

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В. А. Кувшинников, С. Г. ШЕНЕЦ

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2014

УДК 615.155.194.7-053.2(075.8)

ББК 54.11 я73

К88

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 19.06.2013 г., протокол № 10

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. М. Чичко; канд. мед. наук, доц. каф. детской гематологии Белорусской медицинской академии последипломного образования Л. И. Волкова

Кувшинников, В. А.

К88 Апластические анемии у детей : учеб.-метод. пособие / В. А. Кувшинников, С. Г. Шенец. – Минск : БГМУ, 2014. – 26 с.

ISBN 978-985-567-024-8.

Представлены различные апластические анемии у детей (врожденные и приобретенные). Рассмотрены эпидемиология, этиология, клинические проявления, лечение. Приводятся принципы интерпретации миелограммы.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического и лечебного факультетов, медицинского факультета иностранных учащихся, а также курсантов 5-го курса военно-медицинского факультета.

УДК 615.155.194.7-053.2(075.8)

ББК 54.11 я73

ISBN 978-985-567-024-8

© Кувшинников В. А., Шенец С. Г., 2014

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2014

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Апластические анемии у детей». Изложенный материал рассматривается по дисциплине «Педиатрия» в рамках темы «Апластические анемии у детей».

Общее время занятия:

- педиатрический факультет — 6 ч;
- лечебный факультет — 5 ч.

Апластические анемии (АА) — это сборная группа заболеваний, основным признаком которых является депрессия костномозгового кроветворения и периферическая панцитопения (анемия разной степени выраженности, тромбоцитопения, лейкогранулоцитопения и ретикулоцитопения) при отсутствии диагностических признаков лейкоза, миелодиспластического синдрома, миелофиброза и метастазов опухоли. При АА имеется утрата одного или всех трех ростков гемопоэза и замещение кроветворного костного мозга жировой тканью.

АА сопровождаются задержкой физического развития детей уже на ранних этапах, нарушением становления иммунной системы и других систем и органов растущего ребенка.

Своевременно диагностировать, проводить адекватное лечение АА должен и педиатр, и врач-лечебник широкого профиля.

Цель занятия: научиться диагностировать АА у детей, дифференцировать различные виды анемий, оказывать экстренную и плановую лечебную помощь, уметь организовать диспансеризацию больных.

Задачи занятия: студент должен *знать*:

- роль основных гемопоэтических факторов в осуществлении гемопоэза в целом и отдельных ростков в частности;
- роль различных клеток крови в процессах роста и развития ребенка, в функционировании различных систем и органов;
- клинические проявления различных вариантов АА;
- лабораторную диагностику АА;
- классификацию АА;
- лечение АА у детей.

Студент должен *овладеть навыками*:

- выявления больных с АА;
- назначения лабораторного и клинического обследования этих патологических состояний;
- интерпретации результатов обследования;
- назначения лечения.

Студент должен *уметь*:

- собрать анамнез, выявить причину анемии,
- составить план обследования,
- составить алгоритм диагностики,

- обосновать диагноз,
- назначить лечение.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы студенту необходимо повторить:

- из *нормальной физиологии*: функционирование системы кроветворения;
- *биологической химии*: роль эритропоэтина, тромбопоэтина и других гемопоэтических факторов в гемопоэзе;
- *пропедвтики детских болезней*: анатомо-физиологические особенности кроветворения у детей разных возрастов, семиотику анемий у детей;
- *патологической физиологии*: нарушения гемопоэза различного генеза.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Общая характеристика гемопоэза.
2. Эритропоэз, морфология, кинетика.
3. Функции эритроцитов.
4. Структура, функции, типы гемоглобина.
5. Изменения гемоглобинов при патологии.

Контрольные вопросы по теме:

1. В каких костях происходит гемопоэз у детей первых трех лет? У подростков?
2. Норма гемоглобина у детей разного возраста.
3. Особенности морфологии эритроцитов при различных анемиях.
4. Регенераторные особенности крови (содержание ретикулоцитов) при различных анемиях.
5. Классификация АА.
6. Распространенность АА.
7. Лабораторная диагностика АА у детей.
8. Клинические проявления различных видов АА.
9. Лечение АА.

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Апластическая анемия (АА) — код Д61 по МКБ–10 — патологическое состояние, при котором имеет место панцитопения или анемия в периферической крови, сочетающаяся с угнетением кроветворения в костном мозге без признаков гемобластоза.

Эпидемиология. Уровень заболеваемости приобретенными АА составляет в Европе 2–5, в России — 4–6, в Республике Беларусь — 4 случая на 1 миллион детского населения.

Частота врожденных (конституциональных) АА в мире равна 1–13 случаев на миллион детского населения, из них 25 % — семейные случаи. Мальчики болеют чаще девочек.

Этиопатогенез. Согласно современным представлениям, в патогенезе АА имеют значение три основных механизма: непосредственное повреждение полипотентных стволовых клеток (ПСК), изменение микроокружения стволовой клетки и вследствие этого торможение или нарушение ее функции, иммунопатологическое состояние.

В патогенезе наследственных АА большое значение придается генетическим дефектам и влиянию неблагоприятных воздействий на ранних этапах эмбриогенеза. Установлено, что возникновение наследственных АА связано с повышенной врожденной склонностью полипотентных стволовых клеток к апоптозу.

Классификация (Камитта, 1982). Различают наследственные (код Д61.8 по МКБ–10) и приобретенные (код Д61.9 по МКБ–10) формы АА.

Наследственные АА могут быть:

- 1) с общим поражением гемопоэза:
 - наследственная семейная АА с врожденными пороками развития (ВПР);
 - наследственная семейная АА без ВПР (анемия Эстрена–Дамешека).

- 2) парциальные с избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена–Даймонда):

- с ВПР;
- без ВПР.

А. А. Масчан (1998) выделяет еще врожденный дискератоз (синдром Цинссера–Коула–Энгмана) и синдром Швахмана–Даймонда.

Приобретенные АА бывают:

- 1) с общим поражением гемопоэза:
 - сверхтяжелая АА;
 - тяжелая АА;
 - нетяжелая АА.
- 2) с угнетением только эритроидного ростка костного мозга (парциальная красноклеточная аплазия).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Анемия Фанкони. Апластическая анемия Фанкони (АФ) — ауто-сомно-рецессивное заболевание с вариабельной пенетрантностью и генетической гетерогенностью. 20 % детей с АФ родились от родственных браков, частота которых в популяции примерно 0,5 %. Гетерозиготное носительство встречается с частотой 1 : 300. При кариотипировании лимфоцитов

и фибробластов больных АФ обнаруживают в большом проценте случаев (10–70) хромосомные аномалии в виде разрывов хроматид, перестроек, транслокаций, брешей и т. д. Эти изменения значительно увеличиваются под влиянием алкилирующих препаратов, митомицина С, диэпроксибутана, что привело к обязательности соответствующего исследования при диагностике АФ. Апоптоз гемопоэтических клеток при АФ повышен, особенно в нормо-, гипероксических условиях культивирования.

АФ протекает с угнетением всех трех ростков гемопоэза и врожденными аномалиями развития. Встречаются семейные формы заболевания — у братьев и сестер. Установлено, что группа больных с АФ неоднородна в генетическом отношении — выделяют как минимум пять различных групп (так называемые группы комплементации): А, В, С, D, E, для трех из которых определена локализация генного дефекта и для двух идентифицирован специфический протеин.

Заболевание чаще всего диагностируется в возрасте 4–12 лет, когда появляется гематологическая симптоматика, однако у некоторых больных может отмечаться уже при рождении. Клинически характерны задержка внутриутробного развития, снижение массы тела (менее 2500 г) и рост 45–48 см при рождении. В дальнейшем отставание в физическом развитии сохраняется. Костный возраст отстает на 2–5 лет от паспортного. Наиболее типичны для больных врожденные аномалии развития: микроцефалия, микрофтальмия, косоглазие, эпикант, гипертелоризм, аплазия или гипоплазия большого пальца кисти и I метакарпальной кости, лучелоктевой синостоз, косорукость, синдактилия, гипоплазия тазобедренных суставов, аномалии развития ребер, врожденные пороки сердца, врожденные аномалии почек и мочевых путей, снижение слуха. Около 10–33 % пациентов не имеют ВПР. Отмечается бронзово-коричневая пигментация кожи (за счет отложения меланина в клетках базального слоя эпидермиса), диффузная, усиливающаяся в местах естественных складок, и пятна цвета «кофе с молоком». Часто наблюдаются трофические нарушения кожи, ногтей и зубов. Часты простудные заболевания. У некоторых больных имеются изменения ЦНС в виде замкнутости, психической инфантильности, реже — дебильности. Печень и селезенка не увеличены.

Появление гематологических изменений, как говорилось ранее, чаще всего регистрируется в возрасте 4–12 лет и у мальчиков обычно раньше, чем у девочек. Нередко первым появляется геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией, в виде спонтанных экхимозов и петехиальной сыпи, периодических носовых кровотечений, затем присоединяются прогрессирующая анемия и лейкопения.

В периферической крови отмечается панцитопения. Анемия нормохромная, характерен анизоцитоз с тенденцией к макроцитозу, умеренный пойкилоцитоз. Ретикулоциты исходно достигают 2–2,5 %, но по мере прогрессирования заболевания ретикулоцитоз снижается. Лейкопения стойкая

и достигает наибольшей выраженности в терминальном периоде (гранулоциты составляют до $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$). Тромбоцитопения в ходе развития заболевания достигает значительной степени. СОЭ, как правило, увеличена. Со стороны эритроидного ростка выявляется макроцитоз, высокий уровень фетального гемоглобина (HbF) и эритропоэтина в сыворотке крови.

Костный мозг на ранних стадиях заболевания нормо- или гипоклеточный. Количество бластов в пределах нормы. Содержание клеток эритроидного ростка увеличено с задержкой их созревания и наличием анизоцитоза, базофильной пунктации в нормобластах, иногда появляются мегалобласты. Гранулоцитарный росток сужен, мегакариоцитарный росток сужен значительно уже на ранних стадиях заболевания. По мере прогрессирования болезни отмечается выраженная гипоклеточность костного мозга с угнетением всех ростков и разрастанием жировой ткани.

Из биохимических показателей для АФ характерно повышение уровня HbF до 15 % (при норме 2 %) еще до развития цитопении, а в ходе развития аплазии он достигает 45 %.

Течение АФ характеризуется наличием периодов обострения и ремиссии. Без лечения через 2 года после диагностики АА умирают 80 % больных, а через 4 года — 100 %. Причиной смерти, наряду с тяжелой анемией, являются тяжелые проявления геморрагического синдрома — желудочно-кишечные кровотечения или внутричерепные кровоизлияния и присоединение различных инфекций на фоне нейтропении.

У больных с АФ отмечается высокий риск развития миелодиспластического синдрома, острого миелобластного или монобластного лейкоза, злокачественных опухолей ЖКТ.

Наследственная семейная АА Эстрена–Дамешека в отличие от АФ характеризуется избирательным поражением кроветворной ткани (панмиелоцитопенией) без других пороков развития, но в сочетании с дискератозом. Наследуется аутосомно-рецессивно. Гематологические нарушения отмечаются уже в раннем детском возрасте. Прогноз неблагоприятный.

Анемия Блекфена–Даймонда. Наследственная АА с избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена–Даймонда) характеризуется поражением только эритроидного ростка костного мозга — прогрессирующей анемией с ретикулоцитопенией при нормальном уровне гранулоцитов и тромбоцитов. Встречается с частотой 1 : 1 000 000 живых новорожденных во всех этнических группах, мальчики и девочки заболевают одинаково часто. Подавляющее большинство (75 %) составляют спорадические случаи заболевания, иногда возможно аутосомно-доминантное наследование, аутосомно-рецессивное или сцепленное с X-хромосомой.

Установлено, что анемия Блекфена–Даймонда не связана ни с утратой способности микроокружения к поддержанию эритропоэза, ни с реакцией иммунной системы против эритроидных предшественников (исследования, поддерживающие эту гипотезу, показали трансфузионную алло-

иммунизацию). Наиболее вероятная гипотеза ее возникновения — внутриклеточный дефект механизмов сигнальной трансдукции или факторов транскрипции на этапе раннего гемопоэза (самый ранний эритроидный предшественник или полипотентная стволовая клетка). Такие изменения могут привести к усилению чувствительности эритроидных клеток к апоптозу: при культивировании *in vitro* без эритропоэтина такие клетки входят в запрограммированную клеточную гибель быстрее, чем нормальные клетки от лиц контрольной группы.

Генетика анемии Блекфена–Даймонда: более чем 75 % случаев — спорадические, у 25 % больных обнаружена мутация гена, расположенного на хромосомах 19 и 13 и кодирующего рибосомальный протеин S19. Следствием указанной мутации и является возникновение анемии Блекфена–Даймонда. Мутация гена обнаружена и при спорадических, и при семейных случаях анемии, когда в одной семье наблюдается несколько больных анемией этого типа. Семейные случаи включают явное доминантное наследование анемии у пробанда и одного из родителей или возникновение аномалий у рожденных друг за другом сиблингов; не исключена возможность аутосомно-рецессивного и сцепленного с X-хромосомой типов наследования. Были обнаружены случайные аномалии у большинства больных анемией Блекфена–Даймонда, например аномалии хромосом 1 и 16.

Первые признаки заболевания выявляются: у 35 % больных анемией — при рождении, у 65 % — в первые 6 месяцев жизни и в 90 % случаев — до года. Диагностирование анемии Блекфена–Даймонда у детей старше 2 лет маловероятно. Дети, как правило, рождаются доношенными, с нормальной массой тела и ростом, психомоторное развитие нормальное. Бледность кожи и слизистых отмечается с первых дней жизни, но явные клинические признаки гипоксии — вялость или возбуждение, беспокойство, сонливость, отказ от еды, диспептические расстройства — появляются при снижении Hb до 30–60 г/л. Врожденные пороки встречаются реже (в 25 % случаев), чем при АФ. Некоторые больные имеют характерные фенотипические особенности: волосы как пакля, курносый нос, большая верхняя губа, гипертелоризм. По мере прогрессирования заболевания кожа приобретает восковидный, а к 5–6 годам, в связи с развитием гемосидероза, — сероватый оттенок, особенно в области шейных, подмышечных, паховых складок, половых органов. Геморрагический синдром отсутствует. Наблюдается гепатомегалия, спленомегалия, в динамике заболевания селезенка сокращается, а печень прогрессивно увеличивается (гемосидероз). Костный возраст отстает от паспортного на 4–5 лет, темпы окостенения изменены. Смена молочных зубов запаздывает, часто появляется кариес.

В периферической крови отмечается нормохромная макроцитарная гипо- или арегенераторная анемия (ретикулоциты 0–0,01 %), как правило, тяжелой степени. Число лейкоцитов и тромбоцитов остается на нормальном уровне в течение первых лет жизни, иногда наблюдается тенденция

к тромбоцитозу. После первого десятилетия жизни может выявиться умеренная тромбоцитопения и нейтропения.

В биохимическом анализе крови уровень HbF нормальный или умеренно повышен, увеличено содержание эритропоэтина в сыворотке крови.

Костный мозг нормоклеточный, но по мере прогрессирования заболевания отмечается гипоклеточность. Эритроидный росток резко сужен; диагностическим критерием является отсутствие или малое количество эритробластов (менее 5 % ядросодержащих клеток) в костном мозге. Миелоидный и мегакариоцитарный ростки не изменены. Число ретикулярных клеток и лимфоцитов увеличено, число плазматических клеток не изменено.

Анемия Блекфена–Даймонда протекает хронически, у 80 % больных наблюдается ремиссия при использовании кортикостероидов, у 20 % больных развивается спонтанная ремиссия. М. Л. Уиллоуби (1981) отмечал, что постоянная гипоксия, нарушение утилизации железа, необходимость по жизненным показаниям трансфузии эритроцитарной массы неуклонно ведут к гемосидерозу, который в дальнейшем является «убийцей» больного ребенка. Возможна трансформация анемии в миелодиспластический синдром, острый лейкоз, лимфогрануломатоз, солидные опухоли.

Дифференциальный диагноз при анемии Блекфена–Даймонда проводится с другими видами анемий, сопровождающимися ретикулоцитопенией:

1. Анемия в период выздоровления после гемолитической болезни новорожденных иногда может сочетаться со снижением интенсивности эритропоэза. Апластические кризы могут осложнять и гемолитическую болезнь новорожденных (ГБН). Подобные эпизоды связывают с парвовирусной (В19) инфекцией. Тактика ведения в основном выжидательная, при значительном снижении гемоглобина проводится заместительная терапия.

2. Транзиторная эритробластопения детского возраста встречается нередко. Этиология ее неизвестна. Наблюдается с 5 месяцев до 6 лет, чаще в 2 года. Развитию анемии часто предшествует вирусная инфекция и нередко — парвовирус В19. Гемоглобин низкий, ретикулоцитопения, а тромбоциты и лейкоциты чаще всего в нормальном количестве. Уровень HbF в норме (при анемии Блекфена–Даймонда повышен), MCV < 85 фл (нормациты; при анемии Блекфена–Даймонда MCV > 90 фл — макроциты).

В пользу транзиторной эритробластопении свидетельствуют и нормальные анализы крови до болезни (анемия Блекфена–Даймонда проявляется уже в первые месяцы жизни). В лечении иногда требуются трансфузии эритроцитарной массы; глюкокортикоиды не используются.

3. Вторичные (приобретенные) аплазии эритроидного ростка (анемия с ретикулоцитопенией), как правило, возникают по причине вирусных инфекций (паротит, вирус Эпштейна–Барр, парвовирус В19), атипичных пневмоний или бактериального сепсиса; могут быть спровоцированы применением медикаментов (левомицетин, фенобарбитал); иногда

они связываются с наличием иммунодефицита, тимомы, злокачественных опухолей. В диагностике важно исследовать содержание сывороточных антител IgM, IgJ, а также вирусной ДНК в крови и костном мозге. В терапии этих состояний важно устранение причины. При иммунодефиците парвовирусная инфекция может быть хронической, в таком случае применяют внутривенный иммуноглобулин.

4. Врожденный дискератоз (синдром Цинссер–Коула–Энгмана) характеризуется признаками эктодермальной дисплазии (патологическое ороговение клеток шиповатого слоя эпидермиса кожи и слизистых оболочек) в сочетании с АА. В 75 % случаев синдром наследуется рецессивно сцеплено с X-хромосомой и, соответственно, встречается у мальчиков; у 25 % больных наследуется по аутосомно-доминантному типу. При этом заболевании отмечаются: множественный рассеянный гиперкератоз с локализацией на лице, шее, туловище; атрофия кожи ладоней и ступней, ладонно-подошвенный гипергидроз, дистрофия ногтей, гипотрихоз ресниц; закупорка слезных канальцев и слезотечение; лейкоплакия языка и десен; поражение эндокринных желез (нанизм, недоразвитие вторичных половых признаков). В крови — или панцитопения, или изолированная анемия, тромбоцитопения, нейтропения. Средний возраст дебюта болезни — 15 лет.

5. Синдром Швахмана–Даймонда характеризуется экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, карликовостью, метафизарной хондродисплазией, нейтропенией, реже — анемией, тромбоцитопенией. Наследуется аутосомно-доминантно. Клинически проявляется в раннем детском возрасте и характеризуется признаками поражения ЖКТ и гематологическими проявлениями. Отмечается диарея, стеаторея, гипотрофия, задержка роста. У части больных определяется галактоземия с гепатоспленомегалией и задержкой психомоторного развития. Характерными являются рецидивирующие респираторные заболевания, отиты, абсцессы, остеомиелит. В анализах крови абсолютная нейтропения (менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$) с гипосегментацией ядер и снижением хемотаксиса нейтрофилов. У 50 % больных помимо нейтропении выявляется анемия с ретикулоцитопенией, у 60–70 % — тромбоцитопения, приблизительно у 25 % больных развивается АА. Прогноз серьезен. Наиболее неблагоприятен он в раннем детском возрасте, когда около 25 % детей погибают от инфекционных осложнений; летальный исход возможен и от кровоизлияния в жизненно важные органы.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Этиология. Выделяют экзогенные и эндогенные этиологические факторы развития приобретенной АА. Экзогенным факторам отводится приоритетная роль в развитии заболевания. К их числу относятся:

1) физические — ионизирующая радиация, токи высокой частоты, вибрации;

2) химические:

– миелотоксические вещества — бензол и его производные, пары ртути, азотной кислоты, сернистый газ, краски, лаки, нитроэмали, пестициды, угольная и цинковая пыль;

– медикаменты — антибиотики (левомецетин — чаще других, пенициллин, тетрациклин, макролиды), производные пиразолона (анальгин, амидопирин, бутадиион), сульфаниламиды, препараты мышьяка, противотуберкулезные препараты (ПАСК, фтивазид), противомаларийные, противосудорожные, противоглистные, антигистаминные, антидиабетические, противотиреоидные, противоопухолевые, соли золота, дифенин;

3) инфекционные:

– вирусы — гепатитов А, В, С, гриппа, парагриппа, краснухи, кори, эпидемического паротита, инфекционного мононуклеоза, иммунодефицита человека, цитомегаловирус (у новорожденных), герпеса, хронический парвовирус В19;

– бактерии — микобактерия туберкулеза;

– грибки и их токсины;

4) биологические вещества — вакцины, γ -глобулин и др.

К эндогенным факторам относятся:

1) наследственные и генетические нарушения;

2) нарушение функции желез внутренней секреции — щитовидной железы, яичников, вилочковой железы;

3) системные заболевания соединительной ткани — системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена;

4) беременность;

5) стрессы;

6) психические и физические травмы;

7) пароксизмальная ночная гемоглобинурия;

8) хронические нарушения питания — квашиоркор, алиментарный маразм.

Патогенез. Приобретенные АА — это исключительно тяжелая группа заболеваний, мало поддающаяся терапии, с неблагоприятным прогнозом. В генезе их имеют значение:

1) снижение количества и аномалии гемопоэтических стволовых клеток (снижение самоподдерживающей способности и дефект дифференцировки);

2) дефект структур микроокружения (отсутствие клеточных и гуморальных гемопоэтических факторов, наличие гуморальных и клеточных ингибиторов гемопоэза, аномалии стромальных клеток);

3) усиление апоптоза, иммунопатологических механизмов, в том числе аутоиммунных клеточных и гуморальных;

4) хромосомные аномалии в гемопоэтических клетках (абберации хромосом 7 и 8), выявленные у части больных;

5) приобретенные АА с изолированным поражением лишь эритроидного ростка (обычно аутоиммунные).

Клиника. Первым проявлением приобретенной АА обычно является повышенная кровоточивость (петехиальные высыпания на коже, экхимозы, носовые кровотечения) на фоне бледности, общей слабости, быстрой утомляемости. Характерны также тахикардия, тахипноэ, нередко лихорадка и инфекционные процессы различной локализации (некротическая ангина, отиты, пневмонии, инфекции мочевых путей и др.). Увеличение периферических лимфатических узлов, печени, селезенки обычно отсутствует, но возможно у детей, перенесших гепатит или мононуклеоз. Если приобретенная АА связана с приемом левомецетина, то обычно она развивается через 6–10 недель.

В анализе периферической крови у больных приобретенной АА находят снижение содержания гемоглобина и эритроцитов, лейкопению, тромбоцитопению, увеличенную до 40–80 мм/ч СОЭ. Особенно тяжело заболевание протекает, если при первом анализе число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл, а тромбоцитов менее 20 000 в 1 мкл. Именно тяжесть геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении и инфекционных наслоений из-за нейтропении определяют прогноз при приобретенной АА.

Диагностика. Основной опорой для диагноза являются результаты изучения морфологии костного мозга. При приобретенной АА в миелограмме резко уменьшено количество миелокариоцитов, увеличено количество лимфоцитов, угнетены все 3 ростка костного мозга (мегакариоциты могут даже отсутствовать). При гистологическом изучении костного мозга (трепанобиопсия) обнаруживают опустошение, замещение костного мозга жировой тканью. Эритроциты обычно нормохромные, хотя макроцитоз может быть до 40 %. Длительность жизни эритроцитов на ранних стадиях болезни нормальная, но в дальнейшем резко снижается. Уровень сывороточного железа в крови повышен, но снижена его утилизация костным мозгом. Уровень НbF в крови обычно слегка повышен либо нормален. Считается, что подъем уровня НbF в процессе лечения иногда может быть хорошим прогностическим признаком. Если анемия с ретикулоцитопенией развивается на фоне лечения левомецетином, то обычно это связано с передозировкой препарата и концентрацией левомецетина в крови выше 25 мг/л. В этих случаях у больного имеется ацидоз, нередко «серый» син-

дром, в костном мозге выявляют эритроидную гиперплазию и вакуолизированные пронормобласты.

Оценку тяжести приобретенной АА проводят по критериям, разработанным международной группой изучения АА — «критерии Камитты»:

- число гранулоцитов менее 500 в 1 мкл;
- число тромбоцитов менее 20 000 в 1 мкл;
- число ретикулоцитов менее 40 000 в 1 мкл (или менее 1 % после коррекции на нормальный гематокрит).

Приобретенная АА считается тяжелой, если присутствуют любые 2 перечисленных выше симптома в сочетании со сниженной клеточностью костного мозга. Если гематологический синдром соответствует критериям тяжелой приобретенной АА, но число гранулоцитов менее 200 в 1 мкл, то это сверхтяжелая форма. Все остальные случаи характеризуются как не тяжелая приобретенная АА.

Дифференциальный диагноз приобретенной АА проводят с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, мегалобластными анемиями, синдромом гиперспленизма, метастазами опухолей в костный мозг, вторичными (симптоматическими) аплазиями, наблюдающимися при заболеваниях печени, ряде опухолевых заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С АПЛАСТИЧЕСКИМИ АНЕМИЯМИ

Прогноз при АА, несмотря на успехи в лечении в последние годы, весьма серьезен.

Трансплантация аллогенных стволовых клеток (ТСК) — аллогенного костного мозга, аллогенных периферических стволовых клеток, стволовых клеток пуповинной крови — основной метод лечения тяжелых приобретенных АА, положительный эффект которого достигает 70–80 % при идентичном доноре (у остальных происходит отторжение трансплантата). Обследование должно включать HLA — типирование по локусам A, B, DR, определение эритроцитарных антигенов по системе ABO и Rh, исследование на носительство вирусов (вирус иммунодефицита 1-го и 2-го типа, человеческий Т-лимфотропный вирус, вирусы гепатита В и С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр). Однако 75–80 % больных не имеют идентичного сиблинга или HLA-идентичного донора для таких трансплантаций. Учитывая это, проводят операцию от родственного или неродственного донора с одно- или двулокусной HLA-совместимостью или назначают комплексную иммуносупрессивную терапию.

Необходимым условием ТСК является иммуносупрессия больного как на стадии подготовки к операции («кондиционирование» в течение 7–10 дней), так и после ее выполнения. Используют несколько различных

режимов иммуносупрессии на обоих этапах. На этапе кондиционирования используют различные сочетания бусульфана (миелосан), циклофосфида, циклоспорина А (ЦСА), антилимфоцитарного глобулина (АЛГ) или анти-тимоцитарного глобулина (АТГ), фракционное тотальное облучение тела.

Основным осложнением ТСК является реакция «трансплантат против хозяина», а массивной лучевой и иммуносупрессивной терапии — нейтропении (вплоть до агранулоцитоза), тяжелые инфекционные процессы (бактериальные, грибковые, вирусные, паразитарные), кардиомиопатии, интерстициальная пневмония, нефропатии, гепатопатии. В качестве профилактики отторжения трансплантата (реакции «трансплантат против хозяина») после ТСК применяют различные комбинации иммуносупрессоров (метотрексат, циклофосфамид, ЦСА) с АЛГ, АТГ и метилпреднизолоном, колониестимулирующими факторами.

Иммуносупрессивная терапия рассматривается как альтернативный ТСК метод лечения приобретенной АА и применяется тем больным, которые не являются кандидатами на ТКМ, в частности больным с нетяжелой АА, а также с тяжелой АА при отсутствии идентичного родственного донора. Чаще используют АЛГ или антитимус-глобулин и глюкокортикоиды, ЦСА и др. АЛГ или АТГ, получаемые с помощью иммунизации животных человеческими лимфоцитами и тимоцитами, используются в детской практике чаще. Они активны против всех клеток крови и костного мозга, включая клетки-предшественники, содержат антитела к лимфоцитам, обладая и цитотоксическим и иммуносупрессивным действием. Средняя терапевтическая доза АЛГ составляет 0,75 мл/кг/сут, вводится на физиологическом растворе внутривенно капельно. Положительный эффект при лечении АЛГ проявляется лишь через 3 месяца.

Осложнения терапии:

- 1) аллергические реакции немедленного типа (могут быть прогнозируемы кожной пробой);
- 2) сывороточная болезнь, проявляющаяся лихорадкой, сыпью на тыле кистей и стоп, артралгией, миалгией и изменениями в моче.

Из глюкокортикоидов чаще используют глюкокортикоиды пролонгированного действия. Метилпреднизолон вводят внутривенно титрованием 20 мг/кг 1–3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 10 мг/кг на 4–7-й день, 5 мг/кг на 8–11-й день, 2 мг/кг на 12–20-й день и 1 мг/кг до 30-го дня.

ЦСА — специфический Т-клеточный ингибитор, предупреждающий продукцию интерлейкина-2 и интерферона, но не колониестимулирующих факторов. Средняя терапевтическая доза ЦСА — 5 мг/кг/сут, внутрь (делится на 2 приема) или внутривенно. Осложнения при использовании ЦСА: 1) гипертензия; 2) гирсутизм; 3) гипертрофия десен; 4) нефротоксич-

ность с азотемией и повышением уровня креатинина в крови; 5) гепатотоксичность.

В комплекс терапевтических мероприятий при лечении АА включаются и колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный), интерлейкины и эритропоэтин.

Андрогены, повышая продукцию эритропоэтина, стимулируют эритроидный росток. Применяются при наследственной АА типа Фанкони.

Антивирусная терапия ацикловиром в суточной дозировке 15 мг/кг применяется у больных приобретенной АА, у которых вирусная инфекция может быть причиной анемии, в частности парвовирусная инфекция, с этой же целью рекомендуется применение внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,2–0,4 г/кг внутривенно капельно.

Плазмаферез и лимфоцитаферез также используются при комплексном лечении приобретенных АА. При этом удаляются антитела и лимфоциты.

Спленэктомия у больных приобретенной АА проводится при глубокой, рефрактерной к лечению тромбоцитопении, выраженном геморрагическом синдроме, необходимости в частных переливаниях тромбоцитов, гиперспленизме.

Поддерживающая терапия включает в себя прежде всего заместительную терапию препаратами крови — эритроцитарной и тромбоцитарной массой. Тромбоцитарная масса в лечении АА назначается при наличии кровотечений для снижения риска кровоизлияния в мозг или при снижении уровня тромбоцитов в крови ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Тромбоциты получают из нескольких индивидуальных доз донорской крови или, предпочтительнее, тромбоцитаферезом от одного донора, что понижает антигенное воздействие. Для этой цели доноры идентифицируются по HLA-совместимости, а препараты крови облучаются для предупреждения реакции отторжения иммуносупрессивным реципиентом (особенно, если он кандидат на трансплантацию). В этом же плане для профилактики и лечения кровотечений при АА рекомендуется санация полости рта, использование мягкой зубной щетки, профилактика травм. Местно используются коллаген, тромбин, гемостатическая губка, эпсилонаминокапроновая кислота. Последняя применяется также по 0,1 г/кг каждые 6 ч внутрь или внутривенно. Способствует гемостазу в случае кровотечений и назначение небольших доз глюкокортикоидов (5–10 мг через день внутрь или 30–60 мг внутривенно).

Переливание эритроцитарной массы рекомендуется при хронической анемии только при снижении гемоглобина в крови ниже 60–70 г/л, так как больные адаптируются к этому уровню гемоглобина и он для них является оптимальным. Желательно переливать отмытые и размороженные эритроциты, а кандидатам на ТКМ или иммуносупрес-

сивным пациентам — облученные и фенотипированные для профилактики сенсбилизации. Кроме того, многократные переливания эритроцитов ведут к гемосидерозу. Для установления степени накопления избытка железа исследуют концентрацию ферритина (десфералотерапия показана при уровне его выше 500 мкм/л) или проводят десфераловую пробу (вводят внутримышечно больному 0,5 г десферала и собирают мочу за 6–24 ч, в которой определяют количество железа: если содержание железа в пробе более 1 мг, проба считается положительной и больному проводится десфералотерапия под контролем содержания железа в сыворотке крови и моче).

Профилактика и лечение инфекционных осложнений, возникающих на фоне нейтропении, осуществляется антибиотиками, а грибковая инфекция лечится амфотерицином В.

Лечение детей с АФ имеет ряд особенностей. Самым высокоэффективным методом лечения является ТКМ. Однако существуют трудности с подбором донора. После трансплантации назначают иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды, циклоспорин, АЛГ) в сочетании с гемопоэтическими гуморальными факторами, антицитомегаловирусной терапией. Получены хорошие результаты лечения детей с АФ стволовыми клетками пуповинной крови. При отсутствии донора проводят лечение андрогенами, при котором у половины больных отмечается значительное улучшение гематологических показателей. Поддерживающая терапия сводится к периодическим гемотрансфузиям для поддержания уровня Hb в пределах 80–100 г/л. Без успешной ТКМ прогноз остается серьезным. При этом больные больше страдают и чаще погибают не от анемии, а от наслаивающихся инфекций из-за нейтропении и дефекта иммунитета, или от повышенной кровоточивости на фоне тромбоцитопении. Дети с АФ имеют повышенный риск развития острого миелобластного лейкоза (в 5–10 % случаев).

Имеются особенности ведения детей с анемией Блекфена–Даймонда. Установлено, что чем раньше начата терапия глюкокортикоидами, тем выше ее эффект. Начальную суточную дозу преднизолона 2 мг/кг дают до появления ретикулоцитоза и гематологической ремиссии, после чего дозу снижают до поддерживающей (2,5 мг/сут ежедневно или дважды в неделю). При отсутствии ответа на гормоны рассматривают вопрос о иммуносупрессивной терапии (циклоспорин или циклофосфан в сочетании с АЛГ), ТКМ или переливание стволовых клеток из пуповинной крови. Поддерживающая терапия проводится трансфузиями эритроцитарной массы для поддержания уровня Hb выше 80 г/л. Спленэктомия не проводится. У некоторых детей с аплазией эритроидного ростка обнаруживается тимома — в этих случаях необходимо хирургическое удаление опухоли. Проведенное исследование катамнеза 200 детей с анемией Блекфена–Даймонда показало, что у 22,5 % возникла спонтанная ремиссия, у 41,8 % больных — кортикостероидзависимая и у 35,7 % — трансфузионно-зависимая ремиссия, 27,6 % больных умерли.

Лечение больных приобретенной АА также имеет свои особенности. Прежде всего необходимо немедленное прекращение контакта с любым потенциально токсичным лекарственным препаратом или другим повреждающим агентом. Лечение должно проводиться в специализированном гематологическом отделении на кроватях, окруженных ламинарным потоком воздуха. В остром периоде необходима поддерживающая терапия в виде гемотрансфузий, трансфузий тромбоцитарной массы. Особенно опасны нейтропении, в первую очередь фебрильные. Считают, что если число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл держится более 10 дней, то процент наслоения инфекции приближается к 100. Факторами высокого риска при нейтропениях являются венозные катетеры, фоновые заболевания ЖКТ, пиелонефриты. В качестве стартовой терапии в этих случаях прибегают к применению цефалоспоринов 3–4-го поколения (внутривенно!). В качестве антибиотиков выбора используют карбопенемы, фторхинолоны или аминогликозиды. При резистентных к терапии кокковых инфекциях применяется ванкомицин. Исключительно важным является сразу же, на высоте лихорадки, сделать 3 посева крови и скорректировать терапию в зависимости от выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. В это время нередко приходится прибегать к внутривенному введению иммуноглобулина.

В лечении АА при врожденном дискератозе применяется ТСК и андрогены. Лечение анемии при синдроме Швахмана симптоматическое (ферменты), при наслоении инфекций — антибактериальная терапия, при нейтропении назначают малые дозы глюкокортикоидов.

Диспансерное наблюдение за детьми, больными АА, осуществляется гематологом и участковым педиатром по месту жительства. Дети состоят на учете у гематолога 5 лет (при ремиссии), у педиатра — до 15-летнего возраста. Контролируются режим, диета и поддерживающая терапия (индивидуальный план реабилитации). В домашних условиях для ребенка создают щадящий режим. Он должен посещать школу с сокращенной учебной нагрузкой. Вопрос о посещении уроков физкультуры решается с учетом клинического состояния и гематологических показателей. Питание рекомендуется полноценное, богатое витаминами и микроэлементами. Показано назначение:

- 1) продуктов, обладающих свойствами неспецифических сорбентов (морковь, слива, облепиха, черная смородина, вишня, бобовые, тыква, кабачок, дыня);

- 2) пектиносодержащих продуктов (яблоки, цитрусовые, свекла, черная смородина, соки с мякотью, слива, персики, тыква);

- 3) продуктов, содержащих гемицеллюлозу (отруби, хлеб грубого помола, гречневая каша).

Анализ крови (с подсчетом числа тромбоцитов и ретикулоцитов) проводится 1–2 раза в месяц, биохимический анализ крови (железо сыворотки,

АЛаТ, АСаТ, ЛДГ, протеинограмма, ферритин, церулоплазмин) — 1 раз в 3 месяца, коагулограмма — также 1 раз в 3 месяца, миелограмма — 1 раз в 3–6 месяцев, трепанобиопсия — 1 раз в год, по показаниям чаще, иммунологический анализ крови — 1 раз в 3–6 месяцев, десфераловая проба мочи — при значительном повышении сывороточного железа и ферритина. Обязательно тщательное обследование у смежных специалистов для своевременного выявления признаков обострения или неопластической трансформации (отоларинголог, офтальмолог, эндокринолог, стоматолог) — 1 раз в год, при необходимости — чаще. С этой же целью назначают УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы (1 раз в 6 месяцев). Для стабилизации мембран клеток показано назначение антиоксидантной терапии (курсами по 10 дней): витамин Е — 100 мг 3 раза в день, витамин А — 1000–5000 МЕ 1 раз в день и витамин С — 0,1 г 3 раза в день; гепатопротекторы (эссенциале, липоевая кислота, рибоксин, травяной печеночный сбор) курсами, чередуя по месяцу с повтором через 3–6 месяцев. Десфералотерапия проводится для профилактики гемосидероза органов, курсовая доза определяется и контролируется интенсивностью выведения железа с мочой. Выполняется при необходимости санация очагов хронической инфекции. При ухудшении общего состояния и осложнениях показана госпитализация в специализированное отделение. Противопоказаны: профилактические прививки; ФТЛ, осуществляемое аппаратами электромагнитного и звукового излучения, гиперинсоляция; применение лекарственных препаратов, которые могут провоцировать обострение заболевания (левомецетин, тетрациклин, антитиреоидные, антидиабетические, противотуберкулезные, нестероидные противовоспалительные, анальгетики, салициловая кислота и ее производные). Профилактика (специфическая) не разработана и состоит в проведении общеукрепляющих мероприятий.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ТЕСТ

1. Укажите основной механизм анемизации при АА:

- а) нарушение синтеза гемоглобина;
- б) повышение активности гемолиза;
- в) угнетение эритропоэза;
- г) нарушение синтеза порфиринов;
- д) кровопотеря.

2. Для больных с врожденной АА Блекфена–Даймонда характерны следующие изменения гемопоэза:

- а) аплазия эритроидного ростка;
- б) панцитопения;
- в) аплазия мегакариоцитарного ростка с тромбоцитопенией;

- г) манифестация изменений с первых месяцев жизни;
д) арегенераторный характер анемии.
- 3. Для больных с АФ характерны следующие изменения гемопоэза:**
- а) аплазия эритроидного ростка;
 - б) панцитопения;
 - в) аплазия мегакариоцитарного ростка с тромбоцитопенией;
 - г) манифестация изменений с первых месяцев жизни;
 - д) арегенераторный характер анемии;
 - е) множественные стигмы дисэмбриогенеза и аномалии развития.
- 4. Для больных с приобретенной АА характерны следующие изменения гемопоэза:**
- а) аплазия эритроидного ростка;
 - б) панцитопения;
 - в) аплазия мегакариоцитарного ростка с тромбоцитопенией;
 - г) арегенераторный характер анемии;
 - д) гипербилирубинемия;
 - е) гепатоспленомегалия.
- 5. Причинами приобретенной АА являются:**
- а) парентеральный гепатит В и С;
 - б) аутоиммунный гепатит неясной этиологии;
 - в) действие лекарств (левомицетина);
 - г) пневмония;
 - д) лактазная недостаточность.
- 6. Тяжелые формы АА характеризуются:**
- а) увеличением лимфатических узлов;
 - б) бледностью кожи и слизистых оболочек;
 - в) язвенно-некротическим поражением слизистых оболочек;
 - г) гепато- и спленомегалией;
 - д) проявлениями повышенной кровоточивости.

Ответы: 1 — в; 2 — а, г, д; 3 — а, б, в, д, е; 4 — а, б, в, г; 5 — а, б, в; 6 — б, в, д.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Максимович Саша, 12 лет. Болен в течение 2 недель. Жалобы: высокая температура тела в течение 6 дней, бледность, слабость, геморрагический синдром на коже, носовые кровотечения. Печень и селезенка не увеличены.

Анализ крови: эритроциты — $1,6$ в 1 мкл; гемоглобин — 36 г/л; цв. пок. — $1,0$; ретикулоциты — 0 ; тромбоциты — $3,5 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты — $1,2 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные — 1 ; сегментоядерные — 22 ; лимфоциты — 70 ; моноциты — 7 ; СОЭ — 50 мм/ч.

Миелограмма* больного

Наименование клеток	Норма (Кассирский и Алексеев), %	Найдено, %
Бласты	0–0,25	0,5
Миелобласты	0,025–6,4	
Нейтрофилы: промиелоциты	0,6–8	0,25
миелоциты	4,5–16	1
юные	9–21,6	1
палочкоядерные	14–33	2,25
сегментоядерные	13–27	10
Эозинофилы: миелоциты	0,5–4	0,75
юные	0,3–4	1,75
палочкоядерные	0,5–3,2	–
сегментоядерные	1–3,8	–
Базофилы: миелоциты	0–1,5	–
сегментоядерные	0–0,25	0,25
Лимфоциты	1,2–11,5	61,25
Моноциты	0,25–3	10
Плазматические клетки	0,1–1	3,75
Ретикулоциты	0,1–1	0,75
Проэритробласты		
Пронормобласты	0,5–6	
Нормобласты базофилы		0,25
полихр.	16–32	3,5
оксиф.		0,5
макрофаги		
Мегалобласты базофилы		2,25
полихр.		
оксиф.		
Миелокарициты (в 1 мкл)	$100-200 \cdot 10^9 / \text{л}$	$2,5 \cdot 10^9 / \text{л}$
Мегакарициты в (1 мкл)	$0,1-0,05 \cdot 10^9 / \text{л}$	0
Соотношение лейко/эритро	4/1	22,2/1
Костномозговой индекс нейтрофилов	0,6–0,8	0,18
Индекс созревания эритробластов	0,8–0,9	0,94

*Интерпритация некоторых показателей дана в приложении

Установите диагноз, выясните по анализу крови, имеется ли агранулоцитоз. Какова величина абсолютного содержания нейтрофилов? Объясните причину гипертермии и геморрагического синдрома.

2. У ребенка (Байдук, 1 год) анемия с первых месяцев жизни. В анализе крови — анемия, ретикулоцитов — 0. Дефицита железа нет.

Анализ крови: эритроциты — 2,5; гемоглобин — 68 г/л; цв. пок. — 0,95; ретикулоциты — 0; тромбоциты — $180 \cdot 10^9 / \text{л}$; лейкоциты — $7,2 \cdot 10^9 / \text{л}$; палочкоядерные — 2; сегментоядерные — 25; лимфоциты — 70; моноциты — 3; СОЭ — 40 мм/ч.

Миелограмма* больного

Наименование клеток	Норма (Кассирский и Алексеев), %	Найдено, %
Бласты	0–0,25	2,5
Миелобласты	0,025–6,4	3,75
Нейтрофилы: промиелоциты	0,6–8	1,75
миелоциты	4,5–16	21
юные	9–21,6	10,5
палочкоядерные	14–33	14,25
сегментоядерные	13–27	16
Эозинофилы: миелоциты	0,5–4	1,5
юные	0,3–4	1,75
палочкоядерные	0,5–3,2	0,5
сегментоядерные	1–3,8	2,25
Базофилы: миелоциты	0–1,5	–
сегментоядерные	0–0,25	0,25
Лимфоциты	1,2–11,5	14,25
Моноциты	0,25–3	8,25
Плазматические клетки	0,1–1	–
Ретикулоциты клетки	0,1–1	0,5
Проэритробласты		
Пронормобласты	0,5–6	0,25
Нормобласты базофилы		
полихр.	16–32	0,25
оксиф.		
формы деления белого ряда		0,5
Мегалобласты базофилы		
полихр.		
оксиф.		
Миелокарициты (в 1 мкл)	100–200 · 10 ⁹ /л	54 · 10 ⁹ /л
Мегакарициты (в 1 мкл)	0,1–0,05 · 10 ⁹ /л	0,03
Соотношение лейко/эритро	4/1	192/1
Костномозговой индекс нейтрофилов	0,6–0,8	1,1
Индекс созревания эритробластов	0,8–0,9	0,5

*Интерпритация некоторых показателей дана в приложении

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ

1. *Шабалов, Н. П.* Учебник для вузов : в 2 т. / Н. П. Шабалов. СПб. : Питер, 2009. Т. 1, 2.
2. *Педиатрия* : национальное руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1.
3. *Справочник по госпитальной педиатрии* / под ред. С. И. Тена. Минск : Беларусь, 2002.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

4. *Козарезова, Т. Н.* Болезни крови у детей / Т. Н. Козарезова, Н. Н. Климович. Минск : Белорусская наука, 2001.
5. *Папаян, А. В.* Анемии у детей / А. В. Папаян, Л. Ю. Жукова. СПб. : ПИТЕР, 2001.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИЕЛОГРАММЫ

1. Бласт — делящаяся форма стволовой клетки. Количество бластов подсчитывается в процентах (как в лейкоцитарной формуле). В норме показатель около 5–7 % (вместе с миелобластами). При острых лейкозах количество бластов более 25–30 %. Регуляция митотической активности костного мозга, (а значит и количества бластов) осуществляется по принципу обратной связи в соответствии с требованиями в каждый конкретный момент жизни организма.

Пример 1. Человек отправился в горы. Гипоксия в условиях высокогорья вызывает усиление выработки эритропоэтина. В результате увеличилось количество бластов и компенсаторное расширение эритроидного ростка. Количество гемоглобина в крови человека постепенно возросло, он адаптировался к горам. Но после возвращения на равнину активность эритропоэза приблизилась к обычной, достаточной для обеспечения организма кислородом в обычных условиях, количество бластов снизилось.

Пример 2. При тяжелых инфекционных заболеваниях «срабатывает» ответ в виде нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево (соответственно, в этот момент будет констатироваться и некоторое увеличение бластных клеток в костном мозге). Выздоровление будет сопровождаться снижением лейкоцитоза, что связано со снижением активности «белого» и, прежде всего, нейтрофильного ростка гемопоэза.

2. Миелокарициты — это «клеточность» костного мозга. Подсчитывается количество костномозговых ядродержащих клеток аналогично тому, как подсчитывается количество лейкоцитов в крови (лейкоцитоз). В норме количество миелокарицитов составляет 100–200 в 1 мкл костного мозга. Выделяют две разновидности сдвигов клеточности: гиперплазия — увеличение клеточности (например, бластная гиперплазия при лейкозах) — и аплазия — резкое снижение клеточности (при апластических анемиях, транзиторных аплазиях и т. д.).

3. Мегакарициты — это гигантские ядерные клетки, родоначальники тромбоцитов (частицы цитоплазмы мегакарицитов и есть тромбоциты). В норме их количество 0,05–0,1 в 1 мкл костного мозга. Мегакариоцитарный росток очень лабилен, подвержен различным воздействиям и угнетается не только при лейкозах и АА, но и при некоторых тяжелых инфекциях и интоксикациях. В то же время при иммунной тромбоцитопенической пурпуре мегакариоцитарный росток, как правило, нормальный или даже несколько расширен, а при наследственной амегакариоцитарной тромбоцитопенической пурпуре может почти полностью отсутствовать.

4. Соотношение лейко/эритро (ростка белых ядерных клеток к росту красных ядерных клеток в миелограмме). В норме соотношение равно 4 / 1 — четыре части белых (80 %) к одной части красных (20 %). В периферической крови соотношение обратное — эритроцитов в 100 раз больше, чем лейкоцитов. Это объясняется разной длительностью жизни лейкоцитов и эритроцитов. Эритроцит живет 3–4 месяца, а нейтрофил, составляющий основную массу лейкоцитов, живет от зарождения до гибели 2–3 недели. Деятельные же его формы — палочкоядерный и сегментоядерный — живут часы (8–12 ч в крови и затем столько же в тканях, осуществляя фагоцитарную — защитную — функцию). Поэтому $\frac{3}{4}$ костного мозга «работает» на производство нейтрофилов (75 %). Остающиеся 25 % — это клетки красного ростка, лимфоциты и др. (у детей до 5 лет из-за временного преобладания содержания лимфоцитов над нейтрофилами это соотношение, как известно, меняется). Меняется соотношение лейко/эритро при аплазии какого-либо ростка. При гемолитических анемиях резко возрастает объем красного ростка (компенсаторно — из-за сокращения жизни длительности жизни эритроцитов) и соотношение меняется. При аплазиях также может меняться лейко-эритробластическое соотношение.

5. Костномозговой индекс нейтрофилов (в норме — 0,6–0,8) и индекс созревания эритробластов (в норме — 0,8–0,9) — эти показатели подсчитываются путем сравнения «молодой» и зрелой части соответствующего ростка. Эти показатели служат для выяснения вопроса, по какой причине изменился тот или иной росток в периферической крови — по причине угнетения «молодой» части ростка или из-за какого-либо повреждающего воздействия на зрелую часть ростка (антитела или другое какое-либо воздействие).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Апластические анемии: эпидемиология, патогенез, классификация	4
Наследственные апластические анемии	5
Приобретенные апластические анемии	11
Лечение детей с апластическими анемиями.....	13
Самоконтроль усвоения темы.....	18
Литература	22
Приложение	23

Репозиторий БГМУ

Учебное издание

Кувшинников Владимир Александрович
Шенец Светлана Григорьевна

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Войтович
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 20.06.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 99 экз. Заказ 332.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

