*. Анемия обычно незначительная (Hb > 90 г/л, но может достигать 50 г/л при уремии). Характерен поздний дебют, постепенное развитие в течение 3-4 нед. и отсутствие прогрессирования в дальнейшем. RBC снижено, MCV, MCH, RDW чаще в норме. В редких случаях при тяжелой анемизации может сформироваться гипохромия и микроцитоз, причем сначала уменьшается MCHC, а затем

MCV (в отличие от ЖДА, при которой RDW всегда увеличено, MCV уменьшается до снижения MCHC). У 25% пациентов имеется гипохромная и (или) микроцитарная анемия. Редко отмечается незначительный пойкилоцитоз. Ретикулоцитоз, полихроматофилия, нормобласты отсутствуют (могут встречаться при уремии или тяжелой анемии). Количество тромбоцитов не изменено. В отличие от ЖДА для АХБ характерны увеличение количества лейкоцитов, токсическая зернистость в нейтрофильных гранулоцитах.

2) *Обмен железа.* СЖ, ОЖСС чаще понижены (повышение ОЖСС может свидетельствовать о сопутствующей ЖДА). Повышение СФ является патогномоничным признаком АХБ. Обычно СФ слегка выше нормы (200-700 нг/мл) уровень СФ выше 1000 нг/мл свидетельствует чаще всего о гемохроматозе.

3) *Биохимические признаки* воспалительного процесса (повышение С-РБ, фибриногена, церулоплазмينا, СОЭ) являются признаками отличия АХБ от ЖДА.

4) *Костный мозг* не изменен (за исключением случаев метастазирования злокачественных опухолей). Количество сидеробластов снижено, содержание внеклеточного гемосидерина повышено.

5) *Продолжительность жизни* эритроцитов снижена до 80-90 дней.

6) *Продукция ЭПО* неадекватна степени анемии (уровень ЭПО повышен, но «отстает» от уровня НВ).

Лечение.

Вопрос о необходимости коррекции анемии при хронических заболеваниях решается в каждом индивидуальном случае. Больной с тяжелым хроническим заболеванием обычно соблюдает постельный режим, имея низкую двигательную активность. Тяжесть состояния обусловлена течением основного заболевания, о чем свидетельствует отсутствие корреляции симптомов с уровнем НВ. Нередко анемия носит перманентный характер и является лишь симптомом ведущего заболевания.

Терапевтические мероприятия:

- Лечение основного заболевания.
- При необходимости коррекции анемии патогенетически обосновано применение ЭПО. Назначают рекомбинантный ЭПО в дозе 150-300 МЕ/кг 2-3 раза в неделю. При отсутствии эффекта в течение 4 недель - производится удвоение дозы (максимально 500 МЕ/кг). Применение препаратов рекомбинантного ЭПО снижает потребность в гемотрансфузиях в 3-6 раз.
- В случаях крайней необходимости производятся трансфузии эритромассы. Следует помнить, что введение эритроцитарной массы осложняется рядом проблем. Кроме инфекционных и антигенных воздействий, возникает опасность вторичного гемохроматоза у

политрансфузированных больных. Введение донорских эритроцитов снижает выработку собственного ЭПО больного, что может усугублять зависимость от трансфузий.

- У некоторых больных возможен эффект после назначения витаминов Вг, В₆, В12, фолиевой кислоты.

Анемии при хронической почечной недостаточности и в процессе диализного лечения Клиническая картина анемии при ХПН обусловлена основным заболеванием, при котором анемия не является ведущим синдромом. Почки при развитии нефросклероза, параллельно с потерей других функций, теряют способность к выработке ЭПО. То же касается ренопривного состояния больного. В результате уровень ЭПО в плазме снижается. Основной причиной анемии у больных ХПН является относительный дефицит ЭПО. Анемия при ХПН диагностируется, если после полного лабораторного обследования не выявляется других причин анемии, кроме ХПН, имеется нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин и повышением уровня креатинина крови более 0,2 ммоль/л, а при диабетической нефропатии при СКФ <45 мл/мин.

Таблица 3

Причины возникновения анемии у больных с ХПН

Этиологический признак	Причины анемии
Хроническая почечная недостаточность	Низкий уровень эндогенного ЭПО. Высокая концентрация уремических токсинов (паратиреоидный гормон, спермин, рибонуклеаза).
Дефицит железа	Кровопотери при гемодиализе, суммарно превышающие 10 мл/сутки. Терапия ЭПО или дефероксамином в условиях отрицательного баланса железа.
Интоксикация алюминием	Диализат с содержанием алюминия более 10 мкг/л. Прием алюминий-содержащих антацидных препаратов, употребление в пищу цитрусовых.
Гемолиз эритроцитов	Укорочение T_{u2} жизни эритроцитов. Травматизация эритроцитов во время гемодиализа. Воздействие диализата (перегрев, гипоосмолярность, уремические токсины). Воздействие на кровь стерилизующих растворов после недостаточной промывки (аппарата «искусственная почка» после химической дезинфекции гидравлического контура, после повторного использования диализаторов). Злокачественная гипертензия. Гипофосфатемия. Спленомегалия.
Дефицит фолие-вой кислоты, витамина	Низкое содержание в диете. Удаление во время диализа. Гемолиз эритроцитов. Прием цитостатических препаратов,

В ₂ и других витаминов	хинолиновых и противосудорожных препаратов.
Гипо- и аплазия костного мозга	Интоксикация алюминием, солями тяжелых металлов. Гемосидероз (массивные гемотрансфузии).

Частота встречаемости анемии. По мере прогрессирования ХПН частота выявления анемии возрастает. В консервативную стадию ХПН анемию обнаруживают в 60-80% случаев, в терминальную стадию ХПН (тХПН) - почти в 100%. Причины возникновения анемии у больных ХПН представлены в табл. 3.

Можно выделить четыре звена патогенеза анемии при ХПН:

- Кровопотери.
- Уменьшение периода полужизни ($T_{1/2}$) эритроцитов (гемолиз).
- Нарушение эритропоэза в костном мозге.
- Недостаточный ответ костного мозга на анемию.

Кровопотери во время экстракорпоральных процедур, суммарно достигающие 8-12 мл/сутки, играют важную роль в поддержании анемии у диализных больных и возникают: за счёт крови, остающейся в диализаторах, кро-вопроводящих магистралах и фистульных иглах. Также это потери крови при взятии её на анализ. У больных, получающих гемодиализ, необходимо учитывать возможность скрытых кровотечений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обусловленных гастритом и дефектом тромбоцитов, часто присутствующих у этой категории больных. Скрытые кровотечения могут усугубляться во время диализной процедуры на фоне проводимой гепа-ринизации. Назначение препаратов, вызывающих повреждение слизистой желудка (например, аспирин), способно увеличить объём скрытых потерь крови в ЖКТ в 3 раза. Суммарные потери крови у больных, получающих гемодиализ, значительны и могут достигать по различным источникам от 2,2 до 7,8 литров в год.

Уменьшение периода полужизни ($T_{1/2}$) эритроцитов при уремии коррелирует со степенью нарушения функции почек, зависит от ацидоза и присутствия в сыворотке различных токсических веществ, например, фенолов. Основные причины гемолиза во время гемодиализа:

1. Токсическое влияние уремической сыворотки.
2. Склонность эритроцитов крови больного ХПН к гемолизу (образование неполноценных эритроцитов, нестабильность мембраны эритроцита, уменьшение времени жизни эритроцита, посттрансфузионные осложнения).
3. Механическая гемолитическая анемия (механическая травма эритроцитов во время процедуры, ДВС-синдром, гемолитико-уремический синдром).
4. Ятрогенный гемолиз (механический, осмотический, термический, химический - нитраты, медь, хлорамин, формальдегид).

Нарушение эритропоэза в костном мозге у больных с ХПН вызвано дефицитом ЭПО, снижением реутилизации железа эритроидными клетками, неэффективным эритропоэзом нарушением синтеза глобина и извращением синтеза порфиринов, что способствует образованию неполноценных эритроидных клеток, которые разрушаются в костном мозге (внутрикостномозговой гемолиз).

Недостаточный ответ костного мозга на анемию у диализных больных вызван влиянием ингибиторов эритропоэза (спермин и спермидин, интерлейкин-1-альфа, паратиреоидный гормон, IgG - ингибитор), относительным дефицитом железа в результате повторных кровопотерь, алюминиевой интоксикацией, дефицитом витаминов (нарушение всасывания и потери в диализат), фиброзным остеитом с вовлечением костного мозга в результате вторичного гиперпаратиреоза и гиподинамии.

К ингибиторам эритропоэза также относят креатинин, метилгуанидин, простагландины, полиамины, рибонук-леазу, средние молекулы, пептиды, паратгормон, ингибитор, секретируемый моноцитами, и многие другие соединения. Сравнительно недавно в список ингибиторов эритропоэза была добавлена фуранкарбоксилловая кислота, которая накапливается в сыворотке больных с нарушением функции почек и вызывает ингибирование митохонд-риального дыхания.

Лабораторные критерии: анемия при ХПН носит нормохромный и нормоцитарный характер и сопровождается низким числом ретикулоцитов. уровень СФ, характеризующий запасы железа в организме, и коэффициент НТЖ, показывающий расход железа на эритропоэз, соответствуют АХБ.

В процессе диагностики и лечения необходимо контролировать следующие показатели: С-РБ, уровень В12 в плазме, содержание фолатов в эритроцитах, алюминий сыворотки крови, тесты на гемолиз (гаптоглобин, ЛДГ, билирубин, проба Кумбса), электрофорез/иммуноблоттинг белков сыворотки крови и/или мочи (при наличии протеинурии), выявление скрытого кишечного кровотечения.

Лечение. Анемия, проявляющаяся в додиализную стадию ХПН, обычно достаточно легко поддается коррекции, чего нельзя сказать об анемии при тХПН. Анемия при тХПН у детей обычно протекает более тяжело, чем у взрослых,

Уменьшение периода полужизни ($T_{1/2}$) эритроцитов при уремии коррелирует со степенью нарушения функции почек, зависит от ацидоза и присутствия в сыворотке различных токсических веществ, например, фенолов.

Основные причины гемолиза во время гемодиализа:

1. Токсическое влияние уремической сыворотки.
2. Склонность эритроцитов крови больного ХПН к гемолизу (образование неполноценных эритроцитов, нестабильность мембраны)

эритроцита, уменьшение времени жизни эритроцита, посттрансфузионные осложнения).

3. Механическая гемолитическая анемия (механическая травма эритроцитов во время процедуры, ДВС-синдром, гемолитико-уремический синдром).

4. Ятрогенный гемолиз (механический, осмотический, термический, химический - нитраты, медь, хлорамин, формальдегид).

Нарушение эритропоэза в костном мозге у больных с тХПН вызвано дефицитом ЭПО, снижением реутилизации железа эритроидными клетками, неэффективным эритропоэзом - нарушением синтеза глобина и извращением синтеза порфиринов, что способствует образованию неполноценных эритроидных клеток, которые разрушаются в костном мозге (внутрикостномозговой гемолиз).

Недостаточный ответ костного мозга на анемию у диализных больных вызван влиянием ингибиторов эритропоэза (спермин и спермидин, интерлейкин-1-альфа, паратиреоидный гормон, IgG - ингибитор), относительным дефицитом железа в результате повторных кровопотерь, алюминиевой интоксикацией, дефицитом витаминов (нарушение всасывания и потери в диализат), фиброзным остеитом с вовлечением костного мозга в результате вторичного гиперпаратиреоза и гиподинамии.

Лабораторные критерии: анемия при ХПН носит нормохромный и нормоцитарный характер и сопровождается низким числом ретикулоцитов. уровень СФ, характеризующий запасы железа в организме, и коэффициент НТЖ, показывающий расход железа на эритропоэз, соответствуют АХБ. В процессе диагностики и лечения необходимо контролировать следующие показатели: С-РБ, уровень В12 в плазме, содержание фолатов в эритроцитах, алюминий сыворотки крови, тесты на гемолиз (гаптоглобин, ЛДГ, билирубин, проба Кумбса), электрофорез/иммуноблоттинг белков сыворотки крови и/или мочи (при наличии протеинурии), выявление скрытого кишечного кровотечения.

Таблица 4

Тактика терапии анемии у больных тХПН, получающих лечение гемодиализом

Этиологический признак	Способ коррекции анемии
Хроническая почечная недостаточность	Лечение основного заболевания, профилактика обострений, коррекция гипертензии. Назначение малобелковой диеты и энтеро-сорбентов для стабилизации течения ХПН. Своевременное начало диализной терапии. Проведение адекватного диализа.
Дефицит железа	Адекватная гепаринизация, своевременная ликвидация кровопотерь, тщательный гемостаз. Исключение приема аспирина, для профилактики эрозий ЖКТ, назначение антацидов при лечении антибиотиками. Контроль и снижение кровопотерь

К ингибиторам эритропоэза также относят креатинин, метилгуанидин, простагландины, полиамины, рибонуклеазу, средние молекулы, пептиды, паратгормон, ингибитор, секретируемый моноцитами, и многие другие соединения. Сравнительно недавно в список ингибиторов эритропоэза была добавлена фуранкарбоксилловая кислота, которая накапливается в сыворотке больных с нарушением функции почек и вызывает ингибирование митохондриального дыхания.

Лечение. Анемия, проявляющаяся в додиализную стадию ХПН, обычно достаточно легко поддается коррекции, чего нельзя сказать об анемии при тХПН. Анемия при тХПН у Детей обычно протекает более тяжело, чем у взрослых, особенно у малеНвких детей, т.к. у них снижена клеточность костного мозга и повышена чувствительность к уменьшению массы циркулирующих эритроцитов. Анемия, сопровождающая ХПН, оказывает сильное влияние на прогноз основного заболевания и выживаемость больных, находящихся на программном гемодиализе. Любая замещающая функцию почек терапия, за исключением успешной трансплантации почки, оставляет больных в состоянии субуремии и не способна нормализовать срок жизни эритроцитов. В то же время адекватное диализное лечение (гемодиализ и перитонеальный диализ) уменьшает содержание «уремических» токсинов в сыворотке, что положительно влияет на эритропоэз. Тактика терапии анемии у больных тХПН, получающих лечение гемодиализом, представлена в табл. 4.

Во время перитонеального диализа происходит под, держание минимальной остаточной функции почек, а из организма могут частично выводиться средне- и высокомолекулярные ингибиторы эритропоэза, которые практически не выводятся во время гемодиализа. Эти факторы, наряду с меНвшим объёмом кровопотерь, отсутствием контакта крови с чужеродной поверхностью мембран диализаторов и их стерилизантами,

объясняют меньшую степень анемии у больных на перитонеальном диализе, чем на гемодиализе.

До появления препаратов ЭПО для лечения нефрогенной анемии широко применяли гемотрансфузии. Современное отношение к гемотрансфузиям при лечении анемии у больных с ХПН у большинства клиницистов отрицательное. Они считают, что гемотрансфузии должны выполняться в исключительных случаях, как правило, по жизненным показаниям:

- при тяжелой анемии вследствие выраженных кровопотерь с гемодинамической нестабильностью, особенно у больных с сердечно-сосудистой патологией;
- при резистентности к ЭПО и хронических кровопотерях;
- при подготовке больного к оперативному лечению или процедуре гемодиализа на фоне выраженной анемии.

Установлено, что воздействие на организм тканевых антител, содержащихся в трансфузируемых лейкоцитах и тромбоцитах, подвергает риску перспективную трансплантацию почек. Наряду с этим устоявшимся и аргументированным мнением относительно места гемотрансфузии в лечении нефрогенной анемии существует и другой, в определённой степени противоположный взгляд. Сторонники этого отношения к гемотрансфузиям считают, что «трансфузия крови пациентам с тяжёлой нефрогенной анемией часто является желательной и даже необходимой». Научного объяснения иммунологическому механизму этого феномена нет.

Наше отношение к гемотрансфузиям при лечении нефрогенной анемии отрицательное, т.к. донорские эритроциты, попав в кровь больного, быстро распадаются (эритродиероз). При этом отмечается рост в крови калия, усугубляется аллосенсибилизация, возрастает риск гемолитических реакций, посттрансфузионной иммуносупрессии, реакции «трансплантат против хозяина». Помимо иммунологических проявлений при переливании донорской крови, по-прежнему высок риск развития гемотрансмиссивных инфекций, особенно вирусных, и прежде всего гепатитов. Опасным осложнением также является посттрансфузионный гемосидероз.

К очевидным недостаткам гемотрансфузии можно отнести:

- подавление выработки эндогенного ЭПО;
- опасность трансфузионных реакций и осложнений;
- перенасыщение железом и опасность гемосидероза, приводящие к тяжелой печёночной, сердечной и эндокринной патологии;
- образование цитотоксических антител, особенно нежелательных при планировании в дальнейшем трансплантации почки (сенсибилизация к антигенам основного комплекса гистосовместимости);
- риск передачи различных инфекций - вирусных (гепатит, цитомегаловирус, ВИЧ) или паразитарных болезней;

- увеличение риска гиперкалиемии;
- кратковременность достигнутого эффекта.

В настоящее время главным и эффективным способом лечения нефрогенной анемии является применение препаратов ЭПО как до диализа, так и при проведении диализного лечения. В России зарегистрированы и применяются следующие внутривенные препараты ЭПО: «Эпрекс» (а) - Швейцария, «Рекормон» (Р) - Германия, «Эпокрин» («Эритростим») (не а) - Россия, «Эпомакс» (со) - Словения.

Показания к назначению ЭПО больным тХПН, получающим диализное лечение:

1. Симптомы анемии в сочетании с непереносимостью физической нагрузки, отставанием в росте, формированием левожелудочковой гипертрофии, снижением эффективности умственной деятельности и качества жизни.
2. Зависимость от гемотрансфузии.
3. Ht < 30-33% или Hb < 100-110 г/л.

Основные принципы назначения ЭПО больным с ХПН:

1. Определение запасов железа.
2. Достижение избыточного уровня железа в организме перед началом лечения ЭПО (СФ > 100 мкг/л и НТЖ > 20%).
3. Контроль гипертензии, идеально - диастолическое давление ниже 90 мм рт.ст.
4. Низкая начальная дозировка ЭПО при Ht > 20%: 20-60 МЕ/кг (по 1000-2000 МЕ/доза 3 раза в неделю подкожно).
5. Постепенное увеличение дозы ЭПО через каждые 1-4 недели на 20-45 МЕ/кг (до максимальной дозы по 250 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно).

Правила подбора дозы ЭПО для лечения анемии у пациентов на диализной стадии ХПН изложены на рис. 1.

Клинический контроль при лечении ЭПО.

Контролю подлежат: общее состояние больных, АД и масса тела больных, режим диализа (диализное время, прибавка в весе, КТ/V), солевой и питьевой режим, суточное ***Мониторинг концентрации Hb во время лечения препаратами ЭПО.***

Уровень Hb необходимо определять каждые 1-2 недели после начала лечения ЭПО и после каждого последующего изменения дозы препарата до стабилизации уровня Hb и дозы ЭПО. В дальнейшем, при отсутствии сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на концентрацию Hb, уровень Hb следует контролировать каждые 4-6 недель как у больных на гемодиализе, так и у больных, получающих амбулаторный перитонеальный диализ. У больных в додиализной стадии ХПН уровень Hb можно определять реже.

Возможные причины резистентности к лечению ЭПО:

1. Низкая терапевтическая доза ЭПО.
2. Непродолжительное время лечения.
3. Дефицит железа (относительный и абсолютный).
4. Неадекватный диализ (недостаточная доза диализа).
5. Кровопотери, в том числе скрытые.
6. Инфекционные и воспалительные процессы (инфекция доступа, хирургическое воспаление, туберкулез, системная красная волчанка, хроническое отторжение трансплантата, СПИД и др.).
7. Гемолиз.
8. Алюминиевая интоксикация.
9. Вторичный гиперпаратиреоз и фиброзный остеит.
10. Гемоглобинопатии (талассемии, серповидноклеточная анемия).
11. Дефицит витаминов (С, В₆, В₁₂, фолатов).
12. Дефицит L - карнитина.
13. Уремические токсины и ИЛ-1.
14. Лекарства (ингибиторы АПФ).
15. Онкологические, гематологические и злокачественные заболевания (солидные опухоли, миелома, миелофиброз, талассемия).
16. Недостаточное питание.
17. Прием ряда лекарственных препаратов (например, высокие дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов ангиотензиновых рецепторов).
18. Индивидуальная непереносимость препаратов ЭПО.

Риск и частота осложнений терапии ЭПО:

1. Гипертония (30-35%).
2. Относительный дефицит железа, связанный с:
 - резистентностью к ЭПО-терапии;
 - усугублением интоксикации алюминием.
3. Гриппоподобный (flu-like) синдром.
4. Гипервискозный синдром (может сопровождаться снижением эффективности диализа и острой энцефалопатией).
5. Гиперкалиемиа.
6. Тромботические осложнения, связанные с:
 - недостаточной дозой гепарина;
 - тромбированием диализатора и кровопроводящих магистралей;
 - тромбозами сердечно-сосудистой системы больного.
7. Гиперфосфатемия.
8. Болезненность подкожных инъекций.
9. Наиболее часто встречаются первые четыре вида осложнений.

Профилактика осложнений терапии ЭПО у детей с ХПН:

1. Подкожный или интраперитонеальный способ введения препарата.

2. Использование низких начальных доз ЭПО (20 МЕ/кг массы больного).
3. Постепенное повышение величины Ht (0,5-1% в неделю).
4. Профилактика и лечение дефицита железа.
5. Своевременная и адекватная гипотензивная терапия.
6. Адекватная антикоагулянтная терапия.
7. Ограничение калия в диете.

Профилактика гипертонии, вызванной применением ЭПО, включает:

1. Адекватную коррекцию АД до начала лечения ЭПО: снижение «сухого» веса, ультрафильтрацию, применение антагонистов кальция, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.
2. Постепенную коррекцию анемии: подкожный способ введения ЭПО, небольшие дозы ЭПО (начинать с 20 МЕ/кг п/к), поддержание скорости прироста Ht не более 0,5% в неделю, обеспечение целевого Ht -30-33%.
3. Применение более низких доз ЭПО за счёт комбинации: с препаратами железа, с кальцитриолом, с андрогенами, с карнитином.
4. Контроль водного и солевого режима.
5. Контроль адекватности и качества гемодиализа.

Оптимизация запасов железа у больных тХПН.

функциональный дефицит железа, т.е. неспособность быстрой доставки железа к пролиферирующим эритробластам, расценивается как состояние, при котором железо высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе эритропоэза, несмотря на адекватные или даже увеличенные общие запасы железа в организме. Существует три основных показателя, с помощью которых можно диагностировать функциональный дефицит железа: СФ, НТЖ и количество гипохромных эритроцитов.

Функциональный дефицит железа проявляется в:

- недостаточно быстром приросте НВ на фоне лечения препаратами ЭПО;
- снижении НТЖ обычно <20%, но возможны существенные вариации;
- увеличении процента гипохромных эритроцитов > 5-10%;
- снижении MCV и MCHC (в тяжелых случаях);
- нормальном или даже повышенном СФ.

Назначение препаратов железа следует проводить после определения его запасов по СФ (табл. 6). СФ рекомендуется определять через 2-3 недели после окончания терапии железом. Необходимо отметить, что неспецифическое повышение СФ может встречаться при воспалении, беременности, заболеваниях печени и других патологиях.

Так как при тХПН всасывание железа в ЖКТ нарушено, то у этой категории больных при терапии ЭПО приходится отдавать предпочтение внутривенному пути введения

8. Наиболее часто встречаются первые четыре вида осложнений.

Профилактика осложнений терапии ЭПО у детей с ХПН:

1. Подкожный или интраперитонеальный способ введения препарата.
2. Использование низких начальных доз ЭПО (20 МЕ/кг массы больного).
3. Постепенное повышение величины Нt (0,5-1% в неделю).
4. Профилактика и лечение дефицита железа.
5. Своевременная и адекватная гипотензивная терапия.
6. Адекватная антикоагулянтная терапия.
7. Ограничение калия в диете.

Назначение препаратов железа следует проводить после определения его запасов по СФ (табл. 6). СФ рекомендуется определять через 2-3 недели после окончания терапии железом. Необходимо отметить, что неспецифическое повышение СФ может встречаться при воспалении, беременности, заболеваниях печени и других патологиях.

Так как при ХПН всасывание железа в ЖКТ нарушено, то у этой категории больных при терапии ЭПО приходится отдавать предпочтение внутривенному пути введения. Если уровень железа в сыворотке крови будет более 800 мкг/л. Больным с показателями, превышающими эти значения, необходимо отменить внутривенное введение железа на срок до трех месяцев, а при появлении тенденции к микроцитозу заново определить параметры обмена железа. При падении СФ до 800 мкг/л и ниже (или НТЖ < 50%) и понижении МСV и МСН внутривенное введение препаратов железа может быть возобновлено в дозе, сниженной на 30-50%.

Если у больных тХПН НТЖ > 50% и/или СФ повышен (> 800 мкг/л), то внутривенное введение препаратов железа не приведет к повышению уровня НВ и не позволит в дальнейшем снизить дозу ЭПО, необходимую для поддержания заданного уровня НВ. После достижения требуемого уровня НВ показатели НТЖ и СФ должны определяться каждые 3-6 мес.

У больных тХПН со стабильным уровнем НВ, НТЖ >20% и СФ >100 мкг/л, которым не проводится лечение ЭПО, показатели обмена железа должны оцениваться каждые 3-6 мес. Снижающийся НВ и уменьшение МСV в повторных анализах являются показаниями для дополнительных исследований.

После пополнения запасов железа в организме и достижения оптимального уровня НВ необходимая поддерживающая доза препарата железа, вводимого больным на гемодиализе внутривенно, может варьировать от 25 до 100 мг в неделю.

Больным с ХПН в до диализной стадии и больным, получающим перитонеальный диализ, можно назначать препараты железа перорально в

виде его солей в суточной дозе для детей 100-200 мг элементарного железа (обычно ежедневная доза в 200 мг элементарного железа делится на три приёма или дается однократно на ночь до еды). У ряда таких больных пероральное назначение препаратов железа не может поддерживать адекватные запасы железа. Препараты железа в этом случае должны назначаться внутривенно, их следует вводить медленно (от 30 минут до 2-х часов) в вены, которые в дальнейшем не будут использоваться для сосудистого доступа на гемодиализе. Для больных с ХПН, получающих поддерживающие дозы препаратов железа внутривенно, пероральное назначение препаратов железа излишне, так как всасывание железа при повышенном или даже нормальном СФ незначительно.

Важную роль в достижении эффективности применения ЭПО, помимо проведения адекватного диализа, устранения потерь крови и т.д., играет «адьювантная терапия» в виде введения достаточного количества железа (предпочтительно внутривенно), применения аскорбиновой кислоты, витамина В12, фолиевой кислоты, витамина Дз.

Внутривенное введение витамина С, в том числе в больших дозах (по 500 мг после каждого гемодиализа), может повысить эффективность терапии ЭПО у больных с перегрузкой железом (СФ крови > 1000 мкг/л).

Есть исследования, показывающие, что применение высоких доз L-карнитина внутривенно (1000-2000 мг после каждого гемодиализа) в течение 6 мес. позволяет снизить дозу ЭПО до 40%.

Применение анаболических стероидов ведёт к улучшению белкового катаболизма, нарастанию мышечной массы, стимуляции эритропоэза, что позволяет компенсировать анемию у 20-30% больных тХПН, но в детской практике из-за своих побочных действий данные препараты не применяются.

СИДЕРОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ (СБА). СБА - это гетерогенная группа анемий, связанных с дефектом ферментных систем клеток эритроидного ряда, недостаточной утилизации железа для синтеза гема. Эти анемии характеризуются высоким содержанием железа в плазме и выраженным тканевым гемосидерозом в сочетании с гипохромией эритроцитов. У больных отмечается снижение активности ферментов, участвующих в синтезе 5-аминолевулиновой кислоты или порфиринов. Ферментативно детерминированный дефект в синтезе гема, приводящий к нарушению утилизации железа, вызывает увеличение количества железа в митохондриях, что приводит к неэффективному эритропоэзу. Отличительной чертой является появление кольцевидных сиде-робластов в популяции ядерных эритроцитов костного мозга. Сиде-робласты представляют собой нормобласты, в митохондриях которых содержится большое количество железа.

На рис. 2 изображены стадии биосинтеза гема и нарушения порфиринового обмена вследствие дефицита некоторых ферментов.

КЛАССИФИКАЦИЯ СБА (The Merck Manual of diagnosis and therapy, 1992)

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ

Связанные с полом;

пиридоксин-зависимые; пиридоксин-независимые.

Аутосомный тип наследования

ПРИБРЕТЕННЫЕ

Острые

Первичные. Вторичные:

- лекарственные (изониазид, хлорамфеникол, азатиоприн);
- токсические (отравления свинцом, алкоголь). *Ассоциированные с:*
- воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, инфекции);
- гематологическими заболеваниями (полицитемия, лейкозы, миелодиспластический синдром);
- новообразованиями (лимфома);
- прочие (уремия, микседема, тиреотоксикоз, порфирия).

Идиопатические.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ СБА ВРОЖДЕННАЯ ФОРМА, СВЯЗАННАЯ С ПОЛОМ

Тип наследования: сцепленное с X-хромосомой. *Ферментативный дефект:* недостаток 8-аминолевулинсинтетазы и копропорфириногенаксидазы.

Продукты накопления: копропорфирин.

Клинические признаки. Заболевание проявляется в раннем возрасте. Болеют мальчики. Размеры печени и селезенки не изменены, но при прогрессировании заболевания увеличиваются за счет вторичного гемохроматоза. Отмечаются признаки гемолитической анемии. Лабораторные признаки:

Гематологический анализатор: анемия средней тяжести, количество ретикулоцитов не увеличено, MCV снижен, RDW значительно повышена (до 35-40%), на гистограмме определяется две популяции эритроцитов (микро- и макроцитарные), ретикулоциты снижены, лейкоциты, тромбоциты обычно в норме. На мазке выявляются мишеневидные эритроциты, базофильная пунктация, полихроматофилия, пойкилоцитоз.

Биохимический анализ крови: билирубинемия, повышение ЛДГ.

В костном мозге в начале заболевания отмечается нормобластная эритроидная гиперплазия, в дальнейшем возможен мегалобластный тип кроветворения. Характерно повышение числа сидеробластов. Патогномоничным признаком является отложение зерен ферритина в митохондриях, что выглядит как кольцевое расположение гранул гемосидерина в 10-40% нормобластов ("кольцевые сидеробласты"). В

костном мозге определяются сидеробласты, в них имеются гранулы, положительно окрашивающиеся в реакции Перлса, они локализируются перинуклеарно в виде незамкнутого кольца.

1) *Исследование мочи.* Повышение уровня 6-аминолевулиновой кислоты мочи (норма 3 мг/л), копропорфиринов мочи (норма 50 мкг/сут).

2) *Снижение содержания витамина B₆* в сыворотке крови. Наиболее точным тестом является определение *in vitro* изменения активности глутамат- и пируват-транс-аминаз эритроцитов при добавлении пиридоксальфосфата.

3) *Экскреция с мочой* метаболитов триптофана после нагрузки триптофаном, экскреции пиридоксина и его метаболитов нарушена.

Лечение. У 50% пациентов отмечается положительная динамика на фоне перорального приема пиридоксина (витамина B₆) в дозе 150-250 мг/сут сроком до 8 недель с регулярным повторением подобных курсов.

Термин "витамин B₆" объединяет группу соединений - пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. Активной формой витамина B₆ является пиридоксальфосфат. Пиридоксальфосфат как кофермент аминолевулинсинтетазы участвует в синтезе 5-аминолевулиновой кислоты. Суточная потребность составляет 0,5-2 мг/сут, которая возрастает при беременности и приеме эстрогенов, повышенном потреблении белков, повторном гемо- и перитонеальном диализе. Метаболиты этанола способствуют разрушению пиридоксина. Многие препараты (изо-ниазид, циклосерин, пеницилламин) выступают как антагонисты пиридоксина.

Если анемия сопровождается сердечно-сосудистыми расстройствами, используют трансфузии эритроцитарной массы, фолиевую кислоту в дозе 3 мг/сут. При развитии вторичного гемосидероза применяют десферал.

ВРОЖДЕННАЯ ФОРМА, РЕЗИСТЕНТНАЯ К ЛЕЧЕНИЮ ПИРИДОКСИНОМ

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Ферментативный дефект обусловлен недостаточностью копропорфириногенаксидазы.

Продукты накопления: повышено содержание свободного копропорфирина, а содержание эритроцитарного протопорфирина снижено.

ПРИБРЕТЕННЫЕ СБА. Возникают под действием веществ, ингибирующих ферментные системы синтеза протопорфирина в результате воздействия токсического или лекарственного агента.

ОТРАВЛЕНИЕ СВИНЦОМ (Т 56.0). Свинец не несет в организме никаких функций. Чувствительность митохондрий к свинцу обуславливает основной биохимический эффект свинца. Сродство свинца к сульфгидрильным группам приводит к изменению четвертичной структуры белка со снижением активности ферментов. Источниками свинца являются выбросы ла-ко-красочного производства, некоторые

красители, используемые для изготовления детских игрушек, пыль старых строений, автомобильные выхлопы.

Ферментативный дефект: снижение активности дегидратазы 8-аминолевулиновой кислоты, копропорфириногенаксидазы, феррохелатазы.

Продукты накопления: 8-аминолевулиновая кислота, копропорфирин, протопорфирин.

Для клинической картины характерны неврологические нарушения (астено-вегетативный, гиперкинетический синдромы, преходящие парезы), рези в животе, свинцовая кайма на деснах, признаки гемолитической анемии.

Лабораторные признаки:

1) В *морфологических исследованиях крови* выявляется нормоцитоз, но может отмечаться склонность к микроцитозу, гипохромия эритроцитов, характерна мишеневидность, позже базофильная пунктация эритроцитов. В тяжелых случаях обнаруживается тромбоцитопения, ретикулоцитоз.

2) *Биохимические признаки:* повышение билирубина, 8-аминолевулиновой кислоты, копропорфирина, уробилиногена и уропорфирина, экскреции ксантуриновой кислоты мочи, уровня свинца мочи (норма 90 мкг/сут). Отмечается гипокалиемия и гиперкальциемия. Позитивный триптофантолерантный тест указывает на дефицит пиридоксина, но он может быть в норме.

3) В *костном мозге* - эритроидная гиперплазия, наличие сидеробластов.

4) Снижение продолжительности жизни эритроцитов, снижение ОРЭ.

Лечение: необходимо исключить контакт с токсическим или лекарственным "виновным" агентом, далее назначаются железосвязывающие препараты. Одним из эффективных лекарственных средств является дефероксамин. Препарат вводится парентерально, длительно. В течение суток рекомендуется введение 1,5-2,5 г. Связывающий эффект дефероксамина потенцируется введением аскорбиновой кислоты. Применяется также Унитиол (Димеркапрол) №002953 в дозе 0,5 г/сут (Международное торговое название Британский антилеwisит (British Anti-Lewisite (BAL))).

АССОЦИИРОВАННЫЕ СБА. ПОРФИРИЯ. Яркими представителями ассоциированных с основным заболеванием сидеробластных анемий являются некоторые формы порфирии (E 80.0).

ВРОЖДЕННАЯ ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ПОРФИРИЯ (БОЛЕЗНЬ ГЮНТЕРА) Тип наследования: аутосомно-рецессивный. *ферментативный дефект:* снижение активности уропорфириногенаксидазы.

Продукты накопления: уро и копропорфирин типа I.

Клинические признаки: ультрафиолетовая флюоресценция мочи, костей, зубов; моча розовой окраски (за счет окисления порфиринов),

фотодерматоз, локализующийся на открытых участках кожи (лицо, лоб, ушные раковины, тыльная поверхность кистей), пигментация, пузырьные элементы, повышенная ранимость, гипертрихозом. Цвет пигментированной кожи варьирует от грязно-серого (чаще у больных, страдающих также значительной патологией печени) до красновато-коричневого или бронзового. Пигментация в редких случаях может быть единственным симптомом заболевания. Фотосенсибилизированные реакции являются результатом абсорбции излучения определенной длины волны молекулами-хромофорами. Характерны эритродонтия, а также сидеробластная анемия с признаками гемолиза.

Лабораторные признаки:

1) *Гематологический анализатор*: норма- или микроцитарная гипорегенераторная анемия с высокой степенью анизоцитоза.

2) *Биохимические нарушения*: признаки гемолиза, повышение уропорфирина в моче и копропорфирина типа I в кале и эритроцитах, незначительное повышение протопорфирина в кале и эритроцитах.

3) *Флюоресценция* эритроцитов.

Лечение: защита от солнечных лучей, применение активированного угля, гемотрансфузии, трансплантация КМ. Противопоказано назначение эстрогенов, барбитуратов, сульфаниламидов, гризеофульвина и других медикаментозных средств, обладающих порфириногенным действием.

ГЕПАТОЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ПОРФИРИЯ

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Ферментативный дефект: снижение активности уропорфириноген декарбоксилазы.

Продукты накопления: уро- и копропорфирин типа III. Клинические признаки: аналогичны болезни Гюнтера. Лабораторные признаки:

1) *Гематологический анализатор*: норма- или микроцитарная анемия, анизоцитоз.

2) *Биохимические нарушения*: повышение копропорфирина типа III в кале, повышение уропорфирина в моче.

Лечение: применяется посиндромная терапия.

ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ПРОТОПОРФИРИЯ. *Тип наследования*: аутосомно-доминантный.

Первичный дефект: снижение активности феррохелатазы (гемсинтетаза).

Продукты накопления: протопорфирин.

Клинические признаки: фотодерматоз легкой степени, анемия, ЖКБ, нарушение функции печени, неврологической симптоматики нет.

Лабораторные признаки:

1) *Гематологический анализатор*: микроцитарная гипорегенераторная анемия с высокой степенью анизоцитоза.

2) *Биохимические нарушения*: повышение уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, свободного протопорфирина в эритроцитах и протопорфирина в кале.

3) *Флюоресценция эритроцитов*.

Лечение: защита от солнечных лучей (закрытая одежда, применение солнцезащитных кремов с большим фактором защиты), использование бетакаротина, лечение желчнокаменной болезни (ЖКБ), трансплантация печени.

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ СБА. Нередко являются частью миелодиспластического синдрома (МДС). Для МДС, сопровождающегося прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов, характерно злокачественное течение. В этих случаях СБА часто является предшественником острого моноцитарного или миелобластного лейкоза.

Лабораторные признаки

1) В *анализах крови*: анемия глубокая (снижение НВ до 50-70 г/л), нормоцитарная, характерен диморфизм эритроцитов, ретикулоциты снижены. Количество лейкоцитов не изменено, характерны гипогрануляция, пельгеровская аномалия нейтрофилов, моноцитоз. Количество тромбоцитов варьибельно, размеры тромбоцитов увеличены. *Обмен железа*: СЖ, СФ, НТЖ обычно повышены. У некоторых пациентов отмечаются неизменные показатели обмена железа или железodefицит. Перегрузка железом является плохим прогностическим признаком.

2) *Костный мозг*. Обнаруживается 45-95% кольцевых сидеробластов, отложения гранул гемосидерина в митохондриях эритробластов. Наличие мегалобластов в костном мозге выявляется у 20% пациентов и свидетельствует о фолиевом дефиците.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Талассемии - гетерогенная группа генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся нарушением синтеза НВ в результате уменьшения или отсутствия одной или нескольких глобиновых цепей. Тип наследования - аутосомно-кодминантный.

Талассемии относятся к группе анемий с нарушением утилизации внутриклеточного железа для синтеза НВ, сопровождающиеся неэффективным эритропоэзом (ретикулоцитопения при эритроидной гиперплазии костного мозга).

Частота встречаемости. Талассемия наиболее распространена среди населения стран Средиземноморского бассейна, Юго-Восточной Азии, Ближнего и Среднего Востока, государств Закавказья (Азербайджан, Армения, Грузия) и Средней Азии (Таджикистан, Туркмения, Узбекистан).

В Российской Федерации заболевание встречается в популяциях Северного Кавказа, Дагестана, Поволжья, среди татар и башкир. Среди русских частота гена β -талассемии в гетерозиготном состоянии составляет примерно 1%. Альфа-талассемия встречается практически в тех же популяциях, что и β -талассемия. В последние годы заболевание имеет тенденцию к распространению по всей территории России за счет широкой миграции населения и увеличения числа смешанных браков. Распространению гена способствуют этнические факторы и обычаи - родственные браки.

Классификация талассемии.

Клинически различают большую, промежуточную и малую формы талассемии. Большая β -талассемия (анемия Кули) является самой тяжелой формой заболевания, при которой пациент нуждается в регулярной пожизненной заместительной терапии. 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 нуждающейся в коррекции. Клиническая тяжесть заболевания нестабильна и может изменяться с течением заболевания и возрастом больного.

Биохимический уровень (электрофорез гемоглобинов, колоночный метод) определяет недостаточно синтезируемую цепь Нв (а, β , γ , δ , или их сочетание) и количество нормального взрослого НВ А, которое шифруется знаками ⁽⁺⁾ при его наличии, когда синтез нормальных глобиновых цепей только снижен, и ^(°) при его отсутствии, когда эти цепи не синтезируются.

Диагностика на молекулярном уровне осуществляется в зависимости от мутации, ответственной за синтез дефектной глобиновой цепи, а при исследовании ДНК или РНК родителей позволяет определить тип наследования (гомозиготное, гетерозиготное, двойное гетерозиготное (по одной аллели) и компаунд - гетерозиготное (по разным аллелям)). В настоящий момент известно более 200 β -талассемических и более 50 α -талассемических мутаций.

Альфа-талассемии встречаются не реже β -талассемий, но их диагностика сложнее, так как требует молекулярнобиологических исследований. В связи с диагностическими трудностями гетерозиготная α -талассемия в результате деления одного или двух α -цепочечных генов, 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 (результат деления трех из четырех α -цепочечных глобиновых генов).

Молекулярный уровень диагностики мало доступен российскому врачу, в связи с чем установленный диагноз звучит по следующей схеме: $\beta/\alpha \delta/\beta$ -талассемия, большая/промежуточная/малая форма.

Клиническая картина. При большой β -талассемии анемия обычно выявляется в первые месяцы жизни и в дальнейшем прогрессирует. Большинство больных составляют гомозиготы и компаунд-гетерозиготы;

они становятся трансфузионно-зависимыми в течение первого года жизни. Течение заболевания зависит от адекватной терапии. Больные, не получающие лечения, погибают в раннем возрасте. Характерные для талассемии клинические признаки вызваны расширением плацдарма кроветворения, наличием очагов экстрамедуллярного гемопоэза и прогрессирующим гемохроматозом: развивается сплено- и гепатомегалия; пигментация кожи, замедляется физическое и половое развитие, появляются костные изменения (монголоидное лицо, формирование бугров черепа). Заболевание осложняется гиперспленизмом и снижением иммунитета. Нередко возникает перикардит и ранний цирроз печени (особенно при присоединении посттрансфузионного вирусного гепатита). Промежуточная талассемия отличается значительной гетерогенностью и появлением признаков заболевания в возрасте 3-6 лет, а также более благоприятным течением. На первый план выступают признаки анемии с внутриклеточным гемолизом: отмечается желтушный оттенок кожи и склер, гепатолиенальный и анемический синдромы. Как осложнение заболевания часто возникает желчнокаменная болезнь. Внешний вид больного практически не изменен. Следует отметить возможность отрицательной динамики заболевания с переходом его в трансфузионно-зависимую форму.

Малая талассемия характеризуется легким течением на протяжении всей жизни пациента и не имеет клинических признаков. Эти формы встречаются только у гетерозигот.

Лабораторные критерии

1) Гематологический автоматический анализатор. При большой талассемии выявляется снижение МСН до 14-22 пг, MCV 50-70 фл, падение НВ до 20-70 г/л, эритроцитоз до $7 \times 10^{12}/л$ и незначительный ретикулоцитоз (1,2-2%), лейкоцитоз (до $40-60 \times 10^9/л$) за счет ядродержащих эритроидных клеток - нормобластов, воспринимаемых прибором как лимфоциты, псевдотромбоцитоз ($400-700 \times 10^9/л$) за счет значительного количества микро-цитарных эритроцитов, считываемых анализатором как тромбоциты. Приборы, имеющие возможность построения гистограмм распределения, воспроизводят «двугорбый» график объема тромбоцитов. Хотя MCV и МСН обычно снижаются, их соотношение отличается от такового при ЖДА. Гипохромия при талассемии соответствует степени микроцитоза, либо менее выражена, чем уменьшение объема эритроцитов. Поэтому талассемия, в отличие от ЖДА, сопровождается нормальным или слегка пониженным МСНС. RDW при большой талассемии увеличено, характерны анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов, наличие мишеневидных и слезовидных форм. При развитии синдрома гиперспленизма отмечается лейко- и тромбоцитопения.

Промежуточная талассемия сопровождается аналогичными изменениями в характеристиках эритроцитов; НВ обычно колеблется в пределах 90-110 г/л. НВ может быть нормальным и снижаться лишь при инфекционных заболеваниях. Ретикулоцитоз выражен значительно (до 5%), количество RBC и нормобластов может быть больше, чем при большой форме.

Для малой формы характерно увеличение RBC. Hb не изменен или слегка снижен. Параметр RDW чаще не изменен. уровень ретикулоцитов повышен.

2) Повышение *ОПЭ* (min 0,40-0,30% NaCl, max 0,25-0,15% NaCl) характерно для талассемии. При отсутствии ЖДА повышение осмотической резистентности свидетельствует о талассемии, однако в диагностике необходимо использовать исследование электрофореза гемоглобинов.

3) В обмене железа отмечается нормальное или увеличенное содержание СЖ, нормальная или сниженная ОЖСС и повышение НТЖ (может достигать 100 и более процентов), характерно увеличение уровня СФ. Эти изменения возникают не только на фоне трансфузий, но и ввиду повышенного всасывания железа в желудочнокишечном тракте. Больные большой или промежуточной формой талассемии, длительно получающие трансфузионную терапию, могут иметь очень высокие цифры СФ (1000-7000 нг/л), которые снижаются при проведении хелаторной терапии. Пациенты с малой формой талассемии не имеют изменений. Содержание СФ у ребенка младше года иногда может быть значительно выше нормы, что связано с накоплением его во внутриутробном периоде.

4) Биохимические тесты при большой талассемии могут быть не изменены. Для больного, имеющего значительный стаж в получении заместительной терапии, характерно повышение уровня билирубина (как прямой, так и непрямой фракции), ЛДГ, возможно повышение уровня аминотрансфераз. При поражении печени может отмечаться снижение продукции альбумина и весьма редко трансферрина. Для промежуточной талассемии свойственно увеличение уровня билирубина, особенно непрямой фракции, за счет гемолитического процесса, а также повышение прямой фракции билирубина, уровня ЛДГ и щелочной фосфатазы. Малая форма талассемии не имеет биохимических изменений.

5) Изменение спектра гемоглобинов является патогномичным признаком талассемии, позволяющим поставить диагноз, а также косвенно судить о гомо- или гетерозиготном наследовании. Чаще проводится электрофорез в различных средах (щелочной и кислой). При наличии оборудования для высокожидкостной хроматографии проводится определение качественного состава на колонках. Для α -талассемии характерно повышение уровня Hb F (норма 1 % при электрофорезе, 2% по методу Бетке), повышение (особенно у гетерозигот) Hb A₂ (норма 2-3,5%), понижение уровня взрослого Hb A (норма 96,5-98%). При большой β -талассемии содержание Hb F почти всегда повышено и может достигать 100%. уровень Hb A₂ у гомозигот чаще не превышает 4%. При *промежуточной* талассемии картина электрофореза гемоглобинов либо не отличается от большой, либо отмечается лишь повышение Hb A₂ (до 6%). Изменения количественного состава гемоглобинов на электрофоретическом исследовании при малой и минимальной талассемии может быть единственным признаком заболевания. Однако встречаются и «биохимически немые» формы β -талассемии, т.е. без

характерного повышения фракций Hb A₂ и Hb F. В таких случаях диагноз устанавливается с помощью молекулярных методов.

Снижение Hb A₂ менее 2% позволяет заподозрить β -талассемию. Изолированное повышение Hb F при наличии соответствующей клинической картины вызывает подозрение на β -талассемию. Электрофорез при α -талассемии может быть непоказательным, поэтому диагностика этого заболевания затруднена. Подозрение на α -талассемию возникает при клинических и лабораторных признаках талассемии и отсутствии изменений на электрофорезе гемоглобинов.

Количество Hb A₂ остается стабильным в течение всей жизни, поэтому изменение этого параметра даже в раннем возрасте является показательным. Напротив, Hb F достоверно определяется после годовалого возраста, т.к. фетальный гемоглобин у новорожденного снижается индивидуальными темпами к 7-12 мес. Следует помнить, что изолированное повышение Hb F еще не свидетельствует о талассемии, т.к. является неспецифичным и повышается при ряде других состояний (анемия Фанкони, хронический миелолейкоз, наследственное персистенция фетального Hb).

Следует помнить, что при сочетании талассемии с дефицитом железа результаты исследования электрофореза гемоглобинов могут оказаться нормальными. При лабораторном подтверждении ЖДА необходимо провести коррекцию железодефицита и повторить общий анализ крови. При несоответствии выраженности микроцитоза незначительной степени падения Hb, большом значении RDW, уменьшении MCHC предполагают диагноз талассемии, что требует повторного исследования электрофореза гемоглобинов.

б) Десфераловый тест (введение 500 мг десферала в/м, определение железа в суточной моче) при вторичном гемохроматозе выявляет усиление выведения железа с мочой (норма 0,65 мг/сут).

Дифференциально-диагностические признаки большой и промежуточной талассемии указаны в табл. 5.

таблица. 5.

Критерии дифференциальной диагностики большой и промежуточной талассемии

Признаки	Большая	Промежуточная
Клинические: • начало трансфузий (возраст в годах) • уровень Hb (г/л) • гепатоспленомегалия	<2 <70 Выраженная	>2 80-100 Умеренная
Гематологические: • Hb F (%) • HbA ₂ (%)	>50 <4	10-50 >4
Наследственные: родители	Оба имеют повышенный уровень HbA ₂	Один или оба имеют повышенный уровень HbF, HbA ₂
Молекулярно-биологические:	Тяжелая Нет Нет Нет	Средняя Есть Есть

<ul style="list-style-type: none"> • тип мутации • наличие сс-талассемии • НПФГ • β-талассемия 		Есть
---	--	------

Лечение. Больные малой формой заболевания не требуют терапевтических мероприятий и нуждаются лишь в динамическом наблюдении.

Лечение промежуточной формы, включая Н-гемоглобинопатию, является симптоматическим. Рекомендуются стол № 5 с включением в рацион напитков, содержащих танин: свежесваренный чай, какао, а также орехов, бобовых культур, соевого протеина, препятствующих всасыванию железа. Назначается фолиевая кислота по 1-2 мг в сутки на три недели, каждые три месяца. В целях профилактики ЖКБ проводится желчегонная фитотерапия, тюбажи. При возникновении интеркуррентных заболеваний, проведении операций, сопровождающихся у больных талассемией стойким падением НВ менее 70 г/л, при развитии гепато- спленомегалии, костных изменений, трансфузии проводятся без определенных схем по мере возникновения потребности. Мероприятия по снижению накопленного в организме железа проводятся при повышении уровня СФ до 1500 нг/мл. Интенсивность лечения определяется индивидуально с учетом возраста, степени вторичного гемохроматоза и функционирования органов. Спленэктомия показана при развитии симптомов гиперспленизма, что наблюдается реже, чем при большой талассемии. Перед операцией необходимо проведение УЗИ желчных путей, поскольку при промежуточной талассемии нередко наблюдается калькулезный холецистит, что требует одновременного проведения холецистэктомии в ходе спленэктомии.

Единственным радикальным методом излечения большой β -талассемии является трансплантация костного мозга, которая ограничена высокой стоимостью и поиском HLA совместимого здорового донора. Разрабатываются новые методы лечения талассемии: использование ∞ -азоцитидина, гидроксимочевины и других цитостатических препаратов, а также рекомбинантного ЭПО в целях косвенного воздействия на дисбаланс глобиновых цепей через стимуляцию синтеза Hb F; применение генной инженерии для коррекции дефекта гена. Эти перспективные виды терапии находятся в стадии разработки и испытания, для большинства больных актуальным остаются традиционные методы лечения: регулярные трансфузии, хелаторная терапия и спленэктомия. Кроме того, результаты возможной трансплантации костного мозга прямо зависят от качества предшествующей трансфузионной и хелаторной терапии. Их главная цель - купирование синдрома анемии и предотвращение гемосидероза.

Поддержание НВ на уровне 100 г/л вызвано необходимостью подавления неэффективного эритропоэза, что улучшает физическое развитие и состояние костной системы, снижает всасывание железа, задерживает развитие

- общий клинический анализ крови с подсчетом ретикулоцитов;
- количественное определение уровня Hb F;

- биохимический анализ крови (билирубин, мочеви́на, креатинин, АлАТ, АсАТ, ЛДГ);
- исследование обмена железа;
- маркеры гепатитов В и С;
- УЗИ органов брюшной полости.

Применяется Гидроксимочевина (Гидроксиуреа №012318 Pliva Krakow, Польша; Гидреа №008455, Bristol-Myers Squibb, Италия), назначается в дозе 10-25 мг/кг в сутки ежедневно, но не более 2,5 г в сут. Прием препарата прекращается при подъеме температуры тела или при возникновении инфекционных заболеваний до полного выздоровления. Длительность применения препарата составляет 6 и более мес.

В табл. 11 указан план обследования пациентов, получающих лечение гидроксимочевинной.

Эффективность оценивается по улучшению клинической симптоматики, повышению уровня НВ, снижению потребности в трансфузиях эритроцитарной массы и возрастанию уровня Нв F. Появление ретикулоцитоза > 15% требует увеличения дозы гидроксимочевины на 25%.

Токсичность терапии гидроксимочевинной Снижение уровня лейкоцитов менее $3 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ расценивается как проявление побочного эффекта. Гидроксимочевина отменяется до нормализации этих показателей.

Профилактика

Наиболее эффективным методом борьбы с талассемией является медико-генетическое консультирование, особенно семейных пар, состоящих из двух носителей патологического гена. Важным является предотвращение кровнородственных браков, составляющих группу риска. Последнее достижение в области профилактики наследственных заболеваний метод пренатальной диагностики позволяет с большой долей вероятности прогнозировать потомство до рождения ребенка и своевременно прервать беременность. Он же позволяет найти потенциального донора в семье для больного с показаниями к трансплантации костного мозга. Семейно-генетические обследования родственников при талассемии являются обязательными.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НОСИТЕЛЬСТВОМ НЕСТАБИЛЬНОГО ГЕМОГЛОБИНА

Это заболевание относится к группе наследственных несфероцитарных гемолитических анемий, обусловленных наличием в эритроцитах структурно аномального нестабильного варианта НВ.

В настоящее время известно более 180 вариантов нестабильного НВ, примерно половина из них вызывает клинически значимую гемолитическую анемию.

Большинство проявлений нестабильности НВ связано поражением Р-цепи. По всей видимости, это объясняется наличием 2-х генов для β-цепи и

4-х генов для α -цепи. Имеется несколько сообщений о нестабильности α -цепи. Эта мутация является одной из причин гемолитической болезни новорожденных (HbF Poole), гемолиз проходит к 3-6 месяцам, когда происходит замещение HbF на HbA. Описаны варианты нестабильности β -цепи, но значение их невелико из-за небольшого количества HbA₂.

Тип наследования. Заболевание наследуется по ауто-сомно-доминантному типу и наблюдается у гетерозигот. Примерно 1/3 часть случаев является результатом спонтанных мутаций. Гомозиготное состояние, вероятно, несовместимо с жизнью.

Клиническая картина гемолитической анемии с нестабильным Hb чрезвычайно вариабельна, от грубого внутри костномозгового гемолиза до очень легких форм, и целиком зависит от конкретного варианта аномального Hb. Гемолиз обычно провоцируется инфекцией или приемом оксидантных лекарств, значительно реже гемолиз имеет хроническое течение. В большинстве случаев клинические проявления не выражены. Заболевание презентует обычно как гемолитический криз, в возрасте старше 6 мес, т.е. когда происходит замена Hb F на Hb A.

Кроме симптомов, характерных для всех гемолитических анемий, больные с нестабильным Hb имеют ряд особенностей: 1) анемия может быть гипохромной, что объясняется выпадением нестабильного Hb в осадок; 2) ретикулоцитоз может не соответствовать степени анемии (это встречается в случае, когда нестабильный Hb дополнительно имеет нарушенное сродство к кислороду); 3) больные могут выделять темно-коричневую мочу (цвет мочи объясняется экскрецией дипирролов, образующихся из свободного гема или из телец Гейнца) и 4) иметь цианотичный оттенок кожи, что связано либо с наличием Hb с уменьшенным сродством к кислороду, либо присутствием метгемоглобина, который может образовываться в большом количестве при наличии нестабильного Hb.

Клиническая картина гемолитической анемии с нестабильным Hb может быть модифицирована другими факторами, наиболее значимым из которых является сочетание с талассемическим геном. степень поражения возрастает, когда имеется сочетание β -талассемии с нестабильным вариантом P-цепи или когда $\alpha\alpha$ -талассемия сочетается с нестабильным α -глобиновым вариантом.

Дифференциальный диагноз проводят с другими видами гемолитических анемий, с талассемией, ПНГ, с ди-эритропоэтической анемией.

При оценке пробы на нестабильность Hb следует иметь в виду, что эти тесты могут быть положительными при наличии фетального Hb, при метгемоглобине, при серповидно-клеточной анемии, при HbH α^4 и HbBart (γ^4).

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ. Серповидноклеточная анемия - ауто-сомно-наследуемое заболевание, вызываемое аномальной структурой P-глобина и гомозиготным носительством S-гемоглобина. Может

сочетаться с гемоглобинопатиями С, D, E или талассемией. Встречается у жителей Азербайджана, Грузии, Дагестана, Африки и Ближнего Востока.

Клиническая картина проявляется после 6 месяцев жизни в виде гемолитических кризов (с ознобом и гемо-глобинурией), чрезвычайной болезненности и отечности суставов (ревматоидные кризы). В дальнейшем отмечаются задержка физического развития, образование трофических язв в результате тромбоваскулярных изменений, асептический некроз головок бедренных и плечевых костей, инфаркты легких, печени, селезенки, почек, признаки ишемии миокарда, обнаруживаются пигментные камни в желчном пузыре. Больные имеют характерный внешний вид: длинные тонкие конечности, «башенный» череп, нередко искривление позвоночника, большой живот за счет гепатоспленомегалии. Сосудисто-тромботические кризы обуславливают абдоминальные кризы (за счет тромбозов капилляров брыжейки), церебральные нарушения, кровоизлияния в сетчатку, парестезии. Секвестрационные кризы, связанные с внезапным удалением (селезенкой или Печенью) из общего кровообращения значительного количества RBC. Они протекают с резкой слабостью, уменьшением в периферической крови количества RBC и Hb при отсутствии признаков гемолиза. Реже отмечаются апластические кризы, сопровождающиеся гипоплазией костного мозга, ретикулоцитопенией, выраженной анемией. Часто встречаются инфекционные осложнения (стрептококковая инфекция, сальмонеллез, остеомиелит, туберкулез).

Лабораторная диагностика

1. *Гематологический анализатор*: нормоцитарная анемия со снижением Hb до 50-100 г/л, морфологическая картина эритроцитов полиморфна: ядерные эритроциты, тельца Жолли, сферические клетки, полихромазия, серповидные клетки (если уровень S-Hb более 60%). Ретикулоцитоз до 5-30%. Лейкоциты повышены до $10-30 \times 10^9/\text{л}$ во время криза, формула крови нормальная, или наблюдается сдвиг влево. СОЭ более 20 мм/ч. Тромбоциты повышены до 300-500 тысяч с изменением формы.

Положительная проба на серповидность. Может быть

ложноотрицательной у новорожденных, после трансфузии нормальных

2. эритроцитов, при нагревании пробы, удлинённом отмывании эритроцитов, при бактериальной контаминации.

3. Положительная проба на растворимость (что важно для дифференциации от Hb D и ряда других аномальных гемоглобинов).

4. В биохимическом анализе крови проявления гемолиза.

5. Электрофорез Hb: обнаружение Hb S 80-100% HbA отсутствует.

6. Числовые значения *ОРЭ* снижаются, продолжительность жизни эритроцитов уменьшена.

7. В пунктате *КМ* гиперплазия всех ростков кроветворения (особенно эритроидного).

8. Анализ мочи: часто выявляется гематурия, снижение концентрационной способности почек.

Осложнения основного процесса

- Инфекционные осложнения, вызванные функциональной аспленией (сепсис, менингиты, стафилококковый остеомиелит, микоплазменная пневмония). Основные возбудители: эшерихия коли, менингококк, пневмококк.
- Вазо-окклюзивный криз (инфаркт легких, мозга, кишечника, поражение костей - асептический некроз головки бедра, нефропатия).
- Холестаз и некроз печени - повышение прямого билирубина до 40 мкмоль/л, другие признаки обструктивной желтухи.
- Гипергемолитический криз - провоцирован вирусным или бактериальным заболеванием, падение НВ ниже 50 г/л, несколько дней сохраняется ретикуло-цитоз, повышение активности Г-6-ФДГ.
- Апластический криз - острый саморегулирующийся эпизод аплазии в течение 5-10 дней, ассоциированный с вирусной (особенно парвовирусом В19), бактериальной, микоплазменной инфекцией. Характеризуется снижением Нт, ретикулоцитов, может потребоваться трансфузия эритроцитной массы. Окончание криза манифестируется ретикулоцитозом с угасанием клиники инфекционного заболевания.
- Криз спленической секвестрации может наблюдаться у детей от 5-месячного до 5-летнего возраста ввиду возможного фиброза селезенки. Громадные размеры селезенки ассоциируются с падением Нт и гиповолемическим шоком.
- Мегалобластный криз сопровождается эритропозом с дефицитом фолатов (алиментарный фактор, беременность, алкоголизм).
- Камнеобразование в желчном пузыре у 30% пациентов до 18 лет и у 70% - до 30 лет, а также случаи холецистита и обструктивной желтухи.

Пренатальная диагностика успешна на ранних сроках гестации (7-10 недель) - определение зародышевой ДНК из амниотической жидкости или хориональных ворсин.

Лечение симптоматическое: трансфузии эритроцитной массы (отмытыми эритроцитами), хелаторная терапия, желчегонная терапия. С успехом применяется гидроксимочевина, влияющая на синтез Нв F, препятствуя внутриклеточной полимеризации Нв S (см. протокол применения гидроксимочевины в разделе «Талассемия»).

При отсутствии трансфузионной зависимости длительно применяется фолиевая кислота в дозе 3-8 мг в сут. Проводится вакцинация ввиду функциональной аспленией (менингококк, пневмококк, гемофильная инфекция тип В), профилактическая антибактериальная терапия. По показаниям производится холецистэктомия, трансплантация костного мозга.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СФЕРОЦИТОЗ. НС (болезнь Минковского-Шоффара) - заболевание, относящееся к группе наследственных гемолитических анемий, в основе которого лежит молекулярный дефект или дефицит белков мембраны эритроцитов. Выделяют изолированный парциальный дефицит спектрина, комбинированный дефицит спектрина и анкирина (30-60% случаев), парциальный дефицит белка полосы 3 (15-40% случаев), дефицит белка 4.2 и других менее значимых белков. НС характеризуется анемией и гемолизом различной степени тяжести, наличием микросфероцитов в мазке периферической крови, уменьшением минимальной ОРЭ, клиническим улучшением после спленэктомии.

Тип наследования. Примерно в 70% случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, остальные 30% - это результат аутосомно-рецессивного наследования или спонтанных мутаций.

Распространенность заболевания в Северной Европе составляет примерно 1:5000. Однако эти данные, вероятно, занижены из-за большого количества людей с бессимптомной и легкой формами заболевания. Так, при обследовании здоровых доноров в 1% случаев выявлено снижение ОРЭ. НС также имеется и среди других этнических групп, но распространенность его не изучалась.

Клиническая картина чрезвычайно вариабельна, о бессимптомных форм до тяжелой, угрожающей жизни гемолитической анемии. Чаще диагностируется средне-тяжелая НС.

Кардинальными особенностями типичной формы являются: умеренная анемия, часто проявляющаяся в периоде новорожденности; ахолурическая желтуха; спле-номегалия; аналогичные симптомы часто имеются хотя бы у одного из прямых родственников.

Бессимптомные формы выявляются случайно при обследовании внешне здоровых родителей больных детей или у взрослых пациентов с ЖКБ. В этом случае, как правило, изменен только тест осмотической резистентности, часто - проведенный с инкубацией.

При легкой форме гемолиз можно зарегистрировать только во время инфекции (особенно парвовирусной), беременности, интенсивной физической нагрузки у спортсменов. Вне обострения - все параметры в норме, признаки гемолиза отсутствуют.

Тяжелые формы редки (менее 5%). Больные трансфузионно-зависимы, часто отмечается замедление развития ребенка, костные деформации, при этой форме более характерны апластические кризы; спленэктомия лишь частично корригирует гемолиз. Постановка диагноза затруднена, так как обследованию из-за частых трансфузий подвергаются эритроциты донора (эритроциты больного с тяжелой формой НС живут 3-4 дня). Микросфероциты в мазке периферической крови и уменьшение ОРЭ четко определяются после спленэктомии.

Определенные трудности возникают при постановке Диагноза у новорожденных. Это обусловлено тем, что спленомегалия не выражена,

ретикулоцитоз на первом месте незначителен, тест ОРЭ не изменен, т.к. большое количество фетальных эритроцитов более устойчиво гипотоническому стрессу.

Осложнения основного процесса

1) Гемолитический криз возникает спонтанно или на фоне инфекции. Характеризуется падением НВ и количества RBC различной степени выраженности, значительным нарастанием числа ретикулоцитов, повышением непрямого билирубина и ЛДГ в крови. Во время криза увеличивается размер селезенки.

2) *Апластический криз* - более редкое, но и более серьезное осложнение, провоцируется, как правило, парвовирусной инфекцией (parvovirus B19), иммунитет после которой достаточно длительный, поэтому пациенты имеют редко более одного криза в течение жизни. Parvovirus 19 контагиозен и особенно опасен для плода. Всех больных с апластическим кризом рекомендуется изолировать от беременных женщин. В анализах крови отмечается падение НВ и RBC, может уменьшаться количество лейкоцитов и тромбоцитов, отсутствуют ретикулоцитоз и билирубинемия.

3) *Мегалобластозидный криз* отражает дефицит потребления фолатов и возникает во время беременности или после перенесенного апластического криза. Намного чаще встречается хронический дефицит фолатов. Заподозрить дефицит фолатов можно по нарастанию MCV и его быстрому уменьшению после назначения фолиевой кислоты.

4) *Желчнокаменная болезнь*. У детей до 10 лет камни в желчном пузыре встречаются примерно в 5% случаев, у взрослых к 50 годам процент нарастает до 40-50%, в более старшей возрастной группе до 55-75%. Примерно в 50% случаев ЖКБ камни рентгеноотрицательны, поэтому для диагностики рекомендовано ежегодное ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Вследствие расширения плацдарма кроветворения у детей с тяжелой формой наследственного сфероцитоза могут быть костные нарушения, как при талассемии. У некоторых пациентов появляются язвы на голенях, хронический эритематозный дерматит. Вторичная перегрузка железом может развиваться у длительно трансфузируемых больных или в случае сочетания НС с носительством гена гемохроматоза.

Диагностика. *Тесты, подтверждающие гемолиз* (увеличение уровня билирубина, особенно непрямой фракции, уровня ЛДГ и щелочной фосфатазы, ретикулоцитоз).

1) *Гематологический автоматический анализ*: НВ, RBC и Ht, как правило, снижены и зависят от тяжести заболевания. Число лейкоцитов и тромбоцитов не изменяются. Значение MCV на нижней границы нормы (повышается при недостатке фолатов или при выраженном ретикулоцитозе); MCH в пределах нормы; MCHC обычно повышена и отражает дегидратацию клетки; RDW в отсутствии гемолиза может быть нормальной и значительно увеличиваться при гемолитическом кризе.

2) *Морфология* эритроцитов. Наличие микросфероцитов является основным маркером заболевания. Для диагностики заболевания важен подсчет процентного количества микросфероцитов. При легкой форме, где имеется небольшая потеря поверхности, эритроциты имеют форму дискоцита, только более "жирного". При дефиците белка полосы-3 в мазке крови обнаруживаются шиповидные клетки, которые исчезают после спленэктомии. Клетки с нерегулярным контуром были найдены при тяжелом комбинированном дефиците спектрина и анкири-на. При дефиците протеина 4.2 описывают атипичные формы, сферооциты и стоматоциты. Выраженность сфероцитоза уменьшается при обструктивной желтухе, железодефиците, при сочетании с талассемией. Диаметр эритроцитов снижен в отличие от объема эритроцитов.

4) *Тест ОРЭ* практически всегда снижен (начало гемолиза, т.е. min ОРЭ, 0,46% NaCl и конец, т.е. max ОРЭ, при 0,68% и выше). При бессимптомных и легких формах вне криза тест может быть нормальным, но после суточной инкубации ОРЭ смещается влево. При сопутствующем железодефиците, обструктивной желтухе, в сочетании с талассемией тест ОРЭ может оказаться нормальным.

5) *Электрофорез белков мембраны эритроцитов* в по-лиакриламидном геле в растворе додецил сульфата в сочетании с количественным определением белков позволяют окончательно и достоверно поставить диагноз НС.

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями, при которых в мазке крови обнаруживают сфероциты: с АВО-несовместимостью у новорожденных, с аутоимунной гемолитической анемией; с анемией, вызванной нестабильным Hb-ом, с синдромом дефицита Rh-фактора, при большой селезенке (цирроз печени, миелофиброз), с тромботической микроангиопатической гемолитической анемией, с промежуточным вариантом врожденного овалоцитоза.

Лечение. 1. *Бессимптомные и легкие формы.*

Лечения не требуется, если нет угрозы ЖКБ. Рекомендуется УЗИ для контроля состояния желчных путей.

2. *Типичная форма (среднетяжелая).*

а) *Состояние вне криза*

Как правило, лечения не требуется. Необходимо проводить ежегодное УЗИ желчного пузыря. При необходимости назначается желчегонная терапия. При развитии ЖКБ (обнаружение конкрементов, обструкционная желтуха) рекомендуется спленэктомия и холецистэктомия в возрасте после 5 лет.

При нарастании MCV более 5 фл от первоначального значения MCV назначают фолиевую кислоту 1-3 мг/сут на 2-3 нед.

б) *Гемолитический криз*

Переливание эритроцитарной массы требуется только при значительном падении НВ, при необходимости назначают инфузионную терапию, глюкокортикоиды не показаны.

3. *Тяжелая форма* (НВ < 70 г/л, ретикулоциты > 10%).

- 1.) Переливание эритроцитарной массы по состоянию ребенка, обычно при НВ <70 г/л.
- 2.) Назначение фолиевой кислоты и желчегонной терапии по показаниям.
- 3.) Обязательный контроль за обменом железа; при перегрузке железом (СФ более 1500 нг/мл) - проведение хелаторной терапии (десферал в дозе 25-50 мг/кг/сут п/к за 6-8 час).
4. Спленэктомия при тяжелых формах может иметь частичный успех с точки зрения компенсации НВ, но потребность в трансфузиях отпадает, гемолитические кризы не возобновляются. Если имеется перегрузка железом, курс десферала лучше провести до операции.

Поскольку больные с удаленной селезенкой подвергаются риску инфицирования и тяжелому течению инфекций, перед операцией всем больным показано введение поливалентной пневмококковой вакцины, детям дополнительно рекомендованы пневмококковая, менингококковая вакцина и вакцина *H. influenza*. При невозможности вакцинации после операции всем больным назначают амоксициллин 20 мг/кг/сут за 3 приема и бисептол 8 мг/кг 3 раза в неделю на 1 месяц, далее назначают бициллин-5 в/м 1 раз в месяц в течение 5 лет и больше по показаниям.

Как альтернатива спленэктомии, особенно детям до 5 лет, может быть рекомендована рентгеноэндоваскулярная окклюзия сосудов селезенки, которая значительно устраняет гемолиз и одновременно сохраняет функцию селезенки.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ (НЭ). Как и НС, относится к группе гемолитических анемий, в основе которого лежит дефект белков мембраны эритроцитов, приводящий к ослаблению "горизонтальных связей" в цитоскелете эритроцитов. Общим для этого заболевания является эллиптоидная форма эритроцитов.

На основании морфологических отличий выделяют три основных группы наследственный эллиптоцитоз наследственный эллиптоцитоз: типичный эллиптоцитоз наследственный эллиптоцитоз, сфероцитарный эллиптоцитоз и южноазиатский эллиптоцитоз.

ТИПИЧНЫЙ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ

Основными причинами развития эллиптоцитоз наследственный эллиптоцитоз являются:

- 1) мутации а- и Р-спектрина, ведущие к повреждению связи между двумя димерами,
- 2) мутация 4.1-протеина,
- 3) мутация гликофорина С.

Тип наследования аутосомно-доминантный.

Распространенность в США - 3-5 случая: 10 000 населения. В районах, эндемичных по малярии, распространенность эллиптоцитоз наследственный эллиптоцитоз значительно выше, например, в Африке - у 0,6% населения.

Выделяют следующие формы типичного эллиптоцитоз наследственный эллиптоцитоз:

1) *бессимптомная форма* - встречается наиболее часто, примерно в 85% случаев;

2) *легкая форма* - встречается у 10-20% пациентов, НВ несколько понижен (100-120 г/л);

3) наследственный эллиптоцитоз с транзиторным гемолизом развивается у больных при развитии инфекции, при дефиците витамина В12 и при беременности;

4) наследственный эллиптоцитоз с неонатальным пойкилоцитозом - характеризуется достаточно тяжелой гемолитической анемией на первом году жизни, с выраженным эллиптоцитозом и пойкилоцитозом. Эти симптомы на втором году жизни исчезают, и клиническая картина трансформируется в легкую форму наследственный эллиптоцитоз;

5) наследственный эллиптоцитоз с хроническим гемолизом - встречается примерно у 12% больных; анемия при этом варианте умеренная (НВ до 90 г/л), имеются признаки гемолиза, изменяется тест ОРЭ. Это единственный вариант, при котором снижается ОРЭ;

6) наследственный пиропойкилоцитоз (НПП) - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, протекающее с тяжелой гемолитической анемией, с выраженным микро-пойкилоцитозом, микросфероцитозом, с фрагментами эритроцитов, MCV снижается до 55-74 фл, уменьшается тест ОРЭ, для заболевания характерен тест температурной нестабильности эритроцитов (в норме фрагментация эритроцитов наступает при температуре 49-50°C, а при НПП эритроциты начинают разрушаться при 45-46°C). Заболевание преимущественно распространено среди негров, реже среди арабов, в странах СНГ встречается в основном у жителей Кавказа.

СФЕРОЦИТАРНЫЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ Встречается редко, молекулярный дефект не известен. Диагноз основывается на одновременном присутствии в мазке крови эллипто- и сфероцитов или "жирных" сферо-овалоцитов. Существенным отличием от типичного наследственный эллиптоцитоз является наличие гемолиза, снижение ОРЭ при однообразии и невыраженности морфологических изменений эритроцитов.

ЮЖНОАЗИАТСКИЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ

Широко распространен в Малайзии, Папуа Новой Гвинеи, Индонезии, на Филиппинах. Передается по аутосомно-доминантному типу. В основе заболевания лежит молекулярный дефект белка полосы-3. Характеризуется наличием более 30% овальных эритроцитов с 1 или 2-мя поперечными или одной продольной щелью. Эти эритроциты, прежде всего, устойчивы к внедрению малярийного плазмодия, в отличие от других заболеваний кривая ОРЭ смещена вправо, т.е. клетки более устойчивы к гипотоническому лизису, температурная стабильность более высокая (фрагментация эритроцитов начинается при температуре выше 50°C).

Дифференциальный диагноз. Следует проводить между заболеваниями, которые сопровождаются эллиптоцитозом: ЖДА, талассемия, мегалобластная анемия, миелофиброз, миелофтиз, МДС, дефицит пируваткиназы.

Лечение. В большинстве случаев НЭ протекает доброкачественно, и больные в терапии не нуждаются. В случаях тяжелого течения заболевания лечение аналогично терапии НС.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ЭНЗИМОВ

Это гетерогенная группа наследственных несфероцитарных гемолитических анемий, обусловленных дефицитом эритроцитарных ферментов.

В настоящее время известно более 20 ферментов, дефицит которых способен вызвать гемолиз эритроцитов. Клиническое значение имеет недостаточность трех ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), пируваткиназы (ПК) и глюкозофосфат-изомеразы (ГФИ).

ДЕФИЦИТ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). принимает участие в гексозомонофосфатном пути, при котором вырабатывается НАДФ, требующийся для поддержания глутатиона в восстановленной форме. Глутатион, в свою очередь, является основной защитой эритроцитов от окислительного повреждения. Дефицит Г-6-ФДГ приводит к снижению противooksидантной функции эритроцитов и, как следствие, к гемолизу. Всего известно несколько сотен генетических вариантов Г-6-ФДГ.

Тип наследования. Наследование дефицита Г-6-ФДГ всегда сцеплено с полом, т.е. с X-хромосомой, поэтому преимущественно поражена мужская часть населения. Женщины-гетерозиготы имеют две популяции эритроцитов: нормальные клетки и дефицитные, соотношение между ними варьируемо. Больные женского пола всегда гомозиготны. Часть вариантов возникают спорадически, как правило, они влекут за собой развитие хронической несфероцитарной гемолитической анемии.

Распространенность. Наследственный дефицит Г-6-ФДГ достаточно широко распространен в мире. Примерно 400 миллионов человек несут этот патологический ген. Каждая популяция имеет свои характерные мутации. Среди афро-американцев дефицит Г-6-ФДГ распространен от 6 до 20-30%, среди курдских евреев частота этого гена 0,7%. В России, по результатам проведенных в 70-80 годы популяционно-генетических исследований, установлена следующая частота распространенности заболевания: среди русских - 0,4%, татар - 3,3%, удмуртов - 2,2%, чеченцев - 1,3%, народностей Дагестана - от 5 до 11,3%. Высокая частота заболевания отмечена в закавказских популяциях.

Клиническая картина. Большинство пациентов с дефицитом Г-6-ФДГ не имеют каких-либо клинических признаков. Основным проявлением заболевания является гемолитическая анемия, как правило, эпизодическая, связанная с приемом некоторых лекарств (табл.6) или с инфекцией.

Таблица 6.

Перечень лекарств, индицирующих гемолитических кризы у больных дефицитом Г-6-ФДГ

Лекарства, назначение которых противопоказано		
Ацеталидин, примахин, хинин, хинакрин	Доксирубицин, сульфаниламиды, тубазад, фтивазид, ПАСК	
Нитрофураны, метиленовый синий	Фенилгидразин, налидиксовая кислота	
Лекарства, назначать которые в терапевтической дозе нужно с осторожностью		
Ацетоминофен Хлорохин Фенилбутазон Изониазид Пронестил Антипирин Р-аминобензойная кислота	Фенацетин Колхицин Фенитоин Антозолин L-дофа Дараприм	Аспирин Бенадрил Бенемид Аскорбиновая кислота Менафтон Триметоприм Витамин К

Гемолитический криз при дефиците Г-6-ФДГ развивается спустя несколько часов или дней от начала приема лекарства и носит самоограничительный характер, так как быстро появляющиеся ретикулоциты имеют нормальную ферментативную активность и, следовательно, устойчивы к гемолизу. При тяжелом кризе есть опасность развития острой почечной недостаточности (ОПН). В момент нарастания гемолиза в периферической крови можно обнаружить сфероциты и большое количество телец Гейнца, которые к окончанию гемолиза исчезают. Ретикулоцитоз развивается на 4-6 дни. Сфероциты обычно обнаруживаются в тяжелых случаях. Лейкоциты и тромбоциты остаются без изменений.

У части больных с дефицитом Г-6-ФДГ развивается гемолитический криз в ответ на острое инфекционное заболевание вне зависимости от приема лекарств. Криз длится от нескольких дней до окончания фебрильного периода. Особенно тяжело анемия протекает при пневмонии, вирусных гепатитах, брюшном тифе. Желтуха неинтенсивная, ретикулоцитоза нет. Выздоровление затягивается до окончания инфекционного процесса.

Частным случаем дефицита Г-6-ФДГ является фавизм. Он более типичен для детей, чем для взрослых. Гемолиз обычно развивается спустя несколько часов после приема конских бобов и может привести к смертельному исходу. Чем раньше развивается гемолиз, тем больше риск его тяжелого течения. Кроме таких бобов, гемолиз могут вызвать фасоль, горох, некоторые другие продукты, а также вдыхание нафталиновой пыли.

Известны случаи, когда диабетический кетоацидоз у больных с дефицитом Г-6-ФДГ провоцировал развитие тяжелого гемолиза.

Дефицит Г-6-ФДГ является одной из причин желтухи новорожденных. У небольшой части пациентов имеется хронический гемолиз. Хроническая наследственная не-сфероцитарная гемолитическая анемия встречается достаточно редко. Гемолиз усугубляется приемом лекарств или лихорадкой. При этой форме типично наличие анемии различной степени, гипербилирубинемии, ретикуло-цитоза, спленомегалии.

Хроническая наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия встречается довольно редко. Хронический гемолиз у этой группы пациентов усугубляется повышением температуры тела или приемом лекарств. Для этой формы анемии характерны выраженная желтушность кожи и склер, гепатоспленомегалия.

Диагностика:

1) Тесты, подтверждающие гемолиз.

2) Гематологический автоматический анализ: в кризе снижение Hb, RBC, Ht, эритроцитарные индексы не меняются.

3) Морфология эритроцитов: без существенных изменений, на пике гемолитического криза - обнаружение телец Гейнца, при тяжелом течении находят сфероциты.

4) Скрининговое определение дефицита Г-6-ФДГ методом флюоресцентных пятен (тест может быть нормальным после криза при высоком ретикулоцитозе), далее при необходимости определение активности фермента биохимическим методом (норма 131±13 МЕ/л). Следует учитывать, что формула расчета активности фермента включает показатель количества RBC, и значительный ретикулоцитоз может приводить к «завышению» уровня активности фермента.

Лечение:

1) Состояние вне криза.

В лечении нет необходимости. Рекомендуется избегать приема лекарств, способных спровоцировать гемолиз. При лихорадке любого генеза лучше применять физические методы охлаждения. При хроническом течении гемолиза назначают курсами фолиевую кислоту 1 мг/сут курсами по 3 недели каждые 3 месяца.

2) Гемолитический криз.

Необходимо отменить провоцирующее лекарство. Помнить, что гемолиз носит самоограничительный характер, Hb восстанавливается самостоятельно. Для предупреждения или устранения ОПН показана инфузионная терапия на фоне дегидратации. Переливание эритроцитарной массы требуется в исключительных случаях критического снижения Hb. Следует также иметь в виду, что, чем раньше развивается гемолиз, тем более вероятно его тяжелое течение. При фавизме гемолитический криз носит стремительный и тяжелый характер, поэтому более часто возникает потребность в интенсивных мероприятиях. При анурии ("гемолитическая почка") показан гемодиализ. Глюкокортикоиды и спленэктомия не эффективны.

ДЕФИЦИТ ПИРУВАТКИНАЗЫ (ПК)

Дефицит ПК приводит к развитию хронической несфероцитарной гемолитической анемии. ПК является ключевым ферментом гликолитического пути, одного из основных источников энергии в эритроцитах. Это наиболее частая, хорошо описанная причина гемолиза вследствие дефицита фермента, участвующего в гликолизе.

Пируваткиназа катализирует превращение фосфо-энолпирувата (ФЭП) в пируват и, таким образом, участвует в гликолитической реакции образования АТФ. Фермент аллостерически активируется фруктозо-1,6-дифосфатом (Ф-1,6-Ф) и ингибируется выработанной АТФ. При дефиците пируваткиназы в эритроцитах происходит накопление 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и других продуктов гликолиза. Концентрация АТФ (аденозинтри-фосфата), пирувата и лактата в эритроцитах снижена. Парадоксально то, что концентрация аденозинмонофосфата (АМФ) и аденозиндифосфата (АДФ) в эритроцитах также снижена, в основном, за счет зависимости АТФ от фосфорибозилпирофосфат синтетазы и других ферментов, вовлеченных в синтез адениновых нуклеотидов. Дефицит АТФ также влияет на синтез никотинамид аденин динуклеотида (НАД). Так как уровень гликолиза ограничен доступностью (количеством) НАД, недостаточный синтез НАД вносит свой вклад в дальнейшее уменьшение образования АТФ и провоцирует гемолиз эритроцитов.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. В литературе зарегистрировано более 400 пациентов с дефицитом ПК. Большинство ПК вариантов - сложные гетерози-готы, описаны и гомозиготы, вызванные, в основном, близкородственным браком. К настоящему времени выявлено 62 генных мутаций, в основном мутации затрагивают места присоединения фермента к субстрату. Среди больных преобладают жители Северной Европы.

Клиническая картина. Больные с дефицитом ПК имеют хроническую несфероцитарную гемолитическую анемию, которая значительно варьирует по тяжести, от бессимптомных форм до тяжелых трансфузионно-зависимых. Клиническая картина в целом такая же, как и при любой другой гемолитической анемии. Доминирует гепатоспленомегалия в сочетании с желтушностью кожных покровов. Типично усиление гемолиза при инфекционных заболеваниях.

Диагностика:

1. *Гематологический автоматический анализ:* снижены гемоглобин, эритроциты и гематокрит эритроцитарные индексы не изменены, может быть увеличение MCV, возможно, за счет высокого ретикулоцитоза.
2. *Морфологическое описание* мазка крови: незначительный анизоцитоз, пойкилоцитоз, склонность к макроцитозу, ретикулоцитоз (резко возрастает до 40-70% после спленэктомии), нередко обнаруживаются эхиноциты, количество которых также может возрасти после спленэктомии.
3. *Тест ОРЭ* не изменен.

4. *Тест аутогемолиза* дает различные результаты.
5. *Активность пируваткиназы* эритроцитов снижена до 5-20% от нормальной, повышено в 2-3 раза содержание 2,3-ДФГ и других промежуточных метаболитов гликолиза; за счет повышения содержания 2,3-ДФГ кривая диссоциации кислорода сдвинута вправо (снижено сродство НВ к кислороду).
6. Скрининговый тест базируется на флюоресценции в ультрафиолетовом свете НАДН (к тестируемой крови добавляется фосфоэнолпируват, НАДН и лактат-дегидрогеназа, наносится на фильтровальную бумагу и исследуется в ультрафиолетовом свете. При дефиците пируваткиназы не образуется пируват и не используется НАДН, вследствие этого флюоресценция сохраняется 45-60 мин. В норме флюоресценция исчезает через 15 мин.

Лечение.

В большинстве случаев больные с дефицитом ПК в лечении не нуждаются. При гипербилирубинемии у новорожденных рекомендована фототерапия, при необходимости заменное переливание крови. Больным с тяжелым течением гемолитического процесса, кроме трансфузий эритромассы, показана спленэктомия.

ДЕФИЦИТ ГЛЮКОЗОФОСФАТИЗОМЕРАЗЫ (ГФИ)

Этот эритроцитарный фермент занимает важное место в обмене углеводов, прежде всего в гликолитическом пути Эддена-Мейергофа, а также в глюконеогенезе и пентозо-фосфатном цикле.

Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости. Дефицит ГФИ занимает 3 место среди энзимопатий после дефицита Г-6-ФДГ и ПК. В литературе описано более 40 семей. Частота гетерозиготного носительства в большинстве популяций не изучена, кроме Японии, где она составляет 2,3 случая на 1 000 населения.

Клиническая картина. Больные с дефицитом ГФИ имеют хроническую несфероцитарную гемолитическую анемию, переменную по тяжести, вплоть до водянки плода и тяжелых трансфузионно-зависимых форм. Клиническая картина в целом такая же, как и при других хронических гемолитических анемиях, с усилением гемолиза при инфекционных заболеваниях. Практически у всех больных отмечается гепатоспленомегалия. Типичным, но не постоянным для дефицита ГФИ симптомом является умственная отсталость или нейромышечная симптоматика, рахитоподобный синдром, свидетельствующие о большом значении фермента для функции многих тканей.

Диагностика:

1. *Гематологический автоматический анализ:* снижены RBC, Hb, Ht, эритроцитарные индексы не изменены, может быть увеличение MCV,

возможно, за счет высокого ретикулоцитоза или сопутствующего дефицита фолиевой кислоты.

2. *Морфологическое описание* мазка крови: анизо- и пойкилоцитоз, склонность к макроцитозу, значительный ретикулоцитоз.
3. *Тест осмотической резистентности* не изменен.
4. *Биохимический анализ крови*: признаки гемолиза (повышение общего и прямого билирубина, ЛДГ, ЩФ, АсАТ, АлАТ).
5. *Активность фермента снижена* (норма 25,6-51,5 МЕ/л при биохимическом методе).

Лечение.

Больные, страдающие тяжелой формой заболевания, получают заместительную терапию эритро массой. В возрасте после 5 лет проводится спленэктомия. Необходима профилактика и лечение ЖКБ.

АНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Анемии новорожденных (АН) наблюдаются в первые часы после рождения или появляются в первые недели постнатальной жизни. Различают три группы АН в зависимости от патогенеза: анемии в результате кровопотери, вследствие гемолитического процесса и пониженной продукции эритроцитов. Практически все виды наследственных и приобретенных анемий могут проявляться в этот период жизни. Наиболее часто встречаемыми являются анемии вследствие кровопотери и гемолитическая болезнь новорожденных.

АНЕМИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ КРОВОПОТЕРЬ. Кровопотери, приводящие к анемии, могут происходить пренатально, во время родов или в первые дни постнатальной жизни. Причины многочисленны. Кровопотери могут быть результатом оккультных (скрытых) кровотечений перед рождением, нарушений при родовспомогательной деятельности, неправильного формирования плаценты или сосудов (аберрантный сосуд, плевистое прикрепление, сообщающиеся сосуды в многодольной плаценте). Кровотечения могут возникать вследствие разрыва пуповины при наличии в ней аневризмы, узла, гематомы, при ускоренных родах или затрудненном положении плода. Причинами кровопотерь у новорожденного являются также внутренние кровоизлияния или кровотечения, избыточное взятие проб крови для анализа. Большая часть анемий в раннем периоде жизни является результатом акушерских факторов. Оккультные кровотечения перед рождением могут быть вызваны поступлением крови от плода в материнскую циркуляцию или поступлением крови от одного плода к другому при многоплодной беременности.

КЛАССИФИКАЦИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Оккультные кровотечения перед рождением:

- *Фето-материнские*: травматический амниоцентез, спонтанные, после наружного поворота головки.

- *Фето-фетальные* (от близнеца к близнецу).

Нарушения в акушерской практике и аномалии в формировании плаценты и пуповины:

- *Разрыв нормальной пуповины:* ускоренные роды, затрудненное положение плода.
- *Гематома пуповины или плаценты.*
- *Разрыв аномальной пуповины:* узлы, аневризма.
- *Разрыв аномальных сосудов:* aberrантный сосуд, плевистое прикрепление, сообщающиеся сосуды в многодолевой плаценте.
- *Разрез плаценты во время кесарева сечения.*
- *Предлежание плаценты.*
- *Разрыв плаценты.*

Внутренние кровотечения:

- *Внутричерепные.*
- *Гигантская кефалогематома.*
- *Ретроперитонеальные.*
- *Разрыв печени и/или селезенки.*

Кровотечения перед рождением

Кровотечения от плода к матери (фето-материнские трансфузии)

Примерно в 50% всех беременностей в материнской циркуляции обнаруживают некоторое количество фетальных эритроцитов. В 1% случаев потери крови плода превышают 40 мл. Кровопотери чаще происходят после травматического амниоцентеза или после внешнего поворота головки перед родами.

Клинические проявления зависят от объема и скорости кровотерь. Если кровотечения продолжительные или повторные происходят во время беременности, анемия развивается медленно. Анемия компенсируется у плода гемодинамическими факторами и у новорожденного проявляется только бледностью. НВ снижен с первого дня жизни. Типичны микроцитоз и гипохромия эритроцитов, анизо- и пойкилоцитоз, снижение СЖ и СФ. По сути, это железодефицитная анемия. После острой кровопотери непосредственно перед родами отмечается другая клиническая картина. Новорожденные бледны и вялы. Появляется частое дыхание и признаки циркуляторного шока: слабый пульс, тахикардия, низкое венозное давление крови.

Степень анемии переменна. Обычно НВ при рождении <120 г/л. Некоторые новорожденные с НВ 30-40 г/л рождались живыми и выживали. При острой кровопотере, особенно если развивался гиповолемический шок, НВ не всегда отражает объем кровопотери. При рождении НВ может быть нормальным, но в течение суток НВ быстро падает. Эритроциты нормохромные, преобладают макроциты. Дефицита железа нет. Проба Кумбса отрицательна, величины билирубина низкие на всем протяжении неонатального периода вследствие уменьшения массы эритроцитов.

Фето-фетальные трансфузии. Эта форма наблюдается только у монозиготных близнецов с монохориальной плацентой. Примерно в 70% монозиготных беременностей с близнецами обнаруживается монохориальная плацента, и от 13 до 33% таких беременностей связано с трансфузией крови от близнеца к близнецу. Подобное перераспределение крови может вызвать анемию у донора и полицитемию у реципиента. При значительных трансфузиях различия в концентрациях НВ между близнецами превышает 50 г/л. Эта величина отличается от обычного максимального различия в 33 г/л в пуповинной крови у дизиготных близнецов.

Клиническая картина: у новорожденного-донора развивается анемия в сочетании с застойной кардиопатией в тяжелых случаях. У плеторического близнеца-реципиента НВ повышен, возникает синдром повышенной вязкости, тромботические осложнения, возможен ДВС-синдром и гипербилирубинемия. Трансфузии могут быть острыми или хроническими. Более тяжелая анемия у донора-близнеца наблюдается при хронической трансфузии и сопровождается ретикулоцитозом. Хроническую трансфузию можно предполагать, если разница в массе тела близнецов превышает 20%. Меньший по массе тела новорожденный является донором. Если разница в массе тела близнецов не превышает 20%, может подозреваться острая трансфузия. Почти в 50% таких случаев донором является близнец с большей массой тела, а анемия у него не сопровождается выраженным ретикулоцитозом.

Нарушения в акушерской практике и аномалии в формировании плаценты и пуповины

Нормальная пуповина может разрываться во время ускоренных родов. Пуповина может разрываться и во время нормальных родов, если она слишком коротка или запутана вокруг плода, или когда применяется вытягивание плода щипцами. К кровотечениям предрасполагают сосудистые аномалии, аномалии пуповины в виде пупочной венозной извилистости и артериальной аневризмы. Воспаление пуповины также может привести к разрыву сосудов. Другой причиной постгеморрагических анемий у новорожденных может быть плевистое

Таблица 7. Характеристика острой и хронической кровопотери у новорожденных

Характеристика	Острая кровопотеря	Хроническая кровопотеря
Клиника	Острый дистресс: бледность, вялость, частое дыхание; тахикардия; слабый пульс; отсутствие гепатоспленомегалии	Заметная бледность; иногда могут быть признаки врожденного порока сердца и гепатоспленомегалии
Венозное давление	Низкое	Нормальное или повышенное
Концентрация НВ	Вначале нормальная, затем быстро падает в течение первых 24 часов жизни	Низкая при рождении
Морфология эритроцитов	Нормохромные макроциты	Гипохромные микроциты; анизоцитоз и пойкилоцитоз

СЖ	Нормальное при рождении	Низкое при рождении
Лечение	Инфузионная терапия и трансфузия эритроцитарной массы, позднее - терапия препаратами железа	Терапия препаратами железа; в тяжелых случаях - трансфузии эритроцитарной массы

прикрепление пуповины (прикрепление пуповины к оболочкам на расстоянии 10-15 см и дальше от края детского места). Это наблюдается в 1% всех беременностей и часто встречается у близнецов, а также при беременностях с низко расположенными плацентами. Перинатальная гибель плода при таких обстоятельствах составляет от 58 до 80%. Из рожденных живыми 12% детей имеют анемию. Остальное кровотечение может быть вызвано разрезом плаценты во время кесарева сечения, предлежанием плаценты или разрывом плаценты.

Внутреннее кровотечение. Анемии, которые появляются в первые 24-72 часа после родов и не сопровождаются желтухой, обычно обусловлены внутренними кровотечениями: внутричерепными, ретроперитонеальными, по причине гигантской кефалогематомы или вследствие разрыва печени и/или селезенки.

Травматические роды или вакуумная экстракция плода могут привести к субдуральным или субарахноидальным кровотечениям, кровоизлияниям в субпапоневротическое пространство скальпа. Роды при тазовых предлежаниях плода могут быть связаны с кровоизлияниями в надпочечники, почки, селезенку или ретроперитонеальную область. Внутренние кровоизлияния, в частности при разрыве печени, часто дают картину внезапного шока. Дифференциальный диагноз анемий с кровопотерей у новорожденных представлен в табл. 7.

Во всех ситуациях, связанных с кровотечением в последний третий триместр беременности, с множественными родами, с кесаревым сечением, с любой формой аномалий пуповины или с трудными родами, необходимо определить концентрацию НВ у новорожденного. Даже если первая измеренная величина нормальная, следует сделать повторное определение через 6-12 часов после рождения ребенка.

Принципы лечения постгеморрагических анемий новорожденных не отличаются от лечения детей старшего возраста с этой формой анемии (см. раздел «ЖДА»).

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ (ГБН) - это заболевание фетальной жизни и неонатального периода, вызванное несовместимостью групп крови матери и плода по различным антигенным системам эритроцитов. Изоантитела, образующиеся в организме матери вследствие иммунизации антигенами фетальных эритроцитов, проходят через плаценту и реагируют с эритроцитами плода, вызывая их гемолиз.

Большинство случаев ГБН обусловлено несовместимостью в системе резус (Rh) или в системе АВО. Редкие формы связаны с анти-Е, анти-Кell, анти-Duffy, анти-Ik^a, анти-с, анти-U, анти-Се и др. изоантителами. Тяжелее протекает и чаще возникает ГБН, связанная Rh-конфликтом.

ГБН, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬЮ В СИСТЕМЕ Rh Этиология и патогенез. Среди европейского населения около 85% людей Rh-положительны, 15% - Rh-отрицательны. Эритроцитарные антигены системы Rh являются продуктом комплекса генов, тесно связанных между собой (Dd, Cc, Ee). Термин "Rh положительный" относится к D-антигену. Rh-антиген наследуется по доминантному типу, однако более половины носителей Rh фактора гетерозиготны. У гомозиготного Rh мужчины (CDe/cDE или CDe/CDe) все дети будут носителями антигена. Однако у гетерозиготного отца (CDe/cde или cDE/cde) половина потомков будет Rh-отрицательна (cde/cde). Rh (D) фактор находится только в эритроцитах (в отличие от факторов группы A, которые присутствуют во многих тканях), которые обычно поступают в материнскую циркуляцию во время каждой беременности. Антитела к Rh-антигенам (анти-D) являются результатом сенсибилизации при беременности (для этого достаточно поступления 0,1 мл крови плода в материнскую циркуляцию) или трансфузии эритроцитов. Они могут быть иммуноглобулинами классов M или G.

ГБН развивается только тогда, когда мать Rh (D)-отрицательная сенсибилизируется Rh-положительными фетальными эритроцитами. IgG изоантитела (анти-D), переходя через плаценту в фетальную циркуляцию в достаточном количестве, приводят к преждевременному разрушению, т.е. к гемолизу фетальных Rh -положительных эритроцитов. У женщин, которые раньше не были сенсибилизированы трансфузией Rh-положительной крови, анти-D во время первой беременности не образуются. Однако женщина, перенесшая аборт или гемотрансфузии, может иметь анти-D антитела во время первой полной беременности. Сенсибилизация происходит более часто после кесарева сечения, при преждевременном отделении плаценты.

Повышенная деструкция эритроцитов вызывает увеличение содержания токсичного непрямого билирубина в сыворотке крови и анемию с последующей гипоксией и кардиоваскулярными расстройствами. Эти два фактора определяют тяжесть ГБН. Распад эритроцитов сопровождается повышением СФ, уровня карбон монооксидазы, вследствие эритрофагоцитоза снижается активность ок-сигеназы. Внутрисосудистый гемолиз приводит к накоплению продуктов метаболизма и ацидозу, увеличению количества свободного НВ, метальбумина, уменьшению гаптоглобина. Ответная реакция на гемолиз связана с повышенной продукцией ЭПО, высокие уровни которого обнаруживаются в пупочной крови у новорожденных с Rh-ВН. В результате происходит активация эритропоэза в костном мозге, а также в печени и селезенке.

Распространенность. Частота ГБН составляет 6-7 случаев на 1000 новорожденных. Клиническая картина RhrВН зависит от формы заболевания. RhrВН встречается в виде трех основных форм: отечной, желтушной и анемической. Отечная форма (водянка плода) - сверттяжелая. Ребенок может погибнуть внутриутробно в последние недели беременности, если не использовали внутриматочные трансфузии резус-отрицательной эритроцитарной массы I группы крови. Такая ситуация составляет примерно 10-20% всех случаев. Причиной гибели плода

является сердечная недостаточность с массивными отеками в серозных полостях. Если такие дети рождаются живыми, они обычно погибают в течение нескольких минут после родов. Эти новорожденные бледны, имеют генерализованный отек подкожной клетчатки, асцит, выпот в плевральную полость, кардиомегалию. Плацента также отекает, и ее масса иногда может превышать массу тела ребенка.

80-90% больных RhрВН имеют желтушную форму, которая чаще относится к разряду среднетяжелой резус-болезни, но может протекать и тяжело. Для новорожденных с желтушной формой ГБН характерна бледность кожных покровов и слизистых оболочек при рождении, т.к. билирубин, образующийся плодом, по большей части экскретируется через плаценту и метаболизируется в печени матери. Желтуха появляется в первые 12 часов после родов. Желтую окраску имеют околоплодные воды. Иктеричность усиливается обычно на 2-й день жизни. Увеличены размеры печени и селезенки за счет очагов экстрамедулярного кроветворения и процессов эритрофагоцитоза в селезенке. Для определения тяжести ГБН имеют значение концентрация анти-D антител у плода, уровень непрямого билирубина в пуповинной крови, почасовой его прирост у новорожденного, степень анемизации, а также появление симптомов поражения центральной нервной системы и нарушения функции печени.

Анемическая форма характеризуется относительно легким течением и благоприятным прогнозом. Характерны бледность кожных покровов, иногда транзиторная желтуха, увеличение селезенки. При рождении НВ близок к нормальному. Анемия появляется на 2-меся неделе, реже между 3-й и 8-й неделями жизни.

Осложнения гемолитическая болезнь новорождённых. Печень новорожденного ребенка имеет низкую способность конъюгировать (связывать) билирубин, т.к. фермент, глюкуронилтрансфераза имеет при рождении низкую активность. По этой причине повышенная деструкция эритроцитов быстро приводит к повышению уровней неконъюгированного билирубина в плазме, высокая концентрация которого вызывает повреждение головного мозга, в особенности базальных ганглиев и мозжечка (т.н. "ядерная желтуха"). Ранними клиническими проявлениями этого тяжелого осложнения являются ригидность шеи и втягивание головы; позднее могут появиться спазмы разгибателей, припадки, рвота и крик на высоких тонах ("пронзительный"). уровень билирубина в плазме свыше 20 мг/100 мл (342 мкмоль/л) вызывает серьезные опасения в отношении развития "ядерной желтухи" и требует лечебных мероприятий, направленных на его снижение. У нелеченных новорожденных детей с высокой степенью гипербилирубинемии "ядерная желтуха" развивается в 50% случаев. Это осложнение имеет очень тяжелый прогноз и является главной причиной смерти новорожденных с ГБН. У выживших детей отмечается умственная отсталость, склонность к спазмам и судорогам.

Диагностика резус несовместимий гемолитическая болезнь новорожденных. Пренатальная:

1) Обследование резус-отрицательной беременной (обнаружение анти-D антител в сыворотке крови и нарастание их титра в динамике свидетельствуют о резус-конflikте);

2) Амниоцентез на 18-20 неделе гестации (определение уровня билирубина и Hb F в амниотической жидкости, при ГБН повышены билирубин: 0,8 мг/дл и HbF: 2-7 г/дл);

3) Ультразвуковое обследование плода.

Постнатальная:

1) данные гемограммы новорожденного (анемия - Hb в пуповинной крови падает до 140-130 г/л, при норме у новорожденных от 150 до 197 г/л, полихромазия эритроцитов, нормобластоз до 10 и более на 100 лейкоцитов, высокий процент ретикулоцитов (до 70%), эритроциты имеют нормальные размеры и форму);

2) оценка антиглобулинового теста с эритроцитами ребенка - проба Кумбса прямая резко положительна;

3) анализ биохимических параметров пуповинной крови, при ГБН уровень неконъюгированного билирубина превышает 51 мкмоль/л (норма 1,5-2,0 мг % или 26-34 мкмоль/л), снижается количество белка до 40-50 г/л.

Дифференциальный диагноз ГБН проводится на основании клинических особенностей форм ГБН.

Желтушную форму ГБН необходимо дифференцировать с конъюгационной "физиологической желтухой новорожденных", с наследственными гемолитическими анемиями, с гепатитами вследствие внутриутробных инфекций (вирусный гепатит В, цитомегаловирусная, герметическая, бактериальные инфекции и др.), а также с желтухами при галактоземии, синдроме Криглера-Найяра, Ротера или при внутренних кровотечениях. При наиболее частой физиологической желтухе новорожденных анемии нет, повышение уровня билирубина до 6 мг/дл происходит на 3-й день жизни у здоровых доношенных новорожденных и до 10-12 мг/дл на 5-7-й день у недоношенных новорожденных детей.

Анемическая форма дифференцируется в первую очередь с постгеморрагическими анемиями новорожденных, а также анемиями, вызванными внутриутробными инфекциями, реже парциальной красноклеточной анемией Даймонда-Блекфана, наследственными гемолитическими анемиями.

Отечная форма должна дифференцироваться с диабетической фетопатией, с внутриутробными заболеваниями, сопровождающимися гипопроотеинемией, и некоторыми аномалиями развития.

Лечение резус несовместимий гемолитическая болезнь новорожденных.

Выбор метода лечения зависит от клинической формы и тяжести ГБН. Лечение направлено на выполнение триосновных задач: снижение токсичности и повышении экскреции неконъюгированного билирубина,

снижение интенсивности гемолиза и восстановление функции различных органов и систем.

Виды лечения и профилактика осложнений резус несовместимий гемолитическая болезнь новорожденных

1. Родоразрешение на 37- 38 неделе гестации.
2. Профилактика респираторного дистресс- синдрома.
3. Контролируются: HbF, реакция Кумбса, титр анти-D антител.
4. *Обменная трансфузия новорожденному*, целью которой является уменьшение гипербилирубинемии, удаление эритроцитов, покрытых D-антителами, снижение титра анти-D антител.

Показаниями к проведению обменной трансфузии являются: НВ в пуповинной крови ниже 120 г/л и содержащий билирубин около 4 мг/дл (68,4 мкмоль/л), почасовой прирост билирубина в сыворотке крови свыше 3 мкмоль/л или повышение его за сутки на 85 мкмоль/л (5 мг%).

Для обменной трансфузии *используется O-отрицательная эритромаassa той же группы крови*, что и у новорожденного, и *плазма АВ (IV) группы*. Замещают 150-180 мл/кг компонентов крови в соотношении 3: 1 или 2: 1. Через катетер, введенный в пупочную артерию или вену, удаляется по 10-20 мл крови новорожденного с последующим замещением того же количества D-отрицательной эритромаassa или плазмы. Для компенсации влияния цитрата натрия, вызывающего гипокальциемию, после каждых 100 мл крови внутривенно вводят 1-2 мл глюконо-ата кальция. Используемая для переливания эритромаassa должна быть не более трехдневной давности. Для профилактики инфекционных осложнений после трансфузии проводится антибиотикотерапия в течение 3 дней. Следует также следить за возможными сердечно-легочными осложнениями.

1. Заместительная (не обменная) трансфузия эритромаassa проводится при анемической и отечной форме в дозе 10-20 мл/кг.
2. Внутривенное введение очищенного высокодозного иммуноглобулина G - показано при высоком титре анти-D антител.
3. Фототерапия - обеспечивает преобразование нерастворимого изомера билирубина в нестабильный E-E-изомер, который легко экскретируется с мочой и желчью. Этот вид терапии используется самостоятельно, а также перед и после обменной трансфузии.
4. Внутривенное введение альбумина, связывающего непрямоy билирубин.
5. Фенобарбитал малоэффективен в лечении ГБН.

Профилактика Rh-сенсбилизации

1) Rh-отрицательной роженице необходимо вводить анти-0 гаммаглобулин (100- 300 мкг в/м) в пределах 3 дней после родов. Анти-D антитела адсорбируются на D-положительных клетках, проникших через плаценту в циркуляцию матери, вызывая их быстрое разрушение и удаление, предотвращая таким образом изоиммунизацию при последующей беременности.

2) С той же целью Rh-отрицательным женщинам после аборта следует вводить анти-D антигаммаглобулин в дозе от 50 мкг до 100 мкг в/м.

3) При появлении анти-D антител у беременной вводят в/м 50 мкг анти-D антигаммаглобулина на 12 неделе гестации, при нарастании титров антител препарат вводят повторно в дозе 100 мкг.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЁННЫХ ПРИ АВО-НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Несовместимость крови матери и плода по АВО-системе встречается в 20-33% всех беременностей, но ГБН наблюдается только в 2-3% случаев. ГБН возникает лишь у детей с А или В группой крови, родившихся от матери с 0(1) группой, причем в 50% случаев уже при первой беременности.

Распространенность. Частота распространенности ГБН по АВО-системе составляет 1 : 1000 новорожденных.

Патогенез. Анти-А и анти-В антитела образуются в раннем периоде жизни и обнаруживаются у всех индивидуумов, эритроциты которых не содержат соответствующего антигена (т.е. индивидуумы группы 0). Естественные анти-А и анти-В антитела являются результатом иммунной стимуляции А- или В-антигенами, содержащимися в пище или бактериях. Анти-А и анти-В антитела обнаруживаются в IgA, IgM и IgG фракциях плазмы, но только IgG проходит через плаценту. Лизис эритроцитов анти-А и анти-В антителами комплемент-индуцируемый. Поэтому для разрушения клеток необходимо критическое значение комплементарной активности. ГБН по системе АВО чаще развивается у новорожденных, матери которых имеют высокие уровни антител. Количество IgG анти-А или анти-В антител коррелирует с частотой ГБН, связанной с АВО-несовместимостью.

Клинические и лабораторные данные. ГБН по АВО-системе протекает обычно в легкой или среднетяжелой формах и редко - в тяжелой. Раннее появление желтухи (в первые 48 часов жизни) может вызвать подозрение на АВО-ГБН, если мать имеет 0(1) группу крови, а ребенок иную. НВ при рождении близок к норме. Анемия легкой степени наблюдается у большинства детей на 2-й нед, часто, но незначительно увеличивается селезенка. К этому времени желтуха может уже пройти. В окрашенных мазках крови преобладают микросфероциты с умеренной полихромазией. Повышение числа ретикулоцитов, нор-мобластоз и непрямой антиглобулиновый тест являются подтверждением диагноза. Сыворотка новорожденного содержит антитела против взрослых эритроцитов. Сыворотка матери содержит относительно высокие уровни анти-А (или анти-В) антител, которые являются гемолитическими, термостабильными, меркаптоэтанол-резистентными и относятся к классу Ig-G. Гипербилирубинемия начинает обнаруживаться обычно в пределах 24 часов после рождения.

Лечение. Основной вид лечения АВО ГБН - фототерапия. В качестве контроля используется определение уровня билирубина. Обменная

трансфузия показана, если уровень неконъюгированного билирубина превышает 20 мг/дл (342 мкмоль/л). При этом используется 0(1) группа эритроцитарной массы и эритроциты, суспендированные в АВ-плазме.

Прогноз. ГБН, обусловленная анти-А или (реже) анти-В антителами, является нетяжелым заболеванием, редко требующим активного лечения, и не может быть причиной внутриматочной гибели плода.

АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Анемия недоношенных новорожденных детей (АНН). Различают раннюю и позднюю анемию недоношенных детей. Ранняя анемия недоношенных наблюдается у детей с гестационным возрастом 32 недели на 3-10-й неделе их постнатальной жизни. Ее иногда называют "физиологической анемией". Частота ранней АНН составляет 16,5-20%. Поздняя анемия недоношенных развивается после первых 3-4-х месяцев постнатальной жизни и связана с уменьшением запасов железа, которые ограничены у недоношенных детей. За последние 25 лет процент выживаемости недоношенных новорожденных детей прогрессивно увеличивается, особенно среди детей с более низким гестационным возрастом: 75% детей с массой тела от 800 до 900 г при рождении выживают. Таким образом, анемия недоношенных стала обычной проблемой педиатрии.

Патогенез анемия недоношенных новорожденных детей (АНН). Этиология и патогенез ранней АНН во многом определяются физиологическими, биохимическими особенностями эритропоэза и его регуляции у недоношенных детей. Показатели периферической крови у недоношенных детей зависят от их гестационного возраста, т. к. в последние 3 месяца гестации происходят важнейшие изменения гемопоэза. В этот период нарастает активный транспорт железа через плаценту, формируется депо железа, происходит переключение синтеза НВ с фетального на НВ А, устанавливается костномозговое кроветворение. Общие закономерности динамики показателей периферической крови у недоношенных детей соответствуют изменениям, происходящим у доношенных новорожденных в неонатальном периоде. Но сроки и выраженность этих изменений существенно отличаются. НВ в пуповинной крови у недоношенных ниже (156 г/л), чем у доношенных новорожденных (170-175 г/л). В периферической крови НВ у недоношенных также более низкий, характерен высокий ретикулоцитоз и нормобластоз. Содержание НвF в эритроцитах недоношенных более высокое, а его темпы замещения на НВА медленнее. Постнатальное уменьшение НВ у недоношенных более раннее, быстрое и значительное. Скорость, с которой уменьшается НВ, и величина действительного уменьшения концентрации НВ находятся в обратном отношении к гестационному возрасту. Степень анемии у недоношенных выше, чем у доношенных новорожденных, особенно у детей с низким гестационным возрастом. Физиологическое снижение НВ у недоношенных имеет максимальное падение к концу 4-8 нед. жизни. В этот период НВ значительно меньше (до 70-80 г/л), чем у доношенных детей.

Общеизвестным является факт снижения резерва железа у недоношенных, он пропорционален дефициту массы тела при рождении. В первые 2 месяца постнатальной жизни эритропоэз недоношенных имеет незначительную

активность и запасов железа достаточно для синтеза НВ. После 2-го месяца его интенсивность нарастает, одновременно возрастает потребность в железе. В этот период у недоношенных регистрируется латентный дефицит железа (уменьшены показатели MCV и MCH). К 5 месяцу у недоношенных НВ становится эквивалентным НВ у доношенных.

Начальное падение концентрации НВ после рождения объясняется уменьшением эритропоэза, связанным с улучшением оксигенации артериальной крови. Это обусловлено удалением плода из относительно гипоксического окружения в матке и его пребыванием в новой среде с более высоким pO_2 . Быстрое уменьшение концентрации НВ у недоношенных детей, по сравнению с доношенными, отражает укороченное время жизни их эритроцитов (35-50 дней по сравнению с 60-70 днями).

По сравнению с эритроцитами взрослых, способность к деформации эмбриональных эритроцитов ниже, а чувствительность к "оксидативному стрессу" в альвеолах легких выше. Это связано с особенностями биохимического состава мембраны клетки. У недоношенных детей в мембране эритроцитов увеличено количество сфингомиелина, пальмитиновой, стеариновой и арахидоновой жирных кислот, уменьшено содержание олеиновой и линолевой кислот. Снижена активность ряда ферментов: транскетолазы, фосфоглицераткиназы, фосфофруктоки-назы и др. Низкий уровень витамина E, наблюдаемый у 86% недоношенных, облегчает перекисное окисление жирных кислот, способствуя нарушению проницаемости мембран и быстрому лизису эритроцитов. Кроме того, недоношенные дети имеют более низкую массу эритроцитов при рождении, что способствует развитию анемии. Увеличение общего объема крови, связанное с быстрым ростом, также содействует уменьшению концентрации НВ.

Содержание фолатов в сыворотке и эритроцитах недоношенных при их рождении соответствует уровню фолатов взрослых. Низкие их значения регистрируются в возрасте 1-2 месяцев, особенно у детей с массой тела менее 1700 г. У большинства детей в этот период отмечается повышенная экскреция формиминоглутаминовой кислоты с мочой. Однако мегалобластная анемия развивается только у некоторых детей в возрасте 6-10 недель, с массой тела при рождении менее 1200 г.

Стимулом для образования эритроцитов у недоношенных детей, как и у доношенных, является ЭПО. Измерение уровня ЭПО у нетрансфузированных недоношенных новорожденных показало, что концентрации ЭПО при рождении таких детей (хотя в общем выше, чем у здоровых взрослых) исключительно варьируют. Непочечный ЭПО менее чувствителен к гипоксии. Начиная со 2 месяца жизни, наблюдается существенное увеличение концентрации ЭПО до уровней, сходных с

такowymi у взрослых, не имеющих анемии, что сопровождается повышением числа ретикулоцитов. Как и у взрослых, уровни ЭПО находятся в обратной зависимости от концентрации НВ. НВ от 110 г/л до 120 г/л приводит к стимуляции костномозгового эритропоэза у недоношенных детей. По этой причине сдвиг кривой диссоциации Нб-Ог у таких детей задерживается в ущерб снабжению кислородом тканей.

Клиническая диагностика основана на клинических и лабораторных данных. Симптомы, присущие АНН, наблюдаются у 50% детей с гестационным возрастом менее 32 нед. Они не являются специфичными для анемии, но их уменьшение после трансфузии эритроцитов позволяет их рассматривать как проявление АНН.

Клиническими симптомами АНН являются: тахикардия, тахипное в покое, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, сниженная активность. Эти симптомы отражают компенсаторную фазу АНН. При нарушениях компенсации появляются следующие признаки: диспноэ при напряжении, приступы апное, брадикардия, падает в смешанной венозной крови, снижается аппетит, замедляется прибавка массы тела.

Компенсаторные механизмы у недоношенных детей приводят к увеличению доставки кислорода в ткани при низком НВ. Такие дети обычно характеризуются развитием нормоцитарной и нормохромной анемии.

Лабораторные признаки АНН:

- НВ меньше 100 г/л;
- Ht- 20-30%;
- низкий процент ретикулоцитов;
- содержание ЭПО в сыворотке неадекватно степени падения НВ и Ht;
- эритроидные предшественники в костном мозге чувствительны к препаратам ЭПО.

Лечение ранней анемия недоношенных новорожденных.

У детей с "физиологической анемией" - АНН в фазе компенсации трансфузии эритроцитов не назначаются. У недоношенных детей с массой менее 1500 г необходимо поддерживать НВ в 1-ю неделю жизни на уровне 130 г/л, а при нарушении оксигенации - на уровне не менее 160-170 г/л.

1) Для недоношенных с ранней АНН до последнего времени методом лечения была трансфузия эритроцитарной массы. Добавление в диету препаратов железа, фолиевой кислоты или витамина Е (токоферол) не предотвращает развитие АНН. Трансфузии эритроцитов могут давать весьма неблагоприятные осложнения: перенос инфекций (цитомегаловирус, ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита, плазмодий малярии), иммунную сенсибилизацию к компонентам крови, трансфузионную иммуносупрессию, трансфузионно обусловленную болезнь "трансплантат - против хозяина", гиперкалиемию и гипокальциемию.

Показания к трансфузии эритроцитарной массы:

- наличие выраженных клинических признаков анемии (бледность, тахикардия, тахипноэ, снижение темпов прибавки веса), НВ <85 г/л, Нt < 30%;
- НВ < 76 г/л, Нt < 27% при слабо выраженных клинических признаках анемии.

2) *Терапия рекомбинантным ЭПО.* Показания к применению ЭПО: гестационный возраст при рождении ребенка < 34 недель, масса < 1500 г, уровень эндогенного ЭПО < 4 МЕ/мл. Введение ЭПО является исключительно эффективным и хорошо переносимым методом лечения АНН. Препарат ЭПО вводится подкожно в дозе 200-250

МЕ/кг 3 раза в нед. Средний курс — 5-6 недель. Одновременно назначаются препараты железа (2-4 мг элементарного железа в сут), фолиевой кислоты (0,001 г в дн) и витамина Е (токоферола) (5 мг/сут в течение 2-3 мес). При использовании ЭПО-терапии удается полностью исключить необходимость в трансфузиях эритроцитов.

3) При наличии ЖДА назначается терапия препаратами железа 2-4 мг/сут в течение 6 месяцев под контролем параметров обмена железа каждые 2 месяца.

Диспансерное наблюдение. В период выраженных клинико-гематологических изменений дети с АНН наблюдаются еженедельно, с гематологическим контролем каждые 10-14 дней. В случае назначения терапии рекомбинантным ЭПО в сочетании с препаратами железа контроль показателей обмена железа производится 1 раз в 2 месяца. При неэффективности лечения в тяжелых случаях показана госпитализация.

ВРОЖДЕННЫЕ ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ, АПЛАСТИЧЕСКИЕ,

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ И АУТОИММУННЫЕ АНЕМИИ

Врожденные дизэритропоэтические анемии (ВДА) гетерогенная группа генетических заболеваний, характеризующихся неэффективным эритропоэзом, дизэритропоэзом, тенденцией к развитию вторичного гемохроматоза.

Распространенность. ВДА - очень редкое заболевание, обусловленное не только небольшой частотой распространения, но и значительными трудностями в диагностике.

Классификация. На основании результатов морфологического описания костного мозга, данных электронной микроскопии и серологических исследований в настоящее время большинство авторов выделяет три типа ВДА (табл. 8).

Клиническая картина. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но чаще после 10 лет. Симптомы неспецифичны и обусловлены наличием гемолитической анемии, незначительно увеличиваются Печень и селезенка.

Лабораторные особенности. Общими лабораторными особенностями для ВДА являются признаки гемолиза с низким количеством ретикулоцитов, не соответствующим степени анемии.

В мазке крови описывают анизоцитоз, пойкилоцитоз, макроцитоз при I и III типах ВДА, шизоцитоз, нерегулярность контуров эритроцитов, фрагменты, полихрома-зию, базофильную зернистость.

Обмен железа. СЖ нормальное или повышено, НТЖ высокое, со временем нарастает СФ. Феррокинетическая модель характерна для дизэритропоэза: ускорен клиренс Fe^{59} , уменьшена его утилизация (25-50%), в КМ увеличено содержание железа.

Биохимический анализ: увеличены непрямо́й билирубин, уробилиноген.

При электрофорезе гемоглобинов может быть высокий уровень фетального НВ.

Часто присутствует *i*-антиген.

Продолжительность жизни эритроцитов нормальная или слегка снижена.

Тип гемолиза преимущественно костномозговой. Селезеночная секвестрация, как правило, не характерна.

Миелограмма - изменения описаны в текущей рабочей классификации, представленной в табл. 8 (пункция КМ обязательна).

Таблица 8.

**Текущая рабочая классификация врожденные
дизэритропоэтические анемии**

Признаки	I тип ВДА	II тип ВДА (HEMPAS)*	III тип ВДА
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Встречаемость	15%	60-65%	15-20%
Анемия	Чаще легкая, реже умеренная, НЬ 80-120 г/л	Умеренная, тяжелая	Легкая
Морфология эритроцитов	Макроцитоз легкий или умеренный, иногда кольца Кебота, выраженный пойкилоцитоз, анизоцитоз	Нормоцитоз, анизо-, пойкилоцитоз	Макроцитоз, анизо-, пойкилоцитоз
Морфология эритробластов КМ в световом микроскопе	Всего 1-5% эритробластов имеют черты дизэритропоэза, выделяют три вида аномалий: 1) очень большие клетки, неправильной формы ядерные массы с двумя ядерными сегментами (1-2%); 2) двуядерные клетки, ядра отличаются по размеру, структуре, различной ин-	До 30% эритробластов КМ имеют черты дизэритропоэза: двуядерность, многоядерность, кариорексис, дольчатое строение	16-23% являются гигантобластами, имеют более 12 ядер
Морфология эритробластов КМ в электронном микроскопе	Большие поры в ядерной оболочке, цитоплазматическая губчатость	Увеличение эндоплазматического ретикулума, удвоение клеточной мембраны	Неспецифические
Тест Хема	Отрицательный	Положительный**	Отрицательный
Сахарозный тест	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
анти- <i>i</i>	Слегка увеличен	Сильно увеличен	Слегка увеличен
анти-I	Слегка увеличен	Сильно увеличен	Слегка увеличен

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Апластические анемии (АА) - группа наследственных и приобретенных заболеваний, обусловленных дефектом стволовой клетки или ее микроокружения, приводящим к уменьшению или отсутствию продукции гемопоэтических клеток, жировым замещением костного мозга и, как следствие, - к панцитопении в периферической крови.

Классификация апластических анемий представлена в табл. 9.

Распространенность всех АА составляет 1-2 случая на 1000000 населения в год,

приобретенных АА - 0,2-0,6 случая на 100 000 детского населения в год.

Таблица 9

Классификация апластических анемий

Врожденные	Приобретенные
1) анемия Фанкони 1а) анемия Эстрена-Дамешека 2) анемия Блекфана-Даймонда 3) врожденный дискератоз 4) анемия Швахмана-Даймонда-Оски 5) амегакариоцитарная тромбоцитопения	1) идиопатические - 87% 2) вызванные вирусными гепатитами (флаовирус) - 6% 3) другими вирусами (моновулеоз, ветряная оспа и др.) - 1% 4) лекарственные и вызванные химическими веществами (левомецитин, пенициламин, золото, дезагреганты, про-

Клиническая картина, характерная для всех АА, обусловлена симптомами панцитопении: 1) анемией, 2) тромбоцитопенией, 3) гранулоцитопенией. Заболевание начинается либо с анемического синдрома (бледность кожи и видимых слизистых, повышенная утомляемость, слабость, тахикардия, одышка), либо с геморрагического синдрома (петехии и экстрavasаты на коже, длительные носовые, маточные и др. кровотечения). На фоне агранулоцитоза развиваются бактериальные и грибковые инфекции, типичен дентальный воспалительный процесс. Врожденные формы АА имеют частные особенности.

АНЕМИЯ ФАНКОНИ Это конституциональная АА, ассоциированная с множественными врожденными аномалиями. В среднем заболевание диагностируется в первые десять лет, мальчики болеют в 1,3 чаще, чем девочки. Типичны пороки развития: пигментация кожи, аномалии скелета (очень часто - деформация больших пальцев рук), микрофтальмия, микроцефалия, низкий рост, висцеральные аномалии. В 5-10% случаев врожденные аномалии отсутствуют, в этом случае говорят об АА Эстрена-Дамешека. В этой группе больных наблюдается высокий риск развития МДС, ОМЛ (до 20-25 лет в 50% случаев), у 10-15% больных развивается аденома печени вследствие увеличения α -фетопротейна. Развитие аденомы стимулируется андрогенами, и они полностью проходят после трансплантации костного мозга (ТКМ).

ВРОЖДЕННЫЙ ДИСКЕРАТОЗ - Это редкое заболевание наследуется как Х-сцепленный вариант в 75% случаев, как аутосомно-рецессивный вариант в 13%, как аутосомно-доминантный в 12%. Мальчики болеют чаще в 14 раз, чем девочки. АА развивается у 50% больных. Дебют в среднем наступает в 19 лет (0,5-47 лет). Иногда начинается как изолированная тромбоцитопения (1-5 лет), которая в дальнейшем трансформируется в панцитопению. Типичны ретикулярная гиперпигментация, слезотечение, дистрофия ногтей (чаще на ногах), лейкоплакия слизистых рта.

АМЕГАКАРИОЦИТАРНАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ. Характерен дебют в виде изолированной тромбоцитопении в раннем возрасте, в 3-13 месяцев, далее быстро прогрессирует трехростковая цитопения. Часть больных имеют скелетные аномалии, эти дети дебютируют в более раннем периоде.

СИНДРОМ ШВАХМАНА-ДАЙМОНДА-ОСКИ Проявляется экзокринной недостаточностью поджелудочной железы в сочетании с нейтропенией и нарушением хемотаксиса гранулоцитов, метафизарной хондродисплазией. В 25% случаев развивается умеренная панцитопения.

Мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки. Клинические симптомы появляются еще в период новорожденности явления мальабсорбции, стеаторреи (вследствие снижения или отсутствия амилазы, липазы, трипсина), признаки дисфункции печени. Часто отмечаются замедление физического развития, стигмы и анатомические аномалии (синдактилия, страбизм, короткая шея, гипертелоризм, незаращение неба). У 25% больных имеется метафизальный дизостоз. Типичны инфекционно-воспалительные процессы дыхательного тракта.

Лабораторная диагностика

1) *Анализ крови.* Характерны снижение гемоглобин, эритроцит, гематокрит количества гранулоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов. Анемия при приобретенной АА чаще нормоцитарная, при врожденных АА - макроцитарная. Анализ крови необходимо делать в динамике, особенно в период становления заболевания.

2) Сохранено кроветворение, особенно это касается грудины). Важен подсчет миелокариоцитов в 1 мкл костного мозга.

3) *Трепанобиопсия* - обязательный метод обследования, подтверждающий диагноз. Определяет клеточность КМ (для достоверной оценки необходимо наличие 6-9 костномозговых пространств) и степень замещения КМ жировой и фиброзной тканью.

На первом этапе обследования для проведения дифференциального диагноза и с целью выбора дальнейшей терапии необходимо проводить:

1) *пробу с дизпоксиданом*, выявляющую повышенную ломкость хромосом (подтверждает диагноз АА Фан-кони);

2) определение уровня *фетального НВ* в венозной крови (повышается при АА Фанькони);

3) *иммунофенотипирование лимфоцитов* (для исключения лейкоза, дебютирующего как АА).

Критерии тяжести апластические анемии (Camitta В.М. et al, 1976).
 Определяется абсолютным числом нейтрофилов, абсолютным числом тромбоцитов, количеством ретикулоцитов, клеточностью костного мозга.

Рис. 1.

<i>Тяжелая форма</i>	<i>Сверхтяжелая форма</i>
гранулоциты < 500/мкл	определяется только числом гранулоцитов < 200/мкл
тромбоциты < 20000/мкл	
ретикулоциты < 40000/мкл	

Лечение. До окончательной постановки диагноза лечение не назначать, т.к. терапия при различных формах АА может оказаться принципиально разной.

Лечение АА проводится только в специализированном гематологическом отделении. До начала лечения обязательно HLA-типирование больного и членов семьи, поскольку методом выбора при терапии АА является ТКМ.

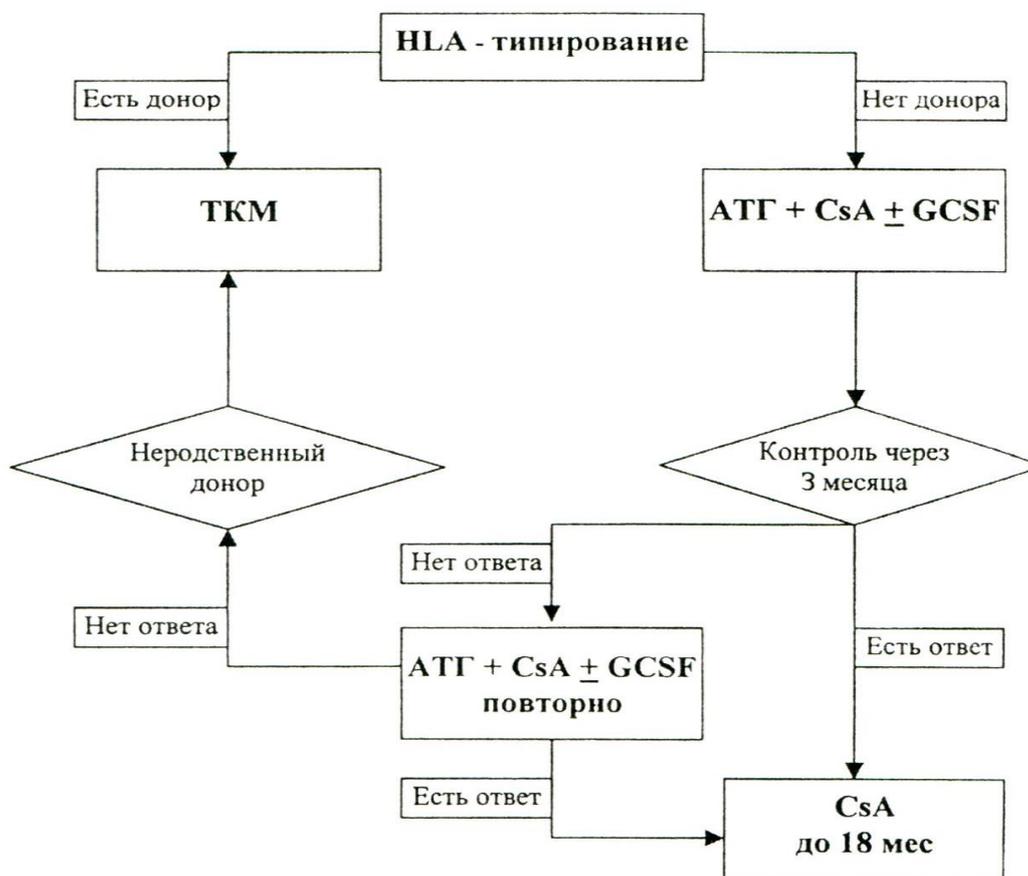
Лечение приобретенной формы апластические анемии:

- ТКМ - терапия выбора.
- Комбинированная иммуносупрессивная терапия при отсутствии донора:

1) антитимоцитарный глобулин (АТГ), вводится равными дозами в течение первых четырех дней терапии (Атгам (№013104, Pharmacia & Upjohn Company, США), курсовая доза 120-160 мг/кг, по 30-40 мг/кг/сут в/в за 12 часов), при гранулоциты увеличиваются в течение 1-2 мес, потребность в трансфузиях пропадает через 2-3 мес; при недостаточной эффективности возможно повторение курсов;

2) циклоспорин А (CsA), (Сандиммун-Неорал № 012325, Novartis Pharma Services, Швейцария) 4-5 мг/кг внутрь в течение не менее 18 месяцев, уровень терапевтической дозы в крови 150-300 нг/мл; необходим мониторинг терапии с целью коррекции дозы препарата: измерение артериального давления, контроль концентрации креатинина мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина, сахара, электролитов; максимальный эффект циклоспорина отмечается через 3-6 месяцев лечения; метилпреднизолон с целью предотвращения развития сывороточной болезни 1 мг/кг в/в или внутрь за 3 приема назначается с 1 по 14 день лечения АТГ+ CsA; 4) гемопоэтические ростовые факторы (G-CSF) в комплексном лечении с целью предотвращения инфекционных осложнений (Нейпоген № 011221, Roche, Швейцария; Граноцит (№ 013473 Rhone-Poulenc Rorer, Франция), 10 мкг/кг *и/к* или в/в капельно за 2 часа на 50 мл физиологического раствора с добавлением 2 мл альбумина). Доза и длительность применения препарата зависит от уровня гранулоцитов.

Рис.2



Иммуносупрессивная терапия в сочетании с андрогенами.

Терапия глюкокортикоидами противопоказана пациентам с приобретенной АА, поскольку приводит к возникновению инфекционных осложнений грибковой этиологии, часто являющихся причиной смерти у этих больных.

Схема терапии приобретенной формы АА изложена на рис. 3.

Лечение врожденных форм апластические анемии.

Анемия Фанкони.

- 1) Трансплантация костного мозга - терапия выбора.
- 2) При отсутствии донора - лечение андрогенами (метандростеналон 0,2-0,4 мг/кг/сут, оксиметанол 1 мг/кг/сут и другие) в течение 3-6 месяцев; положительный ответ наблюдается примерно у 50% больных.
- 3) Преднизолон (Пр) - возможен быстрый, но транзиторный ответ, Пр применяется в дозе 5 мг/сут только в сочетании с андрогенами для предотвращения влияния последних на зоны роста.

Врожденный дискератоз.

Лечение малоэффективно.

- 1) Андрогены - эффективны в исключительных случаях.
- 2) Трансплантация костного мозга - остается очень проблематичной, т.к. часто впоследствии развиваются цирроз печени, веннокклюзивная болезнь, поражение соединительной ткани.
- 3) Ростовые факторы - не эффективны.

Амегакариоцитарная тромбоцитопения.

Очень эффективна трансплантация костного мозга.

При всех формах апластические анемии при необходимости проводят:

- заместительную терапию эритроцитарной массой и тромбоконцентратом;
- сопроводительную терапию, целью которой является обеспечение профилактики и лечения осложнений, возникших на фоне основного заболевания или в результате проведения специфической терапии (антибактериальная и противогрибковая терапия).

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ Этот вид анемии характеризуется изолированной гипоплазией эритроидного ростка костного мозга.

Классификация.

- 1) Врожденная: анемия Блэкфана-Даймонда (анемия Б-Д).
- 2) Приобретенная: апластический криз при гемолитической анемии (как правило, вызывает парвовирус В-19), тимома, идиопатическая, иммунная, лекарственная, транзиторная эритробластопения у детей.

Клиническая картина. Анемия Блэкфана-Даймонда начинается у детей первого года жизни (нередко у новорожденных). Ведущий клинический синдром - тяжелая гипорегенераторная анемия. Отмечается задержка физического развития при нормальном психомоторном статусе. Могут быть аномалии скелета, реже другие пороки развития. Характерны "кофейные пятна" на коже, связанные с отложением меланина. В связи с тем, что дети вынуждены получать регулярные трансфузии эритроцитарной массы, у них в среднем через 5-6 лет развивается вторичный гемохроматоз. С целью предотвращения данного осложнения необходимо измерять уровень СФ и своевременно назначать хелаторы.

Лечение анемии Блэкфана-Даймонда:

- 1) Глюкокортикоиды (1-3 мг/кг/сут, критерий подбора дозы - независимость от гемотрансфузий), длительность приема регулируется индивидуально.
- 2) Пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно (максимальная доза - 30 мг/кг на 3 дня, далее 20 мг/кг - 3 дня, 10 мг/кг - 3 дня, затем переход на таблетированную форму в дозе 5 мг/кг с постепенным снижением дозы до поддерживающей). Эффект оценивают через 2-3 мес.

3) Трансплантация костного мозга является радикальным методом терапии, если глюкокортикоидная терапия оказалась неэффективной.

4) Заместительная терапия эритро массой под контролем обмена железа. При показателях СФ выше 1500 нг/мл показана терапия десфералом.

5) При стойкой ретикулоцитопении глюкокортикоидная терапия сочетается с препаратами фолиевой кислоты и витамина В12.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ (ПНГ) - клональное заболевание стволовой клетки, обусловленное дефицитом гликозил фосфатидилинозитола (GPI), через который большинство поверхностных молекул прикрепляется к клеточной мембране. Этот дефицит приводит к увеличению чувствительности эритроцитов к гемолитическому эффекту комплемента. В результате развивается гемолитическая анемия внутрисосудистого генеза и панцитопения.

ПНГ выступает либо как самостоятельное заболевание, либо как синдром при АА.

Клиническая картина. ПНГ манифестирует симптомами гемолитической анемии. У части пациентов имеются нерегулярные эпизоды гемоглобинурии, чаще по утрам. Может быть небольшое увеличение селезенки. При ПНГ может развиваться ЖДА (потеря железа с мочой в виде гемосидерина и НВ). Тромботические осложнения, встречающиеся и при других формах гемолитических анемий, наиболее характерны для ПНГ. Больные часто жалуются на боли в животе и пояснице. Нередко развитие инфарктов и кровотечений в брюшину. У части больных описаны нарушения функции почек (гипостенурия, нарушение функции канальцев, повышение креатинина, развитие гипертензии, эпизоды гематурии и др.). Иногда больные жалуются на сильные головные боли и боли в глазных яблоках без объективной неврологической симптоматики (вероятно, следствие венозных окклюзии). У 20-30% больных с ПНГ инициально развивается симптомы АА. Поэтому может быть глубокая тромбоцитопения с выраженными геморрагическими осложнениями сразу после начала заболевания.

Диагностика.

1) *Анализ крови.* Анемия различной степени, обычно нормохромно-нормоцитарная. При сопутствующей ЖДА может быть гипохромно-микроцитарной. Количество ретикулоцитов слегка увеличено, но не соответствует степени гемолиза. Количество лейкоцитов обычно снижено, у 80% больных отмечается выраженная тромбоцитопения.

2) *Миелограмма* - не информативна, костный мозг может быть гиперклеточным или гипоклеточным.

3) *Тесты, подтверждающие ПНГ:* 1) тест Хема, 2) сахарозный тест, 3) иммунофенотипирование - CD55 и CD59 на эритроцитах, CD 16 на моноцитах, CD 14 на гранулоцитах.

4) *Обмен железа* - меняется в зависимости от клинической ситуации (характерно снижение ОЖСС, усиливающееся при регулярной

заместительной терапии, СФ повышен в зависимости от трансфузионного анамнеза).

5) *Биохимический анализ крови* - повышение непрямого билирубина, ЛДГ.

6) *В моче* - свободный НВ обнаруживают при кризах, гемосидерин - практически постоянный признак ПНГ.

Дифференциальный диагноз: проводят с другими гемолитическими анемиями, с врожденной дизэритропоэтической анемией тип II (HEMPAS), с апластической анемией.

Лечение:

1) Трансплантация костного мозга.

2) При ведущем гемолитическом синдроме проводится заместительная терапия эритроцитарной массой, реже тромбоцитарной.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Мегалобластные анемии - группа заболеваний, характеризующихся специфическими аномалиями крови и костного мозга в результате нарушения синтеза ДНК вследствие дефицита витамина В12 (болезнь Аддисона-Бирмера, пернициозная анемия) (D 51) или фолиевой кислоты (D 52). Причины развития мегалобластных анемий представлены в табл. 10.

Так как в организме имеется достаточный запас витаминов В12 и фолатов для развития анемии требуется время. Однако существует ряд причин, которые могут привести к развитию острой мегалобластной анемии: 1) длительный наркоз закисью азота, 2) тяжелые заболевания с массивными трансфузиями, диализом, полным парентеральным питанием, приемом антагонистов фолатов.

Лекарства, вызывающие мегалобластную анемию:

Ингибиторы дигидрофолатредуктазы (метотрексат, сульфазалазин, аминоптерин, прогунил, триметоприм, триамтерен).

Антиметаболиты: аналоги пурина (6-меркаптопурин, 6-тигуанин, азатиоприн, ацикловир), *аналоги пиримидина* (5-флюороурацил, 5-флюородеоксиуридин, 6-азауридин, зидовудин).

Ингибиторы редуктазы РНК (цитозинаробинозид, гидроксимочевина).

АнтикоНвульсанты (дифенил, фенобарбитал). *Пероральные контрацептивы*.

Клиническая картина.

- 1) *Симптомы, обусловленные анемией:* характерны бледная кожа с лимонным оттенком, субиктеричность склер.
- 2) *Симптомы поражения ЖКТ:* анорексия, глоссит, "лакированный" язык, снижение желудочной секреции.
- 3) *У детей раннего возраста* развиваются гипотрофия, отставание в росте, раздражительность, хроническая диарея, склонность к инфекциям.
- 4) *Симптомы поражения периферической нервной системы:* атаксия, парестезия, гипорефлексия, появление рефлекса Бабинского, развитие

клонуса, в тяжелых случаях кома. При дефиците фолиевой кислоты неврологическая симптоматика не встречается.

5) *Функциональные нарушения вегетативной нервной системы.*

Диагностика.

1) *Гематологический автоматический анализ:*

- MCV увеличивается до 95-110 фл при легкой и умеренной анемии, до 110-150 фл при более тяжелой анемии. У большинства пациентов MCV нарастает в течение нескольких месяцев при отсутствии анемии и других клинических симптомов. Нарастание MCV на 5 фл от первоначального уровня дает основание заподозрить мегалобластную анемию и провести дальнейшие исследования. MCV > 120 фл, как правило, является следствием мегалобластной анемии и исключает другие макроцитарные анемии. MCV может оставаться нормальным при сочетании с ЖДА, талассемией, анемией при хронических заболеваниях;
- показатель RBC может быть очень низким и не соответствовать Ht. степень анемии не коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики, которая часто предшествует гематологическим нарушениям;
- показатель RDW обычно значительно увеличен. MCH увеличен (33-38 пг) при умеренной анемии и достигает 56 пг при тяжелой анемии. MCHC остается в пределах нормы;
- ретикулоциты снижены (менее 0,5%);
- снижение количества тромбоцитов (менее 50×10^9 /л) отмечается в 12% случаев, могут быть микро- и макроформы тромбоцитов, MPV увеличен;
- лейкоцитопения (ниже 4×10^9 /л) встречается в 9% случаев. Снижения количества тромбоцитов и лейкоцитов без анемии не бывает;
- нередко наблюдается умеренная эозинофилия.

2) *Морфологическое описание мазка периферической крови*

- выражены анизо- и пойкилоцитоз: характерны макроovalocytes (обычно встречаются только при мегалобластной анемии, как исключение - при миелодисплазии), шизоциты, полихроматофилия, кольца Кебота, тельца Жолли, нормобласты при уровне Ht < 20%;

- наиболее ранним признаком развития мегалобластной анемии является наличие гиперсегментации нейтрофилов (обнаружение более 5% нейтрофилов с 5 сегментами или любое количество нейтрофилов с 6 и более сегментами подтверждает диагноз).

- *Миелограмма* выявляет эритроидную гиперплазию с мегалобластными изменениями, нарушения имеются во всех клеточных линиях, отмечаются признаки неэффективного эритропоэза. При сопутствующем железодефиците мегалобластные изменения могут быть замаскированы, но изменения в гранулоцитарном ростке сохраняются.

• *Биохимический анализ крови.* ЛДГ значительно увеличена (преимущественно 1 и 2 фракции) как следствие внутрикостномозгового гемолиза, непрямой билирубин увеличен, ЩФ уменьшена, холестерин умеренно снижен, СЖ, ОЖСС, СФ и костномозговое железо почти всегда увеличены.

Таблица 10

Основные причины, приводящие к развитию мегалобластной анемии

	Дефицит витамина В₁₂	Дефицит фолиевой кислоты
Неадекватное поступление	<ul style="list-style-type: none"> • строгая вегетарианская диета (редко) 	<ul style="list-style-type: none"> • недостаточное питание; • быстрые темпы роста; • гемодиализ; • недоношенность; • дети на искусственном вскармливании; • вскармливание козьим молоком
Увеличенная потребность	<ul style="list-style-type: none"> • беременность; • лактация 	<ul style="list-style-type: none"> • острые инфекции; • ранний возраст; • увеличенный клеточный оборот (хроническая гемолитическая анемия, эксфолиативный дерматит); • беременность; • лактация.
Нарушение абсорбции, врожденные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • врожденный дефицит внутреннего фактора Кастла; • гастрэктомия; • синдром Золлингера-Эллисона; • панкреатит; • болезни тонкой кишки; • спру; • болезнь Крона; • резекция кишечника; • глистная инвазия; • синдром слепой кишки; • дефицит кобаламинов; • болезнь Имерслунд-Гресбека; • врожденное отсутствие внутреннего фактора; • дефицит транскобаламина II 	<ul style="list-style-type: none"> • мальабсорбция вследствие заболеваний тощей кишки; • амилоидоз; • спру; • лимфома; • оперативное вмешательство на кишечнике; • нарушения в метаболизме фолатов; • врожденная мальабсорбция фолатов; • дефицит дигидрофолатредуктазы и др.

5) *Гистаминоустойчивая ахлоргидрия* (редко у детей).

Специфические тесты:

- *Витамин В12 в сыворотке снижается.* Норма: 100-250 пг/мл.
- *Фолиевая кислота в эритроцитах снижена.* Норма: 125-600 нг/мл.
- *Фолиевая кислота в сыворотке снижается,* менее 3 нг/мл всегда сочетается с изменением гематологических показателей. Норма 5-15 нг/мл, 3-5 нг/мл -пограничное состояние, может не сопровождаться гематологическими изменениями. Низкое содержание фолиевой кислоты сыворотки показывает только негативный баланс фолатов, а не на истинный дефицит, который определяется путем измерения концентрации фолатов в эритроцитах.

Определение метилмалоновой кислоты ММК (норма - 70-279 нмоль/л) и *гомоцистеина* ГЦ (норма -5015 нмоль/л). ММК и ГЦ становятся увеличенными очень рано при дефиците В₁₂. Исследование применяется у больных с подозрением на В₁₂-дефицитную анемию при отсутствии гематологических изменений, при пограничных показателях В₁₂ в сыворотке 100-300 нг/л. Показатели могут оставаться увеличенными после назначения В12 в последующие 24 часа (тест может оказаться полезным, если лечение начато до постановки диагноза). Пациенты с фолиевым дефицитом имеют увеличение только ГЦ, хотя слегка может увеличиваться и ММК. ЖДА имеется у 50% больных с дефицитом фолатов и у 33% с дефицитом витамина В12. Если дефицит железа более значительный, чем дефицит фолатов, диагноз с применением вышеперечисленных тестов поставить очень трудно. Остается информативным только наличие гиперсегментации нейтрофилов. *Тест Шиллинга*

Радиоактивный витамин В12 - метка Со⁶⁰ дается в дозе 1000 у, затем исследуется радиоактивность суточной мочи. При нарушении всасывания витамина В12В моче концентрация последнего менее 5%. *Сывороточные антитела*

- а) Антитела к внутреннему фактору Кастла присутствуют у 75% больных с мегалобластной анемией.
- б) Антитела к париетальным клеткам - тест более чувствительный (90%) , но менее специфичный, т.к. эти антитела обнаруживаются у больных с хроническим гастритом, с инсулин-зависимым диабетом, их количество увеличивается с возрастом, и они имеются в 2% случаев в популяции здоровых людей.

Дифференциальный диагноз проводят в группе заболеваний, протекающих с признаками мегалобластности или макроцитозом:

1) заболевания с признаками мегалобластности -врожденная оротатацидурия, Lesch-Nyhan синдром, тиамин-зависимая мегалобластная анемия, врожденная дизэритропоэтическая анемия, рефрактерная мегалобластная анемия, эритролейкемия;

2) заболевания, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластности - АА, АИГА, заболевания печени, гипотиреоз, миелофтиз, острые сидеробластные анемии.

Лечение В₁₂-дефицитной анемии:

- Устранение причины заболевания: назначение рационального питания, дегельминтизация, лечение желудочно-кишечных заболеваний.

- Патогенетическая терапия: цианкобаламин в/м 5 мкг/кг/сут до года, 100-200 мкг/сут детям после года, 200-400 мкг/сут в подростковом возрасте. Введение препарата осуществляется 1 раз в сутки в течение 5-10 дней до получения ретикулоцитарного криза, далее через день до нормализации гематологических показателей, в том числе количества ретикулоцитов. Обычно курс составляет 2-4 недели. Поддерживающая терапия состоит в еженедельном введении препарата в течение двух месяцев, в последующие шесть месяцев препарат вводят два раза в месяц, потом при необходимости один раз в полгода в течение нескольких лет.

При невозможности полностью устранить причину дефицита витамина В₁₂ необходимо ежегодно проводить профилактический курс в суточной дозе через день в течение трех недель.

Незавершенный курс лечения приводит к рецидиву заболевания через 10-18 месяцев, ранним признаком которого является появление гиперсегментации ядер нейтрофилов.

При лечении необходимо учитывать, что на фоне введения цианкобаламина вследствие активной пролиферации клеток возможно присоединение дефицита фолатов и железа. Поэтому целесообразно спустя 7-10 дней от начала терапии назначить фолиевую кислоту, а при снижении ЦП - препараты железа.

В трансфузионной терапии, как правило, больные не нуждаются. При снижении НВ < 50 г/л, тяжелых инфекциях, сердечнососудистых нарушениях показано переливание эритроцитарной массы.

Лечение фолиеводефицитной анемии.

Фолиевую кислоту назначают перорально в суточной дозе 1-3-5 мг, у детей 1-го года жизни 0,25-0,5 мг/кг/сут, длительность курса 20-30 дней. Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, дозу рекомендовано увеличить до 5-15 мг/сут.

Терапевтические дозы фолиевой кислоты (5 мг/сутки) при дефиците витамина В₁₂ могут купировать гемопозитические нарушения, но неврологическая симптоматика в этой ситуации нарастет.

Динамика лабораторных показателей после назначения фолиевой кислоты или витамина В₁₂

1) RBC и НВ значительно увеличиваются за 2 недели и нормализуются между 8 и 12 неделями лечения в зависимости от выраженности дефицита. НВ нарастает медленнее, вызывая гипохромия с микроцитозом, периферическая кровь нормализуется через 1-2 месяца от начала терапии.

2) Содержание ретикулоцитов начинает увеличиваться на 2-4 день и становится максимальным на 8-9 день, к 14 дню нормализуется. Одновременно повышается количество лейкоцитов и тромбоцитов.

3) Гиперсегментация ядер нейтрофилов сохраняется 10-14 день от начала лечения.

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

5) В биохимическом анализе увеличиваются уровни мочевой кислоты и холестерина (максимум на пике ретикулоцитоза); уровни билирубина, ЛДГ, ЩФ нормализуются; может быть резкое падение калия.

6) Уменьшается уровень СЖ.

7) Уменьшается концентрация фолатов (в случае пернициозной анемии).

ПРИОБРЕТЕННЫЕ АУТОИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (АИГА)

Приобретенные гемолитические анемии, в основе которых лежит иммунный конфликт, приводящий к образованию антител к поверхностным антигенам собственных эритроцитов, обозначаются как аутоиммунные. Их изучение начато с 40-х годов прошлого столетия, а лабораторная диагностика связана с применением метода Кумбса.

Распространенность. Частота АИГА 1 : 75 000 - 1 : 80 000 населения.

АИГА принято различать по серологическому принципу, выделяя анемии, вызванные:

- неполными тепловыми агглютинами,
- тепловыми гемолизинами,
- полными Холодовыми агглютинами,
- Холодовыми двухфазными гемолизинами.

Аутоантитела к эритроцитам относятся к классу IgG, реже к IgM и IgA. Чаще встречаются аутоантитела подклассов IgG1 и IgG3. Антитела IgG, как правило, являются гемагглютинами. Механизм их действия не зависит от комплемента. Соединяясь через Fc-рецепторы с макрофагами, эритроциты разрушаются последними преимущественно в селезенке и печени. IgG-антитела к эритроцитам часто образуются при дефиците С3- и С4-компонентов комплемента. IgM-антитела - это гемолизины. Они - комплемент-зависимые, поликлональные и иммуноцитохимически гетерогенные антитела. У 5% пациентов с АИГА обнаруживают одновременно IgG, IgM и IgA антитела.

Клинически иммунные гемолитические анемии классифицируют на следующие варианты: АИГА дикого (наиболее распространенного, естественного) типа, холодовая агглютининовая болезнь, пароксизмальная холодовая гемоглобинурия, лекарственная иммунная гемолитическая анемия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

В зависимости от причины АИГА делятся на *симптоматические и идиопатические*. Симптоматические АИГА у детей чаще связаны с вирусными инфекциями (ОР-ВИ, гепатит, ЦМВ и др.), с приемом медикаментов. Они также встречаются при лимфопролиферативных заболеваниях (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы); гистиоцитозах, в частности, из клеток Лангерганса; заболеваниях соединительной ткани; первичных иммунодефицитных состояниях.

Идиопатические АИГА наблюдаются в 50% случаев. У 80% больных этой формой в любом возрасте, включая детей первого года жизни, обнаруживают неполные тепловые агглютинины (они относятся к классу IgG, активны при температуре 37°). У детей IgG-антитела чаще (70%) направлены против Rh-антигена. Гемолитическая анемия с Холодовыми агглютинидами встречается у 10% пациентов. Обычно она возникает после вирусной инфекции, в основном, у детей раннего возраста и пожилых. Лекарственные гемолитические анемии составляют 10% от всех АИГА. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия - редкая форма, она связана с приобретенным дефектом мембраны (следствие соматической мутации клетки-предшественницы миелопоэза) и повышенной чувствительностью к гемолитической активности системы комплемента.

Клиническая картина. Идиопатическая АИГА с неполными тепловыми агглютинидами часто начинается с острого гемолитического криза смешанного типа: сочетаются внутриклеточный и внутрисосудистый гемолиз. Причем, чем тяжелее криз, тем более ярко выражен внутрисосудистый компонент.

У больного внезапно появляются слабость, вялость, учащенное сердцебиение, одышка, возникает лихорадка. Кожа и слизистые приобретают желтушное окрашивание, моча - коричневатый или бурый цвет. При осмотре врач часто обнаруживает увеличение печени и селезенки. Нередко таких пациентов направляют в стационар с диагнозом вирусный гепатит или острый гломерулонефрит.

Реже заболевание развивается постепенно: больных беспокоят артралгии, боли в животе, желтуха слабо выражена. Размеры печени и селезенки варьируют. Значительных размеров эти органы достигают при хроническом течении заболевания - более 6 мес.

Диагностика:

1. Периферическая кровь:

- нормо- или гиперхромная анемия (цветовой показатель более 1);
- нормальное или повышенное значение MCV;
- умеренное повышение ретикулоцитов (>2-5%, но иногда выше);
- могут появляться нормобласты;
- сфероциты во время криза (в 30% случаев);
- микроцитоз у одних и макроцитоз у других больных;
- нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево при остром течении;
- число тромбоцитов снижено или нормальное;
- СОЭ чаще ускоренная.

2. Биохимический анализ крови: увеличение непрямого билирубина, увеличение свободного НВ, незначительное увеличение трансаминаз, снижение гаптоглобина.

3. Кислотоустойчивость эритроцитов повышена, кривая смещена до 6-8 мин гемолиза, высота кривой нормальная, левая ветвь - пологая.

4. ОРЭ варьирует.

5. *Реакция Кумбса* - прямая положительная, *гемагглютинационная проба* - прямая положительная.

6. *Положительная реакция крови с моноклональными антителами к мембране эритроцитов* подтверждает диагноз в 97,5% случаев.

7. *Миелограмма* (делается только в диагностически сложных случаях) - гиперплазия эритроидного ростка (71% в среднем), могут быть признаки мегалобластического кроветворения.

Гемолитические анемии, вызванные лекарственными препаратами, могут вызываться различными классами лекарственных веществ. Механизм образования антител различен. Гемолиз может вызывать использование высоких доз пенициллина. В этих случаях препарат выступает как гаптен, связывающийся с мембраной эритроцитов. Аутоантитела - IgG, направлены против лекарственного препарата. Реакция Кумбса положительная в присутствии препарата. В клинической картине преобладают симптомы внутриклеточного гемолиза.

Различные группы препаратов: хинин, хинидин, фенацетин, рифампицин, изониазид, тетрациклин, р-аминосалициловая кислота - образуют с антителами иммунный комплекс, который фиксируется на мембране эритроцитов и активирует комплемент. Аутоантитела направлены против лекарственного препарата и белка мембраны эритроцитов. Реакция Кумбса положительная при инкубации с лекарственным препаратом. Клинически наблюдается смешанный гемолиз по внутрисосудистому и внутриклеточному типу.

Другие препараты: метилдопа, ибупрофен, диклофенак, тиоридизин, интерферонсх являются индукторами связывания аутоантител, направленных против белков эритроцитов, например, Rh. В этих случаях положительный прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) наблюдается у 10-20% пациентов, но гемолиз возникает только у 2-5% больных и локализуется в ретикулоэндо-телиальной системе.

Дифференциальная диагностика проводится с вирусными гепатитами, гломерулонефритом (в случаях выраженного внутрисосудистого гемолиза), эритромиелозом, другими формами анемий, в первую очередь, с наследственным сфероцитозом и гемолитической анемией, вызванной дефицитом Г-6-ФДГ или ПК.

Для больных **АИГА с тепловыми гемолизинами** характерна гемоглобинурия, моча красно-бурого или черного цвета, выражена бледность кожи и слизистых, слабо выраженная желтуха. В отличие от болезни Маркиафавы-Микели (пароксизмальной ночной гемоглобинурии), сахарозная проба и проба Хема отрицательные. Реакция Кумбса может быть отрицательной. Метод обработки донорских эритроцитов папаином выявляет у больных гемолизинами (после обработки клеток папаином проба Кумбса положительная).

АИТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ С ХОЛОДОВЫМИ АГГЛЮТИНИНАМИ (*холодовая агглютининовая болезнь*) возникает у пожилых и детей раннего возраста вследствие вирусной инфекции (гепатита, инфекционного мононуклеоза, паротита и др.), микоплазменной инфекции, сифилиса, листериоза. Основной признак

- непереносимость холода. У больных белеют кончики пальцев, может возникать дистальный цианоз, холодовая крапивница, боли в конечностях, синдром Рейно, увеличиваются размеры печени и селезенки. Характерна аутоагглютинация эритроцитов при комнатной температуре, что затрудняет подсчет эритроцитов и СОЭ. Гемагглютинация исчезает при нагревании. Число тромбоцитов и лейкоцитов в пределах нормы. Непрямой билирубин повышен незначительно или нормальный. При исследовании белковых фракций крови обнаруживают отдельную фракцию, соответствующую Холодовым антителам. В моче свободный НВ. Проба Кумбса - положительная. Течение затяжное или хроническое. Выздоровление самопроизвольное не раньше, чем через 1-3 недели, но в тяжелых случаях может быть летальный исход.

АИТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ С ДВУХФАЗНЫМИ ХОЛОДОВЫМИ ГЕМОЛИЗИНАМИ

(пароксизмальная холодовая гемоглобинурия) - редкая форма заболевания, наблюдается чаще у детей, перенесших сифилис, корь, эпидемический паротит и другие вирусные инфекции. Проявляется в виде пароксизмальной холодовой гемоглобинурии. Типичны озноб, лихорадка, рвота, боли в голове, животе, спине, ногах. Выражен синдром Рейно. Иногда возникает желтуха, увеличивается селезенка. Через несколько часов после переохлаждения появляется черная моча. Гемоглобинурия сохраняется 1-3 дня. В гемограмме: анемия, ретикулоцитоз, уменьшено число лейкоцитов и тромбоцитов. В костном мозге -гиперплазия эритроидного ростка.

Основные направления лечения АИГА:

1. Блокирование синтеза аутоантител (преднизолон (Пр) - средняя доза 2-5 мг/кг/сут, циклоспорин А или сандиммун - неорал, цитостатические иммунодепрессанты: азатиоприн, циклофосфамид, тиагуанин, 6-меркаптопурин, хлорамбуцил, винкристин), даназол.

2. Ограничение доступности аутоантител к клеткам-мишеням (очищенные высокодозные иммуноглобулины G, Пр 1 мг/кг/сут).

3. Воздействие на механизмы, участвующие в разрушении клеток-мишеней антителами, а также использование дополнительных средств (спленэктомия, лечение цитостатическими препаратами, препаратами а-интерферона, переливание отмытых эритроцитов, использование фолиевой кислоты, дезагрегантов, профилактика тромбозов).

Выбор метода лечения АИГА зависит от типа аутоантител.

Лекарственные АИГА требуют, в первую очередь, отмены препаратов, вызвавших гемолиз, или уменьшения их дозы.

ЛЕЧЕНИЕ АИТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ С ТЕПЛОВЫМИ АГГЛЮТИНИНАМИ:

1. Пр 2-10мг/кг в сутки. Постепенная медленная отмена препарата с момента нормализации показателей красной крови. Длительность курса в терапевтической дозе 2-4 нед.

2. Внутривенный иммуноглобулин G (ВВИГ) 1,5-2 г/кг на курс, вводят в/в капельно за 2-3 дня.

3. Комбинированное лечение Пр (2-10 мг/кг/сут) и декарисом (1-2 мг/кг/сут N 6, 1-2 раза в нед).

4. При тяжелом течении и отсутствии ответа на терапию в течение 6 месяцев назначают метилпреднизолон в высоких дозах и ВВИГ.

5. При рефрактерности к лечению можно использовать цитостатические препараты (азатиоприн, циклофосфамид, 6-меркаптопурин, тиагуанин, винкристин), даназол в сочетании с Пр.

6. Спленэктомия показана в тяжелых случаях, при неэффективной консервативной терапии.

7. При хроническом течении - комбинированная иммуносупрессивная терапия: Пр в суточной дозе 2-3 мг/кг 2-3 недели, циклоспорин А 100-250 мг/м² не менее 6 мес.

8. Экспериментальный метод лечения (фаза клинических испытаний) - используются моноклональные антитела CD20 (Ритуксимаб (Мабтера)), блокирующие синтез и активность В-лимфоцитов. Назначается Ритуксимаб тяжелым больным, резистентным к другим видам лечения. Препарат вводят внутривенно капельно 375 мг/м² один раз в нед. После 4 введений достигается полная клинико-гематологическая ремиссия в течение 9 месяцев у 40% пациентов.

Для лечения АИГА с Холодовыми антителами используют:

- Препараты сx-интерферона.
- Цитостатические иммунодепрессанты (циклофосфамид, тиагуанин, 6-меркаптопурин, хлорамбуцил) при хроническом течении.
- Дезагрегантные и средства, улучшающие микроциркуляцию.
- Глюкокортикоиды не эффективны.

Заместительная терапия при АИГА рекомендуется только в очень тяжелых случаях, по жизненным показаниям переливаются только отмытые эритроциты. Противопоказано введение других белковых препаратов, в первую очередь, плазмы, цельной крови. Во время острого гемолитического криза проводится по синдромная и инфузионная терапия, при ее выполнении необходимо избегать гемодилюции.

Диспансерное наблюдение гематолога необходимо не менее 5 лет, отвод от профилактических прививок - не менее 2 лет.

МЕХАНИЧЕСКИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Механические гемолитические анемии - приобретенные внутрисосудистые гемолитические анемии вследствие травматической фрагментации эритроцитов.

В зависимости от места повреждения эритроцитов выделяют следующие группы причин:

1) Тромботические микроангиопатические гемолитические анемии (ТМАГА)

- ДВС;
- гемолитико-уремический синдром (ГУС) - синдром Гассера;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) - синдром Мошковица;

- тромботические осложнения при заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, узелковый периартериит); почечные заболевания (злокачественная гипертония, отторжение трансплантата, острый гломеруло-нефрит);

- гемангиомы (в том числе, синдром Казабаха-Меритта);
- заболевания печени (цирроз);
- генерализованный метастатический опухолевый процесс;
- укусы змеи.

2) Повреждение клапанов сердца (протезы клапанов, бактериальный эндокардит) и крупных сосудов (кальцификация аорты, стеноз или аневризма аорты и др.).

3) Маршевая гемоглобинурия и анемия спортсменов (марафон, занятия каратэ и другими боевыми видами спорта).

Наибольший интерес представляют ТМАГА. Причинами фрагментации эритроцитов в мелких сосудах являются:

- 1) альтерационные изменения сосудов;
- 2) наличие тромбов;
- 3) образование фибриновых нитей, «разрезающих» эритроциты.

Мелкие обломки эритроцитов захватываются макрофагами, более крупные фрагменты проходят с рубцеванием оболочки и поступают в кровоток. Их обнаружение является «визитной карточкой» заболевания. Мембрана деформированных эритроцитов становится более ригидной, и такие клетки подвергаются повторному дроблению в капиллярах. Разрушение клеток ведет к образованию прокоагулянтов, что усугубляет процесс внутрисосудистого свертывания и замыкает патологический круг гемолиза.

Клинические признаки. Чаще гемолитическая анемия возникает на фоне основного заболевания или развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Для этой анемии характерно желтушное окрашивание кожных покровов и слизистых, наличие геморрагического синдрома.

Лабораторные признаки

1) *Гематологический анализатор* отражает существенное снижение Hb, MCV, MCH, количества RBC и тромбоцитов; RDW значительно повышено. На эритроцитарной гистограмме определяются два пика, обусловленные двумя популяциями клеток с разным объемом. Характерен ретикулоцитоз и лейкоцитоз. При морфологическом исследовании эритроцитов выявляется анизоцитоз, шизоциты, микросфероциты, шиловидные, шлемовидные клетки. Обнаружение более 1% дробленных эритроцитов позволяет заподозрить ТМАГА.

2) *Лабораторные признаки гемолиза* (повышение ЛДГ, билирубина, особенно непрямой фракции, снижение гаптоглобина, гемосидеринурия). Гемоглобинурия менее характерна.

3) *Метаболизм железа* может носить характер ЖДА вследствие потери железа с мочой.

4) *Прямая проба Кумбса* обычно отрицательная.

5) *Нарушения гемостаза*, характерные для ДВС (в коагулограмме повышение содержания продуктов деградации фибрина и фибриногена, резкое снижение анти тромбина III, компонентов комплемента, положительный протаминсульфатный тест).

6) *Миелограмма* отражает гиперплазию эритроидного и мегакариоцитарного ростков.

7) Необходимо исследование состояния мелких сосудов: глазного дна путем *офтальмоскопии* и почек методом *доплерографии* для уточнения причины заболевания.

8) Для дифференциальной диагностики следует провести: лабораторный скрининг гемоглобинопатии, гемолитических анемий с тельцами Гейнца (нестабильный НВ, энзимопатии), исключить ЖДА и мегалобластные анемии.

Сочетание гемолитической анемии, фрагментации эритроцитов, лейкоцитоза и тромбоцитопении является дифференциально-диагностическим критерием ТМАГА.

Гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, довольно схожие по патогенезу и клиническим проявлениям заболевания. Идентифицировано большое количество молекулярных факторов, связанных, как предполагается, с происхождением ТТП и ГУС. Указанные заболевания входят в группу ТМАГА, так как независимо от этиологии именно ТМАГА является общей гистологической находкой. Учитывая эти особенности и схожесть клинических проявлений, В.С.Kaplan предположил в 1995 году классификацию ТТП и ГУС.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ И ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия (ТМАГА)

- ТМАГА при трансплантации костного мозга
- ТМАГА, ассоциированная с онкологическими заболеваниями
- ТМАГА, ассоциированная с медикаментами
- ТМАГА, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией
- ТМАГА, ассоциированная с беременностью
- ТМАГА, ассоциированная с веротоксином
- ТМАГА при дизентерии
- ТМАГА при стрептококковой пневмонии

Аутосомно-доминантная ТМАГА Аутосомно рецессивная ТМАГА

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА ТТП (СИНДРОМ МОШКОВИЦА)

Заболевание взрослых и детей старшего возраста, сопровождающееся тромбоцитопенической микроангиопатической неиммунной гемолитической анемией и тромбоцитопенией, неврологической симптоматической, нарушением функции почек по типу почечной недостаточности.

Случаи заболевания ТТП известны во многих странах мира, но величина показателя заболеваемости не известна.

Скорее всего, ТТП - полиэтиологичное заболевание. Этиологические факторы, единичные или множественные, пока не идентифицированы.

Предрасполагающие факторы. Наследование - аутосомно-рецессивное, генетические маркеры пока не описаны. Из предрасполагающих факторов негенетической природы имеют значение болезни соединительной ткани (чаще всего СКВ), злокачественные опухоли и даже беременность.

Пусковые факторы:

- 1) Инфекционные агенты: вирусы Коксаки А и В, микробы (E.coli, дизентерийная палочка и др.), нейтрализованные инфекционные агенты в вакцинах.
- 2) Лекарственные препараты: иммуносупрессивные средства (циклоsporин), антимитотические лекарства (метамицин С), цитостатические препараты (цитозар, даунорубин, блеомицин, винбластин, цисплатин и др.).
- 3) Тотальное облучение тела может вызвать острый радиационный нефрит, сочетающийся с ТМАГА.
- 4) Трансплантация костного мозга приводит к развитию ТТП в результате сочетанных воздействий неблагоприятных факторов: применение антимитотических агентов, цитостатических препаратов, облучения, иммунологической дисфункции.

Клеточные и молекулярные дефекты:

1. Повреждение эндотелия капилляров.
2. Дефект простаглицлина.
3. Аномалия мультимера фактора Виллебранда.
4. Активация тромбоцитов.

Патогенез. Наблюдаемое при ТТП повреждение сосудистого эндотелия мелких сосудов и капилляров, независимо от причин его вызвавших (эндотоксины, вирусы, циркулирующие антитела, лекарства, облучение), ведет к развитию ТМАГА. В последние годы было предположено, что в патогенезе ТТП и спорадического ГУС имеет значение апоптоз-запрограммированная клеточная смерть. Показано, что плазма больных ТТП способна индуцировать апоптоз и экспрессию FAS (CD-95) молекул, ассоциированных с апоптозом, в клетках кожного, почечного и мозгового эндотелия, что совпадает с локализацией клинических проявлений ТТП. Таким образом, ТТП включает в себя несколько связанных синдромов с различными причинами и механизмами развития. Единой основой для всех этих синдромов является патоморфологическая картина, характеризующаяся полиорганым микроваскулярным тромбозом.

ТТП в большинстве случаев остро возникающее и быстро протекающее состояние. Среди заболевших преобладают лица в возрасте от 10 до 50 лет. Женщины заболевают несколько чаще мужчин. Хроническая форма ТТП встречается редко и характеризуется большой выживаемостью, даже при наличии признаков активности процесса. В связи с улучшением лечения острых форм ТТП все чаще стали выявляться рецидивирующие формы. Длительность бессимптомного периода при этой форме болезни различна и колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет. Прогноз рецидивирующей формы - плохой. В литературе описана также семейная форма ТТП. Она имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и характеризуется острыми проявлениями.

Клиническая картина. Заболевание начинается внезапно на фоне полного здоровья или после перенесенных ОРВИ или кишечных инфекций. Довольно часто развернутой клинической картине предшествует продромальный период, в котором выявляются слабость, быстрая утомляемость, головная боль, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе и грудной клетке, нарушения зрения и др. Клиническая картина ТТП характеризуется 5 ведущими симптомами:

- 1) лихорадкой,
- 2) неврологической симптоматикой,
- 3) неиммунной гемолитической анемией,
- 4) тромбоцитопенией с развитием полиморфного геморрагического синдрома (петехии, экстрavasаты, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровотечения из ЖКТ, кровоизлияния в сетчатку и др.),
- 5) поражением почек с возможным развитием ОПН.

Лихорадка неправильного типа может достигать 38,5°C и более. Неврологическая симптоматика появляется довольно рано и чрезвычайно полиморфна (заторможенная речь, нечеткость и затуманенность зрения, диплопия, дезориентация, атаксия, тремор, гемипарезы, гемиплегии, судороги, летаргия, острые нарушения психики, коматозные состояния).

Лабораторные признаки:

1) В *анализе периферической крови* отмечается снижение НВ от 100 до 50 г/л, нормохромный и нормоцитарный характер анемии, наличие шизоцитов, обломков эритроцитов, ретикулоцитоз.

2) В *биохимическом анализе крови* - признаки внутри-сосудистого гемолиза - повышение уровня ЛГД, снижение гаптоглобина, повышение свободного НВ в сыворотке крови, повышение непрямого билирубина. В большинстве случаев регистрируется выраженная тромбоцитопения ($70-20 \times 10^9/\text{л}$ и ниже).

3) Поражение почек приводит к появлению в *анализах мочи* белка, эритроцитов, цилиндров, гемоглобину-рии, олигурии и анурии.

Лечение:

Наиболее хорошие результаты в лечении ТТП достигнуты с помощью введения больших доз свежезамороженной плазмы или с помощью плазмообмена, проводимых на фоне симптоматического лечения почечной недостаточности и лечения основного заболевания, если ТТП является

вторичным процессом. Эффективность применения стероидов, иммуносупрессивных препаратов, спленэктомии, гепарина, тромболитических средств, антитромбоцитарных дезагрегантов не доказана в рандомизированных мультицентровых исследованиях. Разрабатываются методы лечения с применением высоких доз внутривенного иммуноглобулина (400 мг/кг/сут и более) и ингибиторов апоптоза.

Прогноз.

До применения высоких доз донорской плазмы и плазмообмена летальность при ТТП превышала 90%. В настоящее время летальность значительно снижена и поддерживается за счет молниеносных форм и форм с непрерывным рецидивированием.

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (СИНДРОМ ГАССЕРА)

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ГУС) (СИНДРОМ ГАССАРА).

Заболевание преимущественно раннего детского возраста, характеризующееся острой почечной недостаточностью (ОПН), неиммунной гемолитической анемией и геморрагическими проявлениями, связанными с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления.

Случаи заболевания ГУС регистрируются почти во всех странах мира. Эндемическими регионами считают Аргентину, Калифорнию (США), Нидерланды. Годовая заболеваемость ГУС колеблется в различных странах от 0,2 до 3,4 случая на 100 000 детей. По данным американских авторов, заболеваемость ГУС среди детей черной расы почти в 10 раз ниже (0,043) по сравнению с белыми детьми (0,45; $p < 0,001$). Частота заболевания среди мужского и женского пола приблизительно одинакова. Смертность от ГУС в последние годы значительно снизилась и составляет от 10% до 30% в зависимости от формы заболевания.

ГУС является полиэтиологическим заболеванием и может развиваться после воздействия вирусов (Коксаки, гриппа, аденовирусов, энтеровирусов, вируса Эпштейна-Барр), бактерий (кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, пневмококк, иерсении, клостридии), токсических веществ, лекарственных препаратов (гормональные контрацептивы, цитостатические препараты), ионизирующего облучения. Описаны случаи наследственного заболевания.

Весомое подтверждение инфекционной природы хотя бы части случаев ГУС получено в 1983 г., когда был выделен веротоксин (эндотоксин) *Escherichia Coli* 0157:H7 и введено понятие VTEC-инфекции. Распространенность VTEC-инфекции 12,1 случая на 100 000 населения в год. Регистрируется 1 случай ГУС на 14-19 случаев VTEC-инфекции. Заболеваемость VTEC-инфекцией наиболее высока в мае-сентябре (64-81% случаев), преобладают дети моложе 5 лет. Передача VTEC-инфекции от человека к человеку обсуждается.

Основной механизм развития заболевания - первичное повреждение одним или несколькими факторами (эндотоксином, нейраминидазой, вазоактивными аминами, лекарственными препаратами и др.) эндотелия сосудов, особенно клубочков почки. Нарушение эндотелиального барьера, базальной мембраны и сужение просвета сосудов приводят к процессам

локального внутрисосудистого свертывания крови. Происходит отложение фибрина, как субэндотелиально, так и в просвете капилляров, что приводит к ТМАГА. Генез тромбоцитопении при ГУС связан с укорочением времени жизни тромбоцитов. Однако не понятно, какой механизм преобладает - деструкция тромбоцитов и разрушение в селезенке; перераспределение в результате повышенного потребления на построение тромбов; внутрипочечная агрегация. Запускаются процессы внутрисосудистого свертывания крови, возникают микротромбозы, преимущественно локализующиеся в почках.

Выделяют следующие формы гемолитический уремический синдром:

Классическая форма, при которой отмечаются спорадические случаи заболевания детей в возрасте до 2-3 лет, чаще летом, без четкой связи с инфекцией. В продромальном периоде - проявления гемоколита. Развивается гломерулярная тромботическая микроангиопатия. Сосудистая гипертензия формируется редко. Лечение ОПН, как правило, эффективно. Прогноз относительно благоприятный. Летальность до 10%.

Постинфекционная форма развивается в результате действия микробной нейраминидазы. Предшествуют заболевания, вызванные шигеллами, вирусами, *Streptococcus pneumoniae* и др., протекающими с эндотоксемией.

Редко наблюдается у детей до года. ГУС у детей первых лет жизни, вызванный веротоксином *Echerichia Coli*, сопровождается развитием коагулопатии потребления, более тяжелой лейкомоидной реакцией крови, высокой смертностью.

Наследственные формы передаются аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно. Поражаются дети любого возраста. Заболевают члены одной семьи. Характерны артериальная микроангиопатия, высокая гипертензия, тяжелое хроническое и рецидивирующее течение. Выделяют три варианта наследственной формы ГУС:

а) в эндемическом районе заболевают разные члены семьи, разнополые, различного возраста. Смертность невысокая;

б) вне эпидемии заболевают родственники в одном и том же возрасте. Наследование аутосомно-рецессивное. Смертность высокая;

в) заболевают члены семьи разных поколений и возрастов, с интервалом свыше года. У взрослых провоцировать ГУС могут пероральные контрацептивы и беременность. Смертность высокая.

Клиническая картина.

Заболевание начинается с нетяжело протекающего респираторного синдрома (гиперемия слизистой ротоглотки, насморк, иногда конъюнктивит, субфебрильная температура), длительностью 1-2 дня. На 2-5 день появляется желудочно-кишечный синдром: повторная рвота, учащение стула до 3-7 раз в сутки, стул жидкий, иногда с кровью. Продолжительность синдрома 2-4 дня. Почечный синдром, появляющийся на 3-6 сутки, характеризуется уменьшением выделительной функции почек, появлением в моче эритроцитов,

лейкоцитов, белка, цилиндров (могут быть оксалаты); развитием ОПН на 5-13 день, в 50% случаев выявляется гипертензия.

Диагноз базируется на выявлении совокупности клинических проявлений острой почечной недостаточности со снижением диуреза и лабораторных данных:

1) появлением в анализе мочи эритроцитов, фибрино-вых сгустков, лейкоцитов, цилиндров, белка; с электролитными нарушениями (гипокальциемия, гиперкалиемия);

2) изменения кислотно-щелочного состояния крови в виде ацидоза с развитием гипертензии, отеков, задержки жидкости;

3) в анализе периферической крови - ТМАГА с внутрисосудистым гемолизом со снижением НВ и количества RBC, ретикулоцитозом, наличием эритроцитов измененной формы ("шлемовидные" эритроциты), неймунной тромбоцитопении;

4) повышением свободного НВ в сыворотке крови, нерезко выраженной непрямой гипербилирубинемией, повышением ЛДГ;

5) отрицательная проба Кумбса;

6) изменения на энцефалограмме - угнетение потенциалов быстрой активности и нарастание медленных волн.

Дифференциальная диагностика проводится с ТТП, иммунной тромбоцитопенической пурпурой, гемолитической анемией с внутрисосудистым гемолизом (АИГА, дефицит Г-6-ФДГ).

7) повышением свободного НВ в сыворотке крови, нерезко выраженной непрямой гипербилирубинемией, повышением ЛДГ;

8) отрицательная проба Кумбса;

9) изменения на энцефалограмме - угнетение потенциалов быстрой активности и нарастание медленных волн.

Дифференциальная диагностика проводится с ТТП, иммунной тромбоцитопенической пурпурой, гемолитической анемией с внутрисосудистым гемолизом (АИГА, дефицит Г-6-ФДГ).

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

1. *Температурные реакции*, обусловленные наличием в перелитой крови лейкоцитов, тромбоцитов и агглютининов. При их возникновении необходимо прекратить трансфузии с дальнейшим применением антигистаминных препаратов, анальгетиков и кортикостероидов. Эти реакции можно предупредить использованием эритромаcсы, обедненной лейкоцитами, с использованием специальных фильтров или многократного отмывания. При длительном хранении консервированной крови могут образовываться микроагрегаты лейкоцитов и тромбоцитов, которые при трансфузии могут вызвать закупорку мелких сосудов легких. У пациентов возникают боли в грудной клетке при дыхании, озноб, гипертермия, цианоз и гипертензия. Это осложнение предупреждают использованием отмытых или размороженных эритроцитов.

2. Различают *два типа реакций, связанных с попаданием плазмы:*

- а) при возникновении уртикарной сыпи следует при-остановить трансфузию, назначить антигистаминные препараты и после исчезновения сыпи продолжить трансфузию;
- б) анафилактическое состояние клинически может проявляться кашлем, болями в груди, тошнотой, рвотой, болями в животе, диареей, нестабильной гемодинамикой, потерей сознания и шоком. При возникновении этих симптомов необходимо прекратить трансфузию, ввести сердечно-сосудистые средства, кортикостероиды, спазмолитические препараты. Профилактика состоит в использовании крови доноров с отсутствием Ig A. Иногда отмечается посттрансфузионная пурпура, проявляющаяся через неделю после трансфузии, вследствие образования антитромбоцитарных антител. В чрезвычайно редких случаях переливания зараженной крови из-за присутствия эндотоксинов возникает гипертермия, шок, гемоглобинурия, почечная недостаточность, ДВС-синдром. Терапия комплексная, включающая антибиотики.

3. *Инфекционные* заболевания, связанные с использованием крови, зараженной вирусом гепатита В, С, цито-мегаловирусом, возбудителем сифилиса, плазмодием малярии и ВИЧ. Не следует забывать о таком осложнении, как перегрузка кровообращения.

4. *Гемолитические осложнения:*

Острые гемолитические кризы, как правило, отмечаются при переливании крови, несовместимой по системе АВО, и имеют характерную клиническую картину острого гемолиза. Для резус-конфликта характерно: тромбгеморрагический синдром, понижение артериального давления. Тяжесть гемолитического шока разнится по показателям артериального давления: до 90, до 70, менее 70 мм рт ст.

Лабораторная диагностика: выявление сенсibilизации достигается путем исследования сыворотки больного с эритроцитами донора в условиях, облегчающих склеивание эритроцитов неполными антителами IgG класса (альбумин, желатин, ферменты протеолиза - папайи, бромелайн) или с помощью непрямой пробы Кумбса.

- 1) Непрямая проба Кумбса - выявление в сыворотке больного антител, адсорбирующихся на сенсibilизированных донорских эритроцитах.
- 2) Прямая проба Кумбса - выявление сенсibilизированных, вследствие аутоиммунного гемолиза, эритроцитов больного, ГБН, трансфузионной иммунизации (на гепарине).
- 3) Проба с папайном - выявление неполных тепловых антител.
- 4) Совместимость у больных с повторными переливаниями определяется свежей сывороткой, взятой в день переливания.

Этапы диагностики анемий

1. Анамнез заболевания. При сборе анамнеза необходимо помнить о распространенности заболевания в популяции, учесть нацио-

нальность родителей ребенка, семейный анамнез (степень родства в браке, данные о желтушности кожных покровов, снижении НВ, наличии желчно-каменной болезни у членов семьи, случаи мертворожденности или ранней смерти сибсов), НВ у матери во время беременности, степень доношенности ребенка, характер вскармливания, сроки появления и динамику развития основных симптомов заболевания, провоцирующие факторы (кро-вопотери, острая или хроническая инфекция, прием лекарственных препаратов, продуктов питания), предварительное лечение.

2. Клинический осмотр. Для всех больных со снижением НВ независимо от нозологии характерен анемический синдром, который описан в разделе «Основные синдромы при анемиях». Далее необходимо выявить клинические симптомы, присущие каждому виду анемии (табл. 11).

3. Лабораторные критерии. 1. Объективные критерии анемии - снижение уровня НВ менее 110 г/л у детей до 5 лет, менее 120 г/л у детей старше 5 лет, менее 120 г/л у подростков-девочек, менее 130 г/л у подростков-мальчиков, возможное падение величины Ht ниже 35% у детей, ниже 37% у девушек и ниже 42% у школьного. Оценка тяжести анемии: лёгкая степень - НВ 110-90 г/л, средняя - НВ 90-70 г/л, тяжелая - ниже 70 г/л.

2. Исследования, определяющие этиопатогенетическую форму анемии.

3. Характеристика тяжести течения анемии в динамике.

4. Оценка клинического анализа крови. В настоящее время в распоряжении врача имеются два способа выполнения клинического анализа крови: классический ручной метод и автоматический метод, выполняемый на гематологических анализаторах.

Таблица 11.

Специфичные клинические симптомы различных видов анемий

ЖДА	Дистрофические изменения кожи и ее придатков, дисфагия, извращение вкуса, обоняния, мышечные боли и гипотония, субфебрилитет.
АХБ	Наличие хронической инфекции, неопластического заболевания.
Р-талассемия и другие гемоглобинопатии	Большая форма - костные и органые признаки расширения плацдарма кроветворения, симптомы анемии тяжелой степени и гемохроматоза, синдром ги-перспленизма. Промежуточная форма - синдром перегрузки железом, гемолитический синдром, ЖКБ.
Серповидно-клеточная анемия	Задержка физического развития, трофические язвы, асептический некроз головок костей, инфаркты органов, ЖКБ, абдоминальные кризы, кровоизлияния в сетчатку, парестезии.
Мегалобластные анемии	Лимонный оттенок кожных покровов. Глоссит, "лакированный" язык. У детей раннего возраста развиваются отставание в физическом развитии, хроническая диарея, симптомы поражения периферической нервной системы. При дефиците фолиевой кислоты неврологическая симптоматика не встречается.
АА	Геморрагический синдром, бактериальные и грибковые инфекции, типичен дентальный воспалительный процесс. Врожденные формы АА - задержка физического развития, стигмы и аномалии развития скелета, короткая шея, "кофейные пятна" на коже, дистрофия ногтей, лейкоплакия слизистых рта, симптомы мальабсорбции.
АИГА	Внезапное возникновение симптомов анемии с повышением температуры тела, гемолитический синдром, темная моча.
Дефицит Г-6-ФДГ	Гемолитический синдром эпизодический, связанный с приемом лекарств, инфекцией, употреблением бобовых культур, реже хронический гемолиз.
НС	Гемолитический синдром, готическое небо, характерен гепато-лиенальный синдром.
ТГА	Гемолитический, геморрагический синдром, ОПН.
СБА	Чаще болеют мальчики. Постепенное нарастание симптомов анемии и перегрузки железом.
Нестабильный НВ	Гемолитический синдром, возможны гемолитические кризы на прием некоторых лекарств.

Сравнительная оценка надежности

Ручной способ исследования.

Ценность ручного способа, прежде всего, определяется возможностью морфологического описания клеток крови. Учитывая невысокую производительность и точность, большую трудоемкость ручного способа, целесообразно ограничить применение данного способа следующими случаями:

- 1) морфологическое описание клеток крови (табл. 14);
 - 2) подсчет нормобластов при высоком лейкоцитозе (по данным автоматического анализа) у больных большой и промежуточной формой β -талассемии, АИГА;
 - 3) подсчет тромбоцитов при высоком тромбоцитозе по данным автоматического анализа;
- подсчет ретикулоцитов (табл. 14).

Каждый из способов имеет свои преимущества, они дополняют друг друга и в совокупности позволяют провести более глубокий анализ и сориентироваться в дальнейшем диагностическом поиске.

Автоматический способ подсчета клеток крови. По сравнению с ручным способом гематологический автоматический анал

лизатор более подробно характеризует эритроцитарный росток. Параметры, определяемые анализаторами, представлены в табл. 12.

Таблица 12.

Гематологические показатели, определяемые автоматическими анализаторами

Параметр	Complete Blood Count	Показатели цельной крови
WBC	White Blood Cells	количество лейкоцитов
RBC	Red Blood Cells	количество эритроцитов
HB	Hemoglobin	гемоглобин
Ht	Hematocrit	гематокрит
MCV	Mean Cell Volume	средний объем эритроцита
MCH*	Mean Corpuscular Hemoglobin	среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
RDW**	Red Distribution Width	ширина распределения эритроцитов по объему
PLT	Platelet	количество тромбоцитов
MPV	Mean Platelets Volume	средний объем тромбоцитов
PCT	Platetcrit	тромбокрит
PDW	Platelet Distribution Width	ширина распределения тромбоцитов по объему
DIFF	Differential WBC Count	дифференциальный анализ лейкоцитов
LYM	Lymphocytes	лимфоциты
MON	Monocytes	моноциты
GRA	Granulocytes	гранулоциты
EOS	Eosinophiles	эозинофилы
BAS	Basophiles	базофилы
ALY	Atypical Limphocytes	атипичные лимфоциты
LIC	Large Immatured Cells	большие незрелые клетки
CHCH***	Mean Cellular Hemoglobin Concentration	средняя клеточная концентрация гемоглобина
HDW***	Hemoglobin Distribution Width	ширина распределения эритроцитов по концентрации гемоглобина

- аналог цветового показателя

** - численно отражает степень анизоцитоза

*** - параметры, производимые только на приборах серии Technicon H-1

Таблица 13.

Средние значения эритроцитарных показателей в зависимости от возраста ребенка

Возраст	НВ (г/л)	Нt (%)	RBC (10 ¹² /л)	MCV фл	MCH (пг)	MCHC (г/дл)
пуповинная кровь	171 + 1,8	52,0+5	4,64+0,5	113+6	37+2	330+1
1 ДН	194+2,1	58,0+7	5,3+0,5	110+6	37+2	33+1
24-37 дн	141 + 1,9	45,0+7	4,35+0,6	104+11	32+3	31+3
2-2,5 мес	114+1,1	38,0+4	3,75+0,5	101+10	30+3	30+2
3-3,5 мес	112+0,8	37,0±3	3,88+0,4	95±9	29+3	30+2
5-7 мес	115+0,7	38,0+3	4,21+0,5	91+9	27+3	30+2
11-13 мес	119+0,6	39,0+2	4,44+0,4	88+7	27+2	30+1
1,5-3 года	118+0,5	39,0+2	4,45+0,4	87+7	27+2	30±2
5 лет	127+1,0	37,0±3	4,65+0,5	80+4	27+2	34+1
10 лет	132+1,2	39,0±3	4,8±0,5	81+6	28+3	34+1
школьники	155+1,1	46,0+3,1	5,11+0,3	90,1±4,8	30,2+1,8	33,7+1,1
девушки	137+1,0	40,9±3	4,51±0,3			

Таблица 14.

Нормативы показателей крови

Показатели	Нормативы		
	Дети до 5 лет	Девушки	Школьного
Концентрация гемоглобина (нижняя граница нормы), г/л	110	120	140
Величина гематокрита (нижняя граница нормы), %	35	37	42
Количество эритроцитов, $\times 10^9$ /л	3,8-5,1		
Ретикулоциты, %	До 1 года 0,5-3, после 1 года 0,5-1		
Диаметр эритроцитов, мкм	7,2-7,5		
Железо сыворотки, мкмоль/л	12,5-30		
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	45 - 62,5		
Насыщение трансферина железом, %	25-45		
Ферритин сыворотки, нг/мл	30-300		
Гемоглобин А, %	96,5-98		
Гемоглобин А ₂ , %	2-3,5		
Гемоглобин F, %	1 (методом электрофореза)	2 (по методу Бетке)	
MCV, фл	80-94		
MCH, пг	27-31		
MCHC, г/л	32-36		
RDW, %	14,5		
Осмотическая резистентность эритроцитов	начало гемолиза -при концентрации NaCl 0,44+0,02 %	конец гемолиза при концентрации NaCl 0,3+0,02%	
Копропорфирин мочи, мкг/сут	50		
у-аминолевулиновая кислота мочи, мг/л	3		
Витамин B12 сыворотки, пг/мл	100-250 (74-185)		
Фолиевая кислота эритроцитов, нг/мл	125-600		
Фолиевая кислота сыворотки, нг/мл	5-15		
Свободный гемоглобин плазмы, г/л	0,05		
Десфераловый тест, мг/сут	0,65		
Экскреция свинца с мочой, мкг/сут	90		

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	- апластическая анемия
АИГА	- аутоиммунная гемолитическая анемия
АлАт	- аланинаминотрансфераза
АЛГ	- антилимфоцитарный глобулин
АТГ	- антиtimoцитарный глобулин
АХБ	- анемия при хронических болезнях
АН	- анемия новорожденных
АНН	- анемия недоношенных новорожденных
ГБН	- гемолитическая болезнь новорожденных
Г-6-ФДГ	- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖДА	- железодефицитная анемия
ЖДС	- железодефицитные состояния
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИГЛ	- идиопатический гемосидероз легких
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МАГА	- микроангиопатическая гемолитическая анемия
НТЖ	- насыщение трансферрина железом
НАДФН	- восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НПФГ	- наследственное персистирование фетального гемоглобина
ОПН	- острая почечная недостаточность
ОРЭ	- осмотическая резистентность эритроцитов
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПК	- пируваткиназа
ПНГ	- пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПТГ	- паратиреоидный гормон
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СБА	- сидеробластная анемия
СКВ	- системная красная волчанка
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита человека
С-РБ	- С-реактивный белок
СФ	- сывороточный ферритин
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТМАГА	- тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия
ТКМ	- трансплантация костного мозга
ТТЛ	- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ЦМВ	- цитомегаловирусная инфекция
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЭПО	- эритропоэтин
HLA	- человеческий лейкоцитарный антиген
НВ	- гемоглобин
MCV	- средний объем эритроцита
MCH	- среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	- средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците
PLT	- тромбоциты
RBC	- эритроциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Г.М., Эфендиев З.И., Газиев Л.Г. и др. Спленэктомия в комплексном лечении больных талассемией.// Гематология и трансфузиол.,1988, 9: 13-16.
2. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста.// С-П, Гиппократ, 1998.
3. Байдун Л.В., Логинов А.В. Значение автоматического анализа крови в клинической практике.// Гематология и трансфузиол.,1996, 2: 36-41.
4. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы.// М., Медицина, 1988, 447.
5. Берман Р.Е., Воган В.К. Педиатрия, руководство, т.5.// М., Медицина, 1988, 377.
6. Вуд. М. Оценка анемии. В кн.: Секреты гематологии и онкологии. Пер. с англ.// М., "Издательство Бином", 1997: 31-38.
8. Калиничева В.Н. Анемии у детей.// М., Медицина, 1983.
9. Карамян Н.А., Смирнова НС, Гайдукова Н.В., Казанец Е.Г., Токарев Ю.Н. Гепатоэритропоэтическая порфирия в детской дерматологической практике (обзор литературы и описание собственных наблюдений)// Российский журнал кожных и венерических болезней, 2000, 4: 27-29.
10. Кузнецова Ю.В., Ковригина Е.С., Токарев Ю.Н. Оценка эритроцитарных параметров автоматического анализатора крови и их применение для диагностики анемий. // Гематология и трансфузиол., 1996, 5: 44-47.
11. Масчан А.А., Богачева Н.Ю., Литвинов Д.В. Трехростковые аплазии кроветворения у детей: диагностика и лечение.// Рос. педиатр, журн., 1998,6:5-
12. Морщакова Е.Ф., Дмитриев А.В., Борисова И.Т. Анемии недоношенных и эритропоэтин // Педиатрия, 1997, 4: 49-53.
13. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей.// Санкт-Петербург, Питер, 2001.
14. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Болезни перегрузки железом.//М: ИД Мед-практика, М, 2004.
15. Самочатова Е.В., Масчан А.А., Кравченко Е.Г. Анемия Фанкони: современная диагностика и терапия. // Информационное сообщение, М., 2002.
16. Сметанина Н.С, Токарев Ю.Н. Хелаторная терапия при вторичной (посттрансфузионной) перегрузке железом.// Гематология и трансфузиология, 1999,5:44-46.

17. Салиев К.К., Саттарова Д.А., Чуканин Н.Н., и др. Распространения недостаточности Г-6ФДГ эритроцитов среди этнических групп населения Ферганской долины. Журн. Пробл. Гематология и трансфузиология. 1977 №8. С.59-60.
19. Салиев К.К. Этногеографические особенности распространения наследственных эритроцитопатии реди населения Ферганской долины. Журн. Пробл. Гематология и трансфузиология с.986, №11. С 7-10.
20. Салиев К.К. Важнейшие наследственные эритроцитопатии среди населения Средней Азии. Ленинград 1987. Автореферат диссертации доктор медицинских наук.
21. Токарев Ю.Н.и др. Наследственные анемии и гемоглобинопатии.// М., Медицина, 1983, 280.
- 21.Токарев Ю.Н., Андреева А.П., Левина А.А., Ковригина Е.С. Влияние различных схем трансфузионной терапии на метаболизм железа у больных бета-талассемией.// Педиатрия. 1990: 93-94.
21. Уиллоуби М. Пер. англ. Детская гематология.// М., Медицина, 1981.
22. Bolton-Maggs P. The diagnosis and management of hereditary spherocytosis. // Bailliere's Clinical Hematology. 2000, Vol. 13, 3: 327-342.
23. Cao A., Gabutti V., Masera G. et al. Management protocol for the treatment of thalassemia patients.// WHO, New York, 1992.
24. Fucharoen S., Winichagoon P., Piankijagum A. Standardization on laboratory diagnosis of thalassemia and abnormal hemoglobin // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Haelth. 1999. Vol. 30, Suppl. 3: 90-98.
25. Gehrs B.C, Friedberg R.C. Autoimmune hemolytic anemia.// Am. J. Hematol. 2002 Apr, 69 (4): 258-71
26. Green R. Cobalamin and folate deficiency: the antecedents and associations of anemia. XXVI Congress of the International Society of Hematology. -Singapore 1996: 129.
27. Hoffman R., Edward I., Benz Jr. Saford J. Hematology. Basic Principles and Practice. // Churchill Livingstone, 1995.
28. Lee G.R.Foerster J., Athens J.W., Lukens J.N. Wintrobe's Clinical Hematology. Ninth edition.//Philadelphia. London, 1993.

29. Nathan D., Oski F. Hematology of infancy and childhood. // Philadelphia: Saunders, Ed 6, 2003.
30. Phibbi R.H., Shannon K. M., Mentzez W.C. Acta Haematology (Basel) // 1992, 87, suppl: 28-30.
31. Salama A. Aquired immune hemolytic anemia's.//The Umsc. 2004, Feb, 61 (2): 178-86.
32. Smith H. Diagnosis in Pediatric Hematology.// Churchill Livingstone. 1996.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Диагностика и дифференцированное лечение различных анемии у детей и школьного возраста	4
2. ОСНОВНЫЕ СИНДРОМ ПРИ АНЕМИЯХ.....	5
3. СИНДРОМ ГЕМОЛИЗА	5
4. Синдром неэффективного эритропоэза.....	7
5. Синдром дизэритропоэза	7
6. Синдром перегрузки железом	7
7. Синдром гиперспленизма.....	8
8. Постспленэктомический состояний.....	9
9. НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АНЕМИЙ. АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ (ОСТРАЯ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ).....	10
10. Железодефицитная анемия (ЖДА).....	10
11. Заболевания, сопровождающиеся железодефицитной анемией...	17
12. Синдром гудпасчера	20
13. Атрансферринемия.....	21
14. Анемии при хронических болезнях (АХБ).....	22
15. Анемии при хронической почечной недостаточности и в процессе диализного лечения	25
16. Основные причины гемолиза во время гемодиализа.....	27
17. Сидеробластные анемии (СБА).....	35
18. Наследственная СБА врожденная форма, связанная с полом....	36
19. Врожденная форма, резистентная к лечению пиридоксином	37
20. Ассоциированные СБА Порфирия	38
21. Врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь гюнтера)..	38
22. Гепатоэритропоэтическая порфирия	38
23. Эритропоэтическая протопорфирия	39
24. Идиопатические СБА	39
25. Диагностика и лечения наследственных гемолитические анемии у детей и школьного возраста.....	40
26. Классификация талассемии.....	40
27. Гемолитическая анемия, обусловленная носительством нестабильного гемоглобина.....	46
28. Серповидноклеточная анемия.	47
29. Гемолитические анемии, обусловленные нарушением структуры и функции белков мембраны эритроцитов	49
30. Наследственный эллиптоцитоз (НЭ).....	53
31. Типичный наследственный эллиптоцитоз.....	53

32. Южноазиатский эллиптоцитоз.....	54
33. Гемолитические анемии, обусловленные дефицитом эритроцитарных энзимов	54
34. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	55
35. Дефицит пируваткиназы (ПК).....	57
36. Дефицит глюкозофосфатизомеразы (ГФИ).....	57
37. Анемии новорожденных и недоношенных детей ...	59
38. Анемия в результате кровопотери.....	60
39. Классификация кровотечений у новорожденных детей	
40. Фето-фетальные трансфузии.....	61
41. Нарушения в акушерской практике и аномалии в формировании плаценты и пуповины.....	62
42. Гемолитическая болезнь новорожденных	63
43. ГБН, Обусловленная несовместимостью в системе Rh.....	63
44. Распространенность.	64
45. Осложнения гемолитическая болезнь новорождённых.....	65
46. Диагностика резус несовместимий гемолитическая болезнь новорожденных.....	65
47. Дифференциальный диагноз ГБН.....	66
48. Гемолитическая болезнь новорождённых при аво-несовместимости.....	67
49. Анемия недоношенных новорожденных детей.....	68
50. Врожденные дизэритропоэтические, апластические, мегалобластные и аутоиммунные анемии	72
51. Апластические анемии	73
52. Врожденный дискератоз.....	74
53. Амегакариоцитарная тромбоцитопения.....	75
54. Синдром швахмана-даймонда-Оски.....	75
55. Парциальная красноклеточная аплазия	78
56. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.....	79
57. Мегалобластные анемии	80
58. Приобретенные аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА).....	85
59. Гемолитические анемии, вызванные лекарственными препаратами.....	87

60. Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi Агглютинами.....	87
61. Аутоиммунная гемолитическая анемия с двухфазными холодовыми гемолизинами	88
62. Лечение аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми агглютинами.....	88
63. Механические гемолитические анемии.....	89
64. Сочетание гемолитической анемии, фрагментации эритроцитов, лейкоцитоза и тромбоцитопении является дифференциально-диагностическим критерием ТМАГА.....	91
65. Классификация тромботической тромбоцитопенической пурпуры и гемолитико-уремического синдрома.....	91
66. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ТТП (синдром Мошковица).....	92
67. Гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера).....	94
68. Выделяют следующие формы гемолитический уремический синдром.....	95
69. Возможные осложнения трансфузионной терапии.....	95
70. Этапы диагностики анемий.....	98
71. Список сокращения.....	103
72. Список литература	104