

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

В. А. Кувшинников, С. Г. ШЕНЕЦ

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2013

УДК 616.155.194.18-053.2(075.8)

ББК 54.11 я73

К88

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.12.2012 г., протокол № 4

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

Кувшинников, В. А.

К88 Гемолитические анемии у детей : учеб.-метод. пособие / В. А. Кувшинников, С. Г. Шенец. – Минск : БГМУ, 2013. – 40 с.

ISBN 978-985-528-832-0.

Представлены наследственные гемолитические анемии (мембранопатии, ферментопатии и гемоглобинопатии) и приобретенные (иммунные и неиммунные). Рассмотрены эпидемиология, этиопатогенез, клиническое проявление и современное лечение заболеваний, профилактика рецидивов.

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

УДК 616.155.194.18-053.2(075.8)

ББК 54.11 я73

ISBN 978-985-528-832-0

© Кувшинников В. А., Шенец С. Г., 2013

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2013

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Изложенный материал рассматривается по дисциплине «Педиатрия» в рамках темы «Гемолитические анемии у детей» у студентов 5-го курса педиатрического факультета (6 ч) и в рамках темы «Анемии» у студентов 5-го курса лечебного факультета (6 ч)

Общее время занятий: 12 ч.

Гемолитические анемии (ГА) — эритроцитопатии, общим признаком которых является укорочение длительности жизни эритроцитов. При этом имеет место стойкое (хроническая ГА) или массивное (острая ГА) преобладание разрушения эритроцитов над их образованием. Проявляется заболевание синдромом усиленного гемолиза и компенсаторного усиления эритропоэза. Усиление гемолиза (гемолитические кризы), а также резкое замедление эритропоэза (апластические кризы) наблюдаются при большинстве ГА и чаще развиваются после интеркуррентных заболеваний, большой физической нагрузки, в результате стресса, интоксикаций и т. д. Своевременно диагностировать, назначить адекватное лечение, провести дифференциальную диагностику должен и педиатр, и врач общей практики. Это необходимо для профилактики ряда тяжелых осложнений, а также для сохранения жизни.

Цель занятия: научиться диагностировать ГА у детей, дифференцировать различные виды ГА, оказывать экстренную и плановую лечебную помощь, организовывать диспансеризацию больных ГА.

Задачи занятия. Студент должен знать:

- места гемолиза эритроцитов в организме;
- основные клинические и гематологические признаки различных видов гемолиза;
- лабораторное и клиническое подтверждение того или иного места гемолиза;
- классификацию ГА;
- диагностику отдельных видов ГА, дифференциальную диагностику;
- характеристику различных видов кризов при ГА;
- лечебные и профилактические мероприятия при различных видах ГА.

Студент должен овладеть навыками:

- выявления больных с ГА;
- назначения лабораторного и клинического обследования;
- интерпретации результатов обследования;
- назначения лечения;
- выписки рецептов.

Студент должен уметь:

- собрать анамнез;
- составить план обследования;
- составить алгоритм диагностики;
- обосновать диагноз;
- определить метод лечения.

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

- *из нормальной физиологии*: функционирование системы кроветворения и утилизацию элементов крови;
- *биологической химии*: обмен билирубина в организме;
- *пропедевтики детских болезней*: анатомо-физиологические особенности кроветворения у детей разных возрастов, семиотику основных ГА у детей;
- *патологической физиологии*: процесс гемолиза и его виды, особенности гемолиза при различных вариантах ГА.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Как происходит эритропоэз и утилизация эритроцитов?
2. Как происходит обмен билирубина?
3. Клинические признаки гемолиза.
4. Место и особенности двух видов гемолиза.
5. Лабораторные и клинические признаки видов гемолиза
6. Клинические и лабораторные признаки разных видов ГА.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. В каких костях происходит гемопоэз у детей 3 лет, 12 лет?
2. Какие виды гемолиза бывают у детей?
3. Какие лабораторные и клинические данные подтверждают один и другой виды гемолиза?
4. Какая классификация ГА у детей?
5. Какие нарушения определяются при мембранопатиях?
6. Какие нарушения выявляются при ферментопатиях?
7. Что является причиной гемолитического криза при ферментопатиях?
8. Наиболее частая причина апластического криза при ГА.
9. Что способствует эффекту серпления при серповидно-клеточной ГА?
10. Какое мероприятие желательно провести перед спленэктомией при ГА?
11. В чем отличие гемолитического и апластического криза при ГА?
12. Какие виды приобретенных ГА вы знаете?
13. Какие морфологические отличия эритроцитов при различных видах ГА?
14. Какие показатели крови являются общими для всех ГА?

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии (ГА) — анемии, являющиеся следствием повышенного распада эритроцитов (код Д 55–Д 59 по МКБ–10).

Классификация. Различают несколько видов анемий. *Наследственные*, которые связаны:

1) с нарушением мембран эритроцитов — мембранопатии (микросфероцитоз — анемия Минковского–Шоффара, эллиптоцитоз, акантоцитоз и т. д.);

2) нарушением активности ферментов эритроцитов — ферментопатии (гликолиза, пентозофосфатного цикла, глутатиона, нуклеотидов и др.);

3) дефектами структуры («качественные» гемоглобинопатии — серповидноклеточные анемии, нестабильные гемоглобины, М-гемоглобинемии и др.), синтеза белка гемоглобина («количественные» гемоглобинопатии — талассемии) или гема (нарушение синтеза порфиринов).

Приобретенные анемии связаны с воздействием *антител*, *изменением структуры мембраны* и *неиммунными агрессивными факторами*. Это могут быть аутоиммунные, изоиммунные или гетероиммунные анемии. У недоношенных являются следствием дефицита витамина Е, ДВС-синдрома, а также токсического генеза — вследствие укусов змей, пауков, воздействия химических агентов (в том числе и медикаментозных). А также поражения эритроцитов без участия иммунопатологических реакций, т. е. вследствие нарушений обмена при болезнях печени, гиперспленизме и дисспленизме, инфекциях.

Патогенез. Катаболизм гемоглобина при ГА объясняется двумя видами гемолиза:

1. При внутриклеточном гемолизе повышается уровень билирубина (за счет непрямой фракции), количество уробилина в кале и моче. В мазках крови видны сфероциты, микроциты и «обкусанные» клетки.

2. При внутрисосудистом гемолизе отмечается: повышение уровня свободного Нв плазмы крови (N 1,5–2,5 мг/‰); гемоглобинурия; гемосидеринурия; понижение уровня гаптоглобина в плазме крови вплоть до его отсутствия; повышение уровня метгемальбумина (соединение свободного гема с альбумином) и метгемоглобина в плазме крови; появление в мазках крови «осколков», «теней» эритроцитов и фрагментированных эритроцитов.

Следует отметить, что нарушение эритропоэтической функции костного мозга приводит к падению уровня гемоглобина в крови не более чем на 10 г/л в неделю и, если произошло более выраженное снижение, то оно является следствием либо кровопотери, либо гемолиза.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ МИНКОВСКОГО–ШОФФАРА

Наследственный микросфероцитоз (мембранопатия, наследственный сфероцитоз (НС), семейная гемолитическая анемия Минковского–Шоффара) — ГА, возникающая вследствие разрушения эритроцитов в результате дефекта мембраны (код Д 58.0 по МКБ–10). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Ген локализован на коротком плече 8-й хромосомы, однако в 25 % встречаются спонтанные случаи заболевания, объясняемые мутацией. Среди славянского населения встречается в 2,2 % случаев на 10 000 населения.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит генетически обусловленная аномалия структуры мембраны эритроцитов, в частности дефицит структурных белков мембраны — анкирина и спектрина, либо нарушение их функциональных свойств, что приводит к проникновению в клетку ионов натрия, воды и потере АТФ. Такие эритроциты приобретают сферичность и теряют способность изменять свою форму при прохождении по кровотоку. Поэтому в силу пониженной осмотической и механической резистентности подвергаются усиленному разрушению в селезенке (внутриклеточный внесосудистый гемолиз), вследствие чего развивается анемия, гемолитическая желтуха и гиперплазия селезенки. Заболевание может проявляться в любом возрасте, начиная с периода новорожденности.

Клиническая картина. По клиническому течению выделяют следующие формы НС (табл.):

а) легкую (уровень гемоглобина может снижаться до 110 г/л), при этой форме общее состояние не страдает, рост и физическое развитие ребенка не нарушено;

б) среднетяжелую (уровень гемоглобина в пределах 80–110 г/л), с некоторыми маловыраженными признаками задержки роста и физического развития;

в) тяжелую (уровень гемоглобина ниже 80 г/л); при этой форме болезнь сопровождается значительной задержкой роста и физического развития ребенка.

Классификация наследственного сфероцитоза (Р. Н. В. Bolton-Maggs, 2004)

Показатели	Степень тяжести НС		
	легкая	средняя	тяжелая
Гемоглобин (г/л)	110–150	80–120	60–80
Ретикулоциты (‰)	30–60	> 60	> 100
Билирубин (мкмоль/л)	30–60	> 60	> 90
Спленэктомия	Обычно не требуется	Показана в школьном возрасте, обычно до пубертата	Необходима; отложить до 6 лет, если возможно

Для НС характерна триада симптомов: желтуха (без обесцвечивания кала); анемия с выраженным ретикулоцитозом; спленомегалия. Эти проявления заболевания могут выявиться как в периоде новорожденности, так и в старшем школьном возрасте. Установлено, что чем раньше появилась эта гемолитическая триада, тем тяжелее протекает НС.

Указания родителей на повышенную утомляемость ребенка, бледность, снижение аппетита являются первыми проявлениями НС у детей раннего возраста. Старшие дети жалуются на головную боль, головокружения. Одни дети более бледны, чем желтушны, другие более желтушны, чем бледны. При длительном течении болезни может сформироваться «башенный череп». Ряд авторов относят этот симптом при НС к генетическим стигмам, к которым также относится нередко отмечающееся у таких детей высокое готическое небо, западение переносицы, аномалии зубов, гетерохромия радужной оболочки глаз, аномалии ушных раковин, микрофтальмия, синдактилия, полидактилия. Чаще, чем в популяции, у детей с НС отмечают и врожденные пороки сердца (обычно дефект межжелудочковой перегородки).

Тяжесть состояния больного зависит от степени нарушения общего состояния, темпов снижения гемоглобина (вплоть до анемической комы), степени гипербилирубинемии (энцефалопатия) и т. д. К осложнениям относится поражение печени (вплоть до развития билиарного цирроза), чаще всего на фоне наложения вирусного гепатита, и высокий риск развития желчнокаменной болезни.

В течение заболевания периодически наблюдаются обострения в виде гемолитического и апластического кризов. *Гемолитический криз* (усиление гемолиза) развивается после или на фоне интеркуррентных, инфекционных заболеваний, травм, физических или психических перегрузок либо после приема некоторых лекарств. Проявлением его чаще всего являются лихорадка, слабость, усиление желтухи, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, увеличение и болезненность селезенки. В крови выявляется снижение гемоглобина, возрастание ретикулоцитоза, лейкоцитоз со сдвигом влево. Новорожденные с тяжелой гипербилирубинемией, вызванной НС, представляют группу высокого риска по развитию ядерной желтухи. Такие дети должны получать фототерапию и/или заменное переливание крови при наличии клинических показаний.

Апластический криз вызывается чаще всего парвовирусом В19 — респираторной инфекцией с летучими болями в суставах и эритемой на коже. Вирус поражает эритробласты костного мозга. Клинически криз проявляется резким нарастанием анемии с признаками гемической гипоксии (головная боль, слабость, вялость, утомляемость, тахикардия и тахипноэ). Если не проводить адекватных лечебных мероприятий, то может развиваться анемическая кома и острая сердечная недостаточность по левожелудочковому

типу. В крови, кроме быстро нарастающей анемии, выявляется ретикулоцитопения. Обычно этот вид криза протекает нетяжело и длится не более 2 недель. Однако иногда из-за стремительного нарастания тяжести состояния необходима трансфузия эритроцитарной массы.

Диагностика. Заболевание распознается на основании клинической картины, включающей классическую триаду (гемолитическая анемия, желтуха и спленомегалия), и результатов исследования крови: снижение Hb, ретикулоцитоз, микросфероцитоз, нарушение осмотической стойкости эритроцитов (минимальная осмотическая резистентность понижена — 0,7–0,6 % при норме 0,44–0,48 % NaCl, максимальная повышена — 0,3–0,25 % при норме 0,36–0,4 % NaCl). При исследовании осмотической резистентности эритроцитов по Dacie выявляется усиление гемолиза и сферичности после инкубации эритроцитов в течение 24 ч. Применяется и аутогемолитический тест: так, после инкубации крови здорового человека в стерильных условиях при 37 °С в течение 48 ч гемолизируется до 5 % эритроцитов, а при HС — 15–45 %. Кроме того, у больных с HС диаметр эритроцитов менее 6,4 мкм (диаметр нормальных эритроцитов 7,2–7,9 мкм) и смещение эритроцитометрической кривой Прайс-Джонса влево. В настоящее время разработан высокочувствительный тест (ЕМА) — эозин-5-малеимид связывается с белками цитоскелета эритроцита и при проточной цитометрии констатируется его снижение, специфичность метода — свыше 99 %. В крови — увеличение непрямого билирубина.

Дифференциальный диагноз HС следует проводить с другими ГА — наследственными (ферментопатиями, гемоглобинопатиями) и приобретенными. В пользу HС свидетельствует наследуемость анемии, а гемолитический ее характер подтверждают желтуха, спленомегалия, увеличение в крови содержания непрямого билирубина, а также высокий ретикулоцитоз и измененная резистентность эритроцитов. В отличие от дефицита Г-6-ФДГ активность фермента в эритроцитах больного с HС не изменена. В отличие от СКА нет феномена серповидности эритроцитов, а в отличие от талассемии нет мишеневидных эритроцитов. Помогает в дифференциальном диагнозе также и электрофорез гемоглобина — обнаружение патологических гемоглобинов. В случае приобретенных ГА отсутствует фактор наследования, и для них характерна положительная проба Кумбса, так как большинство приобретенных ГА иммунные.

Лечение. При правильном и своевременном лечении прогноз считается благоприятным. С практической точки зрения лечение HС разделяют на предспленэктомическую стадию, спленэктомия и терапию осложнений, в том числе и осложнений спленэктомии.

В первой стадии можно выделить режим и диету, мероприятия по купированию кризов и их профилактику, патогенетическую терапию и лечение осложнений.

На амбулаторно-поликлиническом этапе (вне криза) лечебные мероприятия включают:

1) двигательный режим: показаны ЛФК, занятия физкультурой в специальной группе, утренняя зарядка, достаточное пребывание на свежем воздухе. Противопоказаны большие физические нагрузки и резкие движения, тряска, ношение тяжестей, занятия спортом;

2) диету — стол № 5 по Певзнеру;

3) важнейшим средством патогенетической терапии НС является постоянный прием фолиевой кислоты, она необходима для компенсации эритропоэза в условиях постоянного гемолиза и назначается для предотвращения мегалобластных кризов — по 2,5 мг в сутки на протяжении первых 5 лет жизни детям с легким и среднетяжелым течением НС и 5 мг старшим детям; после достижения возраста 6 лет решается вопрос о целесообразности спленэктомии; при тяжелом течении болезни спленэктомию приходится проводить и в более раннем возрасте;

4) назначение гепатопротекторов и мембраностабилизирующих средств при нарушении функции печени: эссенцикапс, хофитол, урсодезоксихолевая кислота, адеметионин, силибинин, витамины Е, В₂, В₅, В₆, В₁₅; учитывая склонность к желчнокаменной болезни и холестазу — мисклерон, холестирамин, желчегонные, особенно гидрохолеретики (салицилат натрия, минеральные воды, препараты валерианы);

5) фитотерапию.

Лечение ребенка в периоде гемолитического криза всегда проводится в стационаре и должно быть направлено прежде всего на купирование анемического синдрома, синдрома билирубиновой интоксикации и профилактики осложнений. Показаниями к госпитализации в стационар являются: тяжелый гемолитический или апластический криз; декомпенсированное состояние вне криза (снижение гемоглобина ниже 70 г/л). В стационаре назначают строгий постельный режим на весь острый период.

Диета — стол № 5 (печеночный) по Певзнеру. Обязательно включают в рацион продукты, обладающие липотропным (творог, отварное нежирное мясо, рыба, гречневая каша) и холекинетическим действием (растительное масло, яйца, мед). Назначают обильное питье — 5%-ную глюкозу, минеральные воды («Фрост», «Минская-4», «Любания»).

Обязателен прием фолиевой кислоты в возрастных дозах. Назначается лечение интеркуррентного заболевания или отмена препарата, которые стали причиной криза.

Показанием к проведению заместительной терапии является наличие у больного тяжелой ГА, при которой уровень гемоглобина снижен до 60–70 г/л и менее. Следует иметь в виду, что вопрос о необходимости переливания эритроцитарной массы решается, в основном, не по уровню гемоглобина, а по его переносимости, т. е. показания для трансфузий

являются клиническими и индивидуальными, т. к. индивидуальная чувствительность к гемической гипоксии очень варьирует. Это особенно хорошо заметно на пациентах с ГА, которые привыкают к более низким уровням гемоглобина и могут неплохо их переносить. Известна закономерность: организм хуже переносит не снижение содержания гемоглобина в крови, а темпы его снижения.

Для гемотрансфузии желательно использовать относительно свежую эритроцитарную массу (срок хранения менее 1 недели), «отмытые» (очищенные от лейкоцитов) эритроциты (ЭМЛОТ) в дозе 5–10 мл/кг массы больного. После гемотрансфузии ребенку проводят термометрию (через 1, 2 и 3 ч после завершения трансфузии), выполняют анализ мочи. Уровень гемоглобина контролируется до и после трансфузии. При улучшении состояния больного, повышении уровня гемоглобина до 90 г/л дальнейшая гемотрансфузионная терапия не проводится.

При тяжелом течении кризов проводится профилактика ДВС-синдрома: гепарин в дозе 25 ед/кг в час путем непрерывной инфузии; курантил в дозе 4–6 мг/кг/сут.; по показаниям при снижении уровня антитромбина — свежезамороженная плазма 10 мл/кг массы больного.

У больных с апластическим кризом, помимо заместительной терапии эритроцитарной массой, при хронических формах парвовирусной инфекции и при стойкой аплазии эритропоэза эффективны внутривенные иммуноглобулины в курсовой дозе 1–3 г/кг за 3–5 дней. Кроме этого, назначается витамин В₁₂ внутримышечно в дозе 100–200 мг/кг до появления ретикулоцитоза, витамин В₆ внутримышечно в возрастной лечебной дозе, фолиевая кислота 0,001–0,005 мг 3 раза в день внутрь.

По мере появления ретикулоцитоза дальнейшее стимулирование кроветворения не проводится. При неэффективности рекомендуемого лечения помимо трансфузии эритроцитов — терапия причины апластического криза, чаще всего — инфекции. В остром периоде на фоне анемии и инфекции спленэктомию выполнять опасно, как и любое другое оперативное вмешательство, требующее общей анестезии.

После гемолитического криза ребенок должен получать:

- 1) стол № 5 по Певзнеру;
- 2) комплекс витаминов-антиоксидантов А, Е, С, а также В₂ и В₆ в возрастной дозе;
- 3) желчегонные (растительного происхождения и гидрохолеретики);
- 4) при нарушении функции печени гепатопротекторы.

Режим дня должен предусматривать ограничение больших физических нагрузок.

Вторым этапом лечения НС является спленэктомия, резко улучшающая течение заболевания. Хотя сфероцитоз и снижение осмотической резистентности эритроцитов после спленэктомии сохраняются, длительность

жизни эритроцитов значительно возрастает, так как удалено место разрушения эритроцитов. Операцию лучше проводить в плановом порядке в период компенсации гемолиза; оптимальным считается возраст старше 6 лет, однако по показаниям при тяжелом гемолитическом процессе спленэктомия может выполняться даже у детей раннего возраста. Абсолютным показанием к спленэктомии является тяжелое течение заболевания с гемолитическими кризами или перенесенный апластический криз, развитие желчно-каменной болезни, выраженная постоянная или возникающая во время кризов анемия, требующая заместительных трансфузий эритроцитарной массы, значительная гипербилирубинемия даже без анемии, синдром гиперспленизма. Спленэктомия показана и в случаях НС средней тяжести при наличии задержки роста, анемии и камней в желчном пузыре. Положительный эффект спленэктомии отмечается в первые дни после операции — значительно улучшается самочувствие детей, исчезает желтушность и бледность кожных покровов. После операции у большинства больных гемолитические кризы не повторяются, ребенок наверстывает отставание в физическом развитии. Содержание гемоглобина и эритроцитов значительно повышается уже в первые часы после операции. На 7–12-й день возникает послеоперационный тромбоцитоз, который редко требует коррекции у детей. При появлении в коагулограмме признаков гиперкоагуляции назначаются дезагреганты (Курантил (дипиридамол) 2–3 мг/кг в сутки). Спленэктомия может оказаться неэффективной вследствие наличия добавочной селезенки, непреднамеренной аутотрансплантации ткани селезенки в брюшину во время операции. Отсутствие телец Говелла–Джолли в крови может указывать на наличие функциональной активности селезенки. Неэффективной оказывается спленэктомия и в редких аутосомно-рецессивных вариантах НС. Одновременно со спленэктомией выполнение холецистэктомии у пациентов с билирубиновыми камнями может предотвратить возможные осложнения в будущем и необходимость повторных оперативных вмешательств. В последнее время появился новый подход — проведение частичной спленэктомии для сохранения иммунологических функций селезенки, однако в последующем может потребоваться повторное хирургическое вмешательство вследствие рецидива гематологических проблем или симптоматического холелитиаза. При легком течении НС спленэктомия не проводится.

Грозным осложнением спленэктомии является повышенная склонность к инфекционным заболеваниям, особенно в течение первого года после операции. Наибольшую опасность представляют инкапсулированные микроорганизмы — пневмококковая, менингококковая и гемофильная инфекции. Заболевания, вызываемые этими возбудителями, протекают у спленэктомированных детей генерализованно, молниеносно. Летальность от сепсиса, вызываемого этими микроорганизмами у спленэктомирован-

ных больных, в 200 раз выше, чем в популяции. В связи с этим перед операцией проводят иммунизацию поливалентной пневмококковой вакциной, гемофильной (и др.), а после операции в течение пяти лет больным назначается бициллинопрофилактика (бициллин 5 ежемесячно). У пациентов с аллергией на пенициллины рекомендуется настороженность на предмет появления малейших признаков инфекции и немедленное назначение антибиотиков других групп, например, макролидов. Однако, как показывает практика, этими профилактическими мероприятиями невозможно полностью предотвратить угрозу септического, молниеносного течения вышеуказанных инфекций. Сепсис нечасто осложняет спленэктомию у детей старшей возрастной группы, однако лихорадящий ребенок должен находиться под тщательным наблюдением. Его необходимо лечить с учетом возможности развития угрожающей жизни инфекции. Причем дети старшего возраста и взрослые также имеют повышенный риск данного осложнения. В отношении вакцинации больных после спленэктомии необходимо следовать общепринятому календарю профилактических прививок. Проблема необходимости ревакцинации против вышеуказанных инкапсулированных микроорганизмов и проведения бициллинопрофилактики в дальнейшем остается неразработанной.

При вынужденном систематическом переливании эритроцитарной массы у больных НС может развиваться гемосидероз, что требует десфералотерапии. Периодическое назначение эритропоэтина снижает потребность в трансфузиях эритроцитарной массы.

Желчнокаменная болезнь, осложняющая течение НС у половины больных, является показанием для сочетанной сплен- и холецистэктомии.

Ведение больных в периоде компенсации гемолиза:

1. Диспансерное наблюдение за больными НС проводится постоянно, особенно после спленэктомии.

2. Диета, направленная на профилактику дискинезии желчевыводящих путей, — стол № 5.

3. Курсы желчегонной терапии (по индивидуальному плану).

4. При НС прививки разрешены в период компенсации гемолиза (не ранее чем через 3 месяца после гемолитического криза), прививки не совмещают, перед проведением и через 3 дня после прививки обязателен контроль клинического анализа крови с определением числа ретикулоцитов.

5. Медотвод от занятий физкультурой по общей программе; разрешаются занятия в группе ЛФК или по облегченной программе (без участия в соревнованиях и сдачи нормативов).

6. Не рекомендуются резкие перемены климата, инсоляция, физиопроцедуры.

7. Контроль клинического анализа крови с определением количества ретикулоцитов 1 раз в 1–3 месяца и при любом интеркуррентном заболевании.

8. Осмотр ЛОР-врача, стоматолога 1 раз в 6 месяцев. Санация всех очагов инфекции — как консервативная, так и оперативная. Оперативная санация проводится не ранее чем через 1,5–2 месяца после гемолитического криза.

9. УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год; осмотр гастроэнтеролога по показаниям.

10. Постоянный прием фолиевой кислоты, а также курсы витаминов (группы В, С, А, Е) по 2–4 недели каждые 6 месяцев.

Спленэктомированным больным необходимо наблюдение участкового педиатра и назначение антибактериальной терапии с первого дня интеркуррентного заболевания; по показаниям — госпитализация для уточнения локализации очага инфекции и проведения адекватной антибактериальной терапии. Пациенты и их родители должны быть информированы о пожизненном увеличении риска сепсиса после спленэктомии.

Профилактика гемолитических кризов. Помимо диетического питания, организации режима, приема рекомендуемых лекарственных препаратов (см. выше) рекомендуется также активное лечение и профилактика острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний ЖКТ и санация очаговой инфекции.

Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз) и стоматоцитоз имеют сходные клинические проявления с микросфероцитозом, различаются морфологически (по строению эритроцита). Диагностический и лечебный подход практически тот же, что и при микросфероцитозе.

ЭНЗИМОПАТИИ ЭРИТРОЦИТОВ

ГА, связанные с ферментопатиями эритроцитов (код Д 55 по МКБ–10), характеризуются тем, что разрушение эритроцитов вызывается энзимными дефектами.

Классификация ферментопатий эритроцитов:

1. Анемия, вызываемая дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов.
2. Анемия, вызываемая расстройством метаболизма глутатиона.
3. Анемия, вызываемая нарушением ферментов гликолиза.
4. Анемия, вызываемая нарушением метаболизма нуклеотидов.

Самой распространенной на Земле (400 млн носителей гена) является **анемия с дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов** (код Д 55.0 по МКБ–10). Описано около 300 вариантов различных мутантных форм Г-6-ФДГ, в СНГ описаны 23 варианта. Болезнь широко распространена в странах Средиземноморья (в Греции — у 35 % мужского населения), реже встречается в

Латинской Америке, Африке, Азии, южных республиках СНГ; также встречается в Республике Беларусь. Установлено, что возбудитель тропической малярии плохо развивается в эритроцитах с дефектом ферментов.

Этиопатогенез. Структурный ген и ген-регулятор, обуславливающие синтез Г-6-ФДГ, располагаются в X-хромосоме рядом с локусом цветовой слепоты и гемофилии, поэтому среди лиц с клиническими проявлениями патологии преобладают мужчины. Болезнь проявляется у *гемизиготных* мужчин, унаследовавших данную патологию от матери с X-хромосомой; у *гомозиготных* женщин (унаследовавших болезнь от обоих родителей) и у части *гетерозиготных* женщин, унаследовавших заболевание от одного из родителей с выраженным мутантным фенотипом.

Как правило, признаки гемолиза в виде желтушного окрашивания склер и темного цвета мочи (черного или бурого) появляются на 2–3-и сутки после:

1) приема оксидантов (всего около 60): сульфаниламидов, противомалярийных средств, нитрофурановых препаратов, 5-НОК, невидграмона, противотуберкулезных препаратов (тубазид, фтивазид, ПАСК), противоглистных препаратов (ниридазола, экстракта мужского папоротника), а также ГОМК, викасола, витамина С, метранидазола, антигистаминных препаратов, тетрациклинов, ампициллина, апилака, тиазидов, доксорубицина. Кроме того, некоторые препараты в больших дозах могут вызывать гемолитические кризы, а в малых могут быть использованы и при дефиците фермента. К ним относятся: аспирин, фенацетин, левомицетин, артан, противодиабетические сульфаниламидные препараты;

2) приема в пищу конских бобов или обычных бобовых (фасоль, горох, чечевица); это состояние называется *фавизм*;

3) возможно появление кризов также после вдыхания цветочной пыльцы, приема в пищу черники и голубики, при инфекционных заболеваниях (грипп, сальмонеллез, гепатит), при ацидозе, возникающем на фоне сахарного диабета и почечной недостаточности, а также после проведения профилактических прививок.

При воздействии этих факторов на фоне дефицита фермента (или нескольких ферментов) в эритроците нарушается восстановление НАДФ. Глютатион при этом не может противостоять окислительному действию обычных доз лекарств. Катализируется окислительная денатурация гемоглобина, с преципитацией в виде телец Гейнца. Макрофаги в селезенке при прохождении таких эритроцитов «фрагментируют» эритроцит, «откусывая» часть мембраны эритроцита вместе с тельцами Гейнца. Эти дефектные эритроциты погибают, причем разрушение их происходит преимущественно в сосудистом русле. В результате в плазму поступает большое количество свободного гемоглобина. «Почечный порог» для него (приблизительно 100 мг/%) преодолевается, и развивается гемоглобинурия (черный

или бурый цвет мочи). Содержание гемоглобина в крови при этом снижается. Непринятие своевременно соответствующих лечебных мер (приостановление приема лекарства и т. д.) может привести к развитию ДВС-синдрома и ОПН.

Классификация. Эксперты ВОЗ подразделяют варианты дефицита Г-6-ФДГ на 4 класса в соответствии с клиническими проявлениями у гомозигот и уровнем активности в эритроцитах:

а) 1-й класс — варианты, которые сопровождаются хронической гемолитической анемией с полным отсутствием активности фермента;

б) 2-й класс — варианты с уровнем активности в эритроцитах 0–10 % от нормы, носительство которых обуславливает отсутствие гемолитической анемии вне криза и кризы, связанные с приемом лекарств или употреблением в пищу бобовых;

в) 3-й класс — варианты с уровнем активности фермента в эритроцитах 10–60 % от нормы, при которых могут быть легкие клинические проявления, связанные с приемом лекарств;

г) 4-й класс — варианты с нормальным или близким к норме уровнем активности без клинических проявлений.

Клиника. Чем меньше возраст больного ребенка, тем тяжелее протекает болезнь.

При выраженном дефиците фермента (дефицит 1-го и 2-го классов) гемолитический криз может возникнуть сразу после рождения. Это *гемолитическая болезнь новорожденного*, не связанная с иммунологическим конфликтом. Она может протекать так же тяжело, как и гемолитическая анемия, связанная с резуснесовместимостью матери и ребенка, способна вызвать ядерную желтуху с тяжелой неврологической симптоматикой. Иногда трудно выяснить, наступают ли эти кризы спонтанно, в связи с физиологической недостаточностью активности фермента редуктазы глутатиона при рождении или причина кризов кроется в употреблении определенных антисептических средств при обработке пуповины ребенка. Возможно, что иногда кризы связаны с приемом кормящей матерью некоторых лекарств.

Выделяют 2 варианта клинического течения болезни:

1. При варианте А (у негроидов) наблюдается самоограничение гемолиза, т. е. гемолитический криз обрывается, несмотря на то, что больной продолжает принимать лекарство, вызвавшее гемолитический криз. Способность к самоограничению гемолиза связана с активностью Г-6-ФДГ в ретикулоцитах больного: у негроидов она повышается почти до нормальной.

2. У европеоидов (вариант Б) активность фермента в ретикулоцитах значительно снижена, самоограничения гемолиза нет, болезнь протекает тяжелее.

При тяжелом течении заболевания повышается температура тела, появляется резкая головная боль, боли в конечностях, рвота, иногда понос. Возникает одышка, снижается АД. Часто увеличивается селезенка, реже печень.

Отдельно выделяются кризы, связанные с приемом конских бобов (или фасоли, гороха) — *фавизм*. Клинические проявления фавизма складываются из острого гемолиза, наступающего быстрее, чем после приема лекарств, и диспепсических расстройств, связанных с непосредственным влиянием конских бобов на кишечник. Гемолитические кризы возникают через несколько часов после употребления бобов, реже через 1–2 дня; их тяжесть зависит от количества съеденных бобов. Фавизм чаще осложняется почечной недостаточностью, летальность при нем выше, чем при формах, обусловленных приемом лекарств.

Осложнения: ОПН, ДВС-синдром, анемическая кома, шок при резком снижении гемоглобина.

Диагностика. В общем анализе крови во время криза обнаруживается снижение гемоглобина и ретикулоцитоз, а также лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов. При окраске эритроцитов кристаллическим фиолетовым обнаруживаются тельца Гейнца в большом количестве. В биохимическом анализе крови резко увеличено содержание свободного гемоглобина и непрямого билирубина в сыворотке крови. В анализе мочи — гемоглобинурия. В костном мозге выявляется резкое раздражение красного ростка.

Основным диагностическим тестом является качественное и количественное определение активности фермента Г-6-ФДГ в эритроцитах, причем обследуют не только больного, но и его родственников.

Дифференциальный диагноз. Проводится с другими ГА; основное отличие — дефицит фермента Г-6-ФДГ в эритроцитах.

Прогноз. Дети с дефицитом Г-6-ФДГ практически здоровы и при соблюдении профилактических мер могут быть здоровыми в течение всей жизни. Работоспособность их не страдает. Хроническая ГА, связанная с дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов, обычно нетяжелая, работоспособность детей при ней не страдает. Однако при тяжелом гемолитическом кризе, когда не распознана и не устранена причина криза, прогноз весьма серьезен. При острых гемолитических кризах прогноз зависит от быстроты отмены лекарства, вызывающего криз, возраста больного (чем младше ребенок, тем тяжелее исход болезни) и компенсаторных возможностей организма ребенка. При фавизме прогноз хуже, но профилактические мероприятия делают летальность небольшой даже в случаях, осложнившихся ОПН. При анемической коме возможен неблагоприятный прогноз.

Лечение включает:

1. **Ведение больного с тяжелым гемолитическим кризом.** Больным с тяжелым гемолитическим кризом проводится инфузионная терапия:

капельно внутривенно вводится 5%-ный раствор глюкозы, 0,9%-ный раствор хлористого натрия из расчета 10 мл/кг в сутки с рибофлавином, пиридоксином, кокарбоксылазой, цитохромом в возрастных дозах; парентерально вводятся глюкокортикоиды (преднизолон 6 мг/кг в сутки, или солюмедрол 15–30 мг/кг, или метипред 3–6 мг/кг и др.); мембраностабилизаторы: парентерально витамин Е 10–20 мг/кг, фолиевая кислота 1–3–5 мг, витамин А 5–10 мг/кг, эссенциале, рибоксин в возрастных дозах; зиксорин 10–20 мг/кг или фенобарбитал 5 мг/кг в сутки; гемотрансфузии — по жизненным показаниям (сердечно-сосудистая недостаточность, анемический шок, анемическая кома) — отмытые эритроциты из расчета 10 мл/кг по индивидуальному подбору дробно, малыми порциями. При постоянной тяжелой ГА, связанной с носительством вариантов дефицита активности Г-6-ФДГ эритроцитов, относящихся к 1-му классу, может проводиться спленэктомия. У части таких больных операция дает четкий положительный эффект, хотя и неполный.

2. *Лечение нетяжелого гемолитического криза.* Без признаков острого гемолиза при дефиците фермента Г-6-ФДГ лечение не проводится. При нетяжелых гемолитических кризах с небольшим потемнением мочи, легкой иктеричностью склер и нерезким снижением Hb требуется отмена вызвавшего криз лекарства, назначение рибофлавина внутрь по 0,015 мг 2–3 раза в день или флавината по 2 г 3 раза в день внутримышечно, ксилита по 5–10 г 3 раза в день внутрь. Показано также внутримышечное введение витамина Е.

3. *Профилактику ОПН в лечении криза.* При выраженных признаках внутрисосудистого гемолиза, особенно при фавизме, необходима профилактика ОПН. Внутривенно капельно вводят 4–5%-ный раствор гидрокарбоната натрия в дозе 5мл/кг/сут, что предупреждает развитие метаболического ацидоза и действует как слабое диуретическое средство, способствуя быстрейшему выведению продуктов гемолиза. Для улучшения почечного кровотока внутривенно вводят эуфиллин в возрастных дозах, для поддержания форсированного диуреза — 10%-ный раствор маннитола из расчета 1 г/кг, для борьбы с гиперкалиемией — внутривенно раствор глюкозы с инсулином. Профилактику почечной недостаточности обеспечивает также внутривенное введение лазикса каждые 1,5–2,5 ч, вызывающее форсированный натрийурез. Для профилактики ДВС-синдрома в условиях тяжелого криза целесообразно назначать гепарин под контролем коагулограммы, свежезамороженную плазму и дезагреганты.

4. *Мероприятия при анурии.* Если у больного развилась анурия, то введение маннитола не показано. Необходимо в этой ситуации делать ежедневные промывания желудка и сифонные клизмы 2%-ным раствором гидрокарбоната натрия. При нарастании почечной недостаточности прово-

дится перитонеальный диализ или гемодиализ с помощью аппарата «искусственная почка».

5. При тяжелых гемолитических кризах иногда прибегают к спленэктомии, хотя эффективность ее не такая полная, как при НС. При хроническом течении болезни возможны и апластические кризы. Эритроцитарную массу переливают только при резкой анемизации больного.

Об эффективности лечения свидетельствуют следующие признаки:

- улучшение самочувствия больного;
- прекращение внутрисосудистого гемолиза (исчезновение гемоглобинурии, снижение уровня гемоглобина плазмы, билирубина);
- разблокирование сосудов почек, появление диуреза, ликвидация азотемии.

Профилактика. В настоящее время возможна пренатальная диагностика в ранние сроки беременности (около 12–16 недель) тяжелых форм дефицита Г-6-ФДГ эритроцитов, при этом рекомендуется прерывание беременности. Профилактика кризов включает исключение из употребления вышеперечисленных лекарств и бобовых больным ребенком и кормящей матерью. Больным показано раннее активное лечение болезней желудочно-кишечного тракта, хронических очагов инфекции, острых инфекционных заболеваний и их профилактика.

Рекомендации при выписке:

1) профилактика гемолитических кризов сводится к тщательному изучению анамнеза у каждого ребенка и его родственников прежде чем назначать лекарства, способствующие возникновению гемолитического криза у лиц с недостаточностью Г-6-ФДГ эритроцитов;

2) в районах с высокой частотой дефицита фермента (в Республике Беларусь встречается в Витебской и Брестской областях) целесообразно обследование всего населения на носительство гена недостаточности фермента. Каждый носитель недостаточности должен быть снабжен списком лекарств, которые ему нельзя принимать;

3) рекомендуется обследовать всех родственников детей, в семье которых обнаружен дефицит фермента;

4) рекомендуется соблюдать осторожность при назначении лекарств носительницам дефекта во время беременности, так как возможно их воздействие на плод и возникновение гемолитического криза у новорожденного, если он унаследовал данный дефект;

5) у детей с дефицитом активности Г-6-ФДГ профилактические прививки должны проводиться только по эпидемическим показаниям;

6) если возникает необходимость детям с дефицитом фермента давать лекарства, способные вызвать криз, или делать профилактическую прививку, целесообразно одновременно давать средства, повышающие уровень восстановленного глутатиона — рибофлавин по 0,015 мг 2–3 раза

в сутки или флавионат по 2 мг 3 раза в сутки внутримышечно, а также ксилит по 5–10 г внутрь.

Рекомендации родителям: выполнять рекомендации врачей — педиатра и гематолога; детям с дефицитом фермента не давать в пищу бобовые, чернику, голубику, знать о запрещенных к применению лекарствах и особом подходе к проведению профилактических прививок; провести обследование всех родственников на носительство гена недостаточности фермента для своевременной профилактики кризов.

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Серповидноклеточная анемия (СКА) — это «качественная» гемоглобинопатия с дефектной структурой гемоглобина, кристаллизующегося в условиях гипоксии (код Д 57 по МКБ–10).

Эпидемиология. Носителями этой аномалии являются 100 млн жителей земного шара, в основном проживающие в афро-азиатском регионе. Среди американских негров примерно 8 % гетерозиготны по HbS (серповидноклеточная аномалия), а у 1 из 200–500 новорожденных встречается СКА, поэтому в США проводят скрининг новорожденных на наличие СКА. Встречаются комбинации HbS с талассемией, ферментопатиями эритроцитов и аномальными гемоглобинами С, D, E.

Этиопатогенез. При этом заболевании валлин замещает глутаминовую кислоту в 6-м положении β -липопротеидной цепи глобина — гемоглобин S. Гены, контролирующие синтез полипептидных цепей гемоглобина, располагаются на 11-й и 16-й хромосомах, наследуются аутосомно, или кодоминантно, или рецессивно. Механизм гемолиза при СКА связан со свойством этого гемоглобина в условиях пониженного парциального давления кислорода в сосудах выпадать в осадок в виде веретенообразных кристаллов, протыкающих мембрану эритроцита и приводящих к закупорке просвета капилляров. Образуются микроинфаркты в органах и тканях с соответствующими клиническими проявлениями. Кроме того, в сосудах при снижении парциального давления кислорода развивается массивный гемолиз.

Классификация:

- 1) гомозиготная СКА (с кризами);
- 2) гетерозиготная СКА (без кризов);
- 3) двойные гетерозиготные серповидноклеточные расстройства — с HbC, HbD и HbE;
- 4) другие серповидноклеточные нарушения.

Клиническая картина гомозиготной формы СКА:

- 1) поражения костно-суставной системы у детей. Из-за наблюдающихся при гомозиготной форме СКА резкой болезненности в костях и су-

ставах, припухлости стоп, кистей и голеней ранее болезнь называли «африканский ревматизм»;

2) тромботические осложнения. Эти проявления связаны с **тромбозом сосудов**, питающих кости. Тромбозы в костях, тканях и органах развиваются в связи с кристаллизацией гемоглобина в капиллярах в условиях гипоксии. Кристаллы гемоглобина в виде серпов закупоривают капилляры в костях, органах и тканях с образованием тромбозов и инфарктов. Этим объясняется основная масса симптомов при СКА — вазоокклюзионные кризы;

3) картины умеренной анемии. Анемия объясняется нестабильностью аномальных эритроцитов и их усиленным разрушением в условиях гипоксии. Гипоксия при СКА опасна для жизни, поскольку она способствует внутрисосудистой серповидной деформации эритроцитов и закупорке ими сосудов, что приводит к инфарктам внутренних органов (головного мозга, легких, почек, печени и т. д.);

4) отставания в развитии. На фоне анемии, постоянных тромботических осложнений, частых инфекционных заболеваний дети отстают в физическом и половом развитии;

5) гемосидероз внутренних органов. В результате заместительной гемотрансфузионной терапии может развиваться гемосидероз внутренних органов (печени, поджелудочной железы, сердца) с нарушением их функции.

Диагностика. В *картине крови* при гомозиготной форме СКА выявляется сравнительно нетяжелая гипохромная, микроцитарная анемия регенераторного характера (Hb 60–80 г/л). В мазках крови можно выявить серповидные эритроциты (после наложения жгута на основания пальца на 5 минут и взятия из него анализа крови или при пробе с метабисульфитом натрия). Типичны также базофильная пунктация и мишеневидность эритроцитов. Вскоре после рождения у больных развивается «функциональный аспленизм», при котором в мазке периферической крови появляются тельца Говелла–Джолли. Содержание ретикулоцитов повышено, увеличено содержание непрямого билирубина. У больных СКА выявляют изменения в системе гемостаза. Отмечаются признаки гиперкоагуляции, выраженная внутрисосудистая активация и агрегация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, повышение концентрации фибриногена, дефицит протеинов С и S, что значительно увеличивает риск возникновения тромбозов. Все это способствует вазоокклюзионным кризам. В диагностике болезни важнейшую роль играет электрофорез гемоглобина. Для гемосидероза характерно значительное повышение сывороточного ферритина.

Клинические проявления болезни у новорожденных отсутствуют, так как у них имеется фетальный гемоглобин. Оклюзия сосудов возникает во втором полугодии жизни, когда из крови исчезает фетальный гемоглобин (в нем нет патологической β -цепи), и его место занимает HbS. Вскоре

после рождения развивается функциональный аспленизм, при котором в мазке периферической крови появляются тельца Говелла–Джолли. Функциональный аспленизм может привести к смерти в грудном и раннем детском возрасте вследствие инфекций. Профилактическое назначение антибиотиков на первом году жизни существенно снижает смертность, поэтому для того чтобы рано выявить болезнь и своевременно назначить антибиотики, проводят скрининг новорожденных.

В клинической картине гомозиготной формы СКА различают 4 вида кризов: **вазоокклюзионный, секвестрационный, гемолитический и апластический.**

Возникновение **вазоокклюзионного (болевого) криза**, самого частого в клинике СКА, провоцируется инфекцией, дегидратацией, охлаждением, гипоксией и т. д. Чаще всего дети жалуются на боли в костях из-за поражения костей и мышц. У детей после 6 месяцев развивается дактилит кистей и стоп (инфаркт кости). Следствием его может быть остеомиелит, а также асептические некрозы головок бедренной и плечевой костей. Предъявляются жалобы на боли в животе в связи с тромбозами сосудов любого отдела брюшной полости. Часто возникает острый синдром грудной клетки — это основная причина хронических заболеваний легких и смерти у подростков с СКА. Смерть может наступить в результате прогрессирующей дыхательной недостаточности и множественных инфарктов внутренних органов. Синдром проявляется нарушениями дыхания, болью в грудной клетке или животе, лихорадкой. Данные рентгенографии грудной клетки в момент возникновения синдрома, как правило, нормальные, но впоследствии часто обнаруживают затемнения. Все это оказывается симптоматикой острого инфаркта легких или пневмонии. При тяжелом течении поражаются несколько долей, развиваются гипоксемия и анемия. Предрасполагающими факторами являются инфекции верхних дыхательных путей — бактериальные, вирусные, микоплазменные или хламидийные. Кроме этого, из-за капиллярного стаза серповидных эритроцитов возможны тромбозы и инфаркты в почках (появляется гематурия), головном мозге (из-за стаза мозговых сосудов могут развиваться параличи), поражение сетчатки глаза вплоть до слепоты (после 6 месяцев), асептический некроз костей, кожные язвы, миалгии, кардиомегалия, фиброз селезенки, цирроз печени. Инсульт также частое осложнение СКА, высока вероятность повторного инсульта.

В первые годы жизни особенно опасен **секвестрационный криз**, при котором большая масса крови внезапно выключается из кровообращения, «изолируется» в сосудах селезенки или печени. Остро развивается гиповолемический (циркуляторный) коллапс (шок) с резким снижением гемоглобина в крови, а также гепато- или спленомегалия, что может быть причиной гибели ребенка. После выхода из криза формируется «функцио-

нальный аспленизм» с повышением чувствительности к таким инфекциям, как пневмококковая, менингококковая, сальмонеллезная, эшерихиозная и гемофильная. На фоне этих инфекций возможно развитие молниеносного сепсиса (как и у детей после спленэктомии). В дальнейшем ткань селезенки фиброзируется, она уменьшается в размерах (аутоспленэктомия). Это может привести к смерти в грудном и раннем детском возрасте вследствие вышеупомянутых инфекций. Во всех возрастных группах нередки тяжелые инфекционные осложнения — пневмония, остеомиелит, сепсис, в том числе и уросепсис.

Гемолитические кризы особенно часто возникают при комбинации гена HbS с геном дефицита Г-6-ФДГ эритроцитов. Провоцируется криз приемом лекарств или острыми инфекциями. *Клинические проявления* — бледность, желтуха с увеличением непрямого билирубина, лихорадка. Сопровождает гемолиз в этих случаях дефицит фолиевой кислоты, складывающийся на фоне постоянного напряжения эритропоэза. Возможно развитие мегалобластного криза с резким снижением гемоглобина и ретикулоцитов. При этом в костном мозге выявляется мегалобластная гиперплазия эритроидного ростка (на фоне хронического дефицита фолиевой кислоты).

Типичны, как и при других ГА, *апластические кризы*, связанные с наслоением парвовирусной инфекции В-19. Это наиболее тяжелый криз в течении СКА. Может наблюдаться в любом возрасте. Вирус избирательно поражает эритроидный росток гемопоэза. В результате временного прекращения образования эритроцитов быстро снижается уровень гемоглобина, исчезают ретикулоциты, снижается показатель гематокрита и билирубина в сыворотке. Отмечаются бледность кожи и слизистых оболочек, лихорадка. Могут быть признаки сердечной недостаточности. Заканчивается криз спонтанно через 10–14 дней, в периферической крови появляются нормоциты и высокий ретикулоцитоз; постепенно повышается уровень гемоглобина. Помимо этого, для больных СКА характерна изостенурия, а при длительном течении болезни — хронические заболевания легких и почечная недостаточность.

Гетерозиготные формы СКА протекают бессимптомно. Единственным проявлением у некоторых детей является гематурия, связанная с мелкими инфарктами сосудов почек. Лишь в период гипоксии может проявиться аномалия гемоглобина: при тяжелой пневмонии, полетах в негерметизированных самолетах, во время наркоза. Тромбозы могут появляться также при физических нагрузках, во время пребывания на высокогорье и при подводном плавании.

Сочетание гетерозиготной формы СКА с другими гемоглобинопатиями, ферментопатиями и в-талассемией облегчает течение СКА. При этом характерна значительная спленомегалия, гипохромия и мишеневидность эритроцитов. Тромботические осложнения встречаются гораздо

реже. Возможны приступы болей в суставах, боли в животе, дети могут отставать в физическом развитии. В крови обнаружено значительное количество HbF.

Дифференциальный диагноз СКА относительно нетрудный, учитывая простоту пробы на определение серповидных эритроцитов в крови больных и их родственников.

Прогноз при гомозиготной форме СКА весьма серьезен: большинство больных умирает в раннем детском возрасте, однако некоторые доживают до совершеннолетия. В связи с этим в каждом случае должен решаться вопрос о течении беременности у женщин, страдающих СКА. Беременность ухудшает состояние таких женщин, материнская смертность при СКА составляет 6 %. Очень высока и смертность плода.

Лечение проводится по следующим направлениям:

1. **Лечение в период тромботического и веноокклюзионного кризов, как правило сопровождающихся болевым синдромом.** Борьба с тромботическим кризом состоит в адекватном обеспечении больного жидкостью, обезболевании и устранении провоцирующего криз фактора. Легкие приступы, как правило, устраняются приемом анальгетиков и жидкости; более тяжелые требуют госпитализации и внутривенной инфузии. Однако так как при длительном течении болезни часто развивается поражение сердца, следует избегать объемной перегрузки. Установлено, что феномен серповидности уменьшается при гемодилюции и снижении концентрации гемоглобина в эритроцитах. Поэтому больным рекомендуется прием достаточного количества жидкости внутрь, а при тяжелом состоянии — внутривенное введение гипотонического раствора хлорида натрия. В борьбе с болевым синдромом обезболивание нежелательно проводить препаратами, способными усилить дисфункцию легких после тромботических осложнений. Назначают ацетомифен, но иногда приходится применять кодеин, фенотиазины и даже препараты опия. Для улучшения реологических свойств крови назначаются ноотропил, трентал или ксантины на фоне инфузионной терапии и коррекции ацидоза. Седативные средства назначают с осторожностью, поскольку при их передозировке снижается легочная вентиляция. Поэтому всем больным СКА, получающим большие дозы наркотических анальгетиков, которые угнетают дыхание, необходим мониторинг кровообращения, дыхания и насыщения Hb кислородом. При неосложненных болевых кризах переливание эритроцитарной массы не требуется. Следует иметь в виду, что болевые приступы могут имитировать другие осложнения СКА, например остеомиелит или холецистит. При боли в груди или животе нужно тщательно наблюдать за больным, так как это может быть первым признаком острого синдрома грудной клетки. Особое внимание следует уделять больным с этим синдромом. Показано тщательное наблюдение и активное лечение: инфузионная и антимикроб-

ная терапия, анальгетики, кислород. В связи с возможностью микоплазменной пневмонии наряду с антибиотиками широкого спектра действия применяют макролиды. В тяжелых случаях применяют обменное переливание с использованием эритроцитарной массы.

2. Борьба с инфекцией и гипоксией. Очень важна борьба с инфекцией, особенно у детей младшего возраста. В связи с легочными инфекциями и тромбозами у детей нередко наблюдаются признаки дыхательной недостаточности. Это приводит к гипоксии, которая усиливает серповидность. Поэтому при лихорадке нужно немедленно обратиться к врачу. Если температура тела выше 38,5 °С, показан посев мочи, крови и парентеральное введение антибиотиков. Рекомендуются оксигенотерапия, помимо антибактериальной и дезагрегантной терапии, а при выраженной анемии — трансфузии эритроцитов. Кроме того, у всех детей с любым острым заболеванием следует исключить гипоксемию, особенно при получении наркотических средств. Чтобы поддержать насыщение Hb кислородом на уровне не ниже 98 %, назначают кислород; при необходимости прибегают к интубации трахеи и ИВЛ.

3. Лечение апластического, секвестрационного и гемолитического кризов. Хотя апластический криз обычно разрешается самостоятельно, анемия может быть столь выраженной, что потребуются переливание крови. Учитывая, что секвестрационный криз проявляется быстрым развитием шока, лечение состоит в немедленном выполнении ОЦК и лечении анемии. Поскольку риск рецидива криза и смертность при этом осложнении высоки, после тяжелых кризов проводят спленэктомию. При менее тяжелых кризах (легкая анемия, спленомегалия, нормальная гемодинамика) используют выжидательную тактику. Чтобы отсрочить спленэктомию, назначают постоянные переливания крови. Лечение гемолитического криза подробно изложено в разделе «Наследственный микросфероцитоз».

4. Уменьшение серповидности. Для уменьшения серповидности используют препараты нитрозомочевины. Этим воздействием удастся поднять содержание HbF в крови больного. Стараются «держать» его на уровне не ниже 20–25 % Hb. Это облегчает состояние больных и предотвращает ряд осложнений. Применяются и дезагреганты (аспирин, курантил).

5. Лечение сочетаний СКА с другими гемоглобинопатиями. Как известно, сочетание СКА с другими ГА переносится больными значительно легче. Поэтому лечение гетерозиготных по HbS состояний требуется, в основном, при кризах. Встречается сочетание СКА с β -талассемией. Как правило, при этом имеется выраженная спленомегалия с синдромом гиперспленизма в отличие от гомозиготной формы СКА. В этом случае помогает в лечении больных спленэктомия.

6. Лечение гемосидероза. Для выведения избытка железа из организма проводится хелаторная терапия — при уровне ферритина у больного

выше 2500–3000 мкг/л. При выраженных перегрузках железом (уровень ферритина сыворотки более 5000 мкг/л) терапию начинают десфералом в дозе 6–8 г в сутки внутривенно капельно равномерно в течение 24 ч и через 2–3 недели переходят на монотерапию деферипроном (50–75 мг/кг/сут) или десфералом (40–50 мг/кг/сут подкожно в течение 8–10 ч с помощью перфузатора — 5 дней в неделю).

Профилактика. Поскольку функциональный аспленизм при СКА может привести к смерти в грудном или раннем детском возрасте вследствие инфекций, профилактическое назначение антибиотиков на первом году жизни необходимо; оно существенно снижает смертность. Всем детям раннего возраста назначаются антибиотики из группы пенициллина перорально (феноксиметилпенициллин по 125–250 мг 2 раза в сутки). Кроме того, проводят вакцинацию против пневмококков (в возрасте 2 лет) и *Neisseria meningitidis* в первые годы жизни.

Больным с гемоглобинопатиями противопоказаны полеты в негерметизированных самолетах, подводное плавание, альпинизм, нежелателен общий наркоз.

ТАЛАССЕМИЯ

Талассемия — наследственная «количественная» гемоглобинопатия, при которой разрушение эритроцитов связано с дефектами структуры глобина, а именно с нарушением синтеза α - или β -цепей (код Д 56 по МКБ–10). При этом цепь, которая оказывается в избыточном количестве, агрегирует и откладывается в эритрокариоцитах костного мозга, а последние здесь же фагоцитируются. Эритроциты с этим дефектом фагоцитируются в селезенке.

Талассемия распространена в странах тропического и субтропического пояса, однако встречается и в странах умеренного климата.

Патогенез. Механизмы развития талассемий:

1. Талассемическая гемоглобинопатия, характеризующаяся избыточным количеством дефектных цепей глобина (Hb Лепора, HbE Constant Spring и другие аномальные глобины).

2. Избыток непарных глобиновых цепей (α , β) индуцирует образование нерастворимых тетрамеров, собирающихся на мембранах эритроцитов и повреждающих их. Они скапливаются или в центре эритроцита (мишеневидный эритроцит), или по всей мембране (базофильная пунктация эритроцита). Эти эритроциты фагоцитируются уже в костном мозге (неэффективный эритропоэз) либо в печени и селезенке (отсюда проявления гемолитической анемии).

α -Талассемия обычно возникает в результате делеции генов глобина. При делеции 4 генов уже внутриутробно развивается тяжелая анемия из-за

полного отсутствия синтеза α -цепей глобина с водянкой и внутриутробной гибелью плода. При делеции 3 генов (болезнь Н, гемоглинопатия Н), несмотря на наличие выраженной анемии и повышенного содержания Hb Барта, образуется достаточное для развития плода количество α -цепей глобина. В течение всей жизни у больного сохраняется анемия, в постнатальном периоде преобладает HbH. Делеция 2 генов — малая талласемия — умеренная гипохромная микроцитарная анемия, похожая на ЖДА. Делеция одного гена — состояние здорового носительства.

β -Талласемия бывает гомозиготная и гетерозиготная. Гомозиготная — большая талласемия, или болезнь Кули (выходцы из Средиземноморья). При этом нарушается синтез β -цепей глобина.

Классификация:

- 1) β -талласемия (гомозиготная и гетерозиготная);
- 2) α -талласемия;
- 3) гемоглинопатия Н;
- 4) β - δ -талласемия;
- 5) гемоглинопатия Jероге;
- 6) наследственное персистирование фетального гемоглибина.

Клинические признаки болезни: бледность, желтуха, задержка физического и психического развития, увеличение живота с выраженной сплено- или гепатоспленомегалией, «башенный череп» (симптом «ежика» на рентгенограмме черепа), задержка двигательных навыков, снижение иммунитета, гемосидероз органов (печени, поджелудочной железы, сердца и др.).

Клинически тяжелое течение гемолитической анемии с гепатоспленомегалией (внутриклеточный гемолиз) проявляется с середины первого года жизни. Нарушается соотношение между резко раздраженным красным ростком костного мозга и низким уровнем гемоглибина и небольшим повышением ретикулоцитов в периферической крови — синдром «неэффективного эритропоэза». Избыточное кроветворение в костях приводит к их деформациям, а выраженная гипоксия — к отставанию развития ребенка. Без лечения гепатоспленомегалия и анемия прогрессируют, развивается гипотрофия, отставание в росте, гиперплазия костного мозга с «башенным черепом», нависанием лба, гипертрофией верхней челюсти, выступающими скуловыми костями, ретрогнатией (неправильный прикус). Трофические нарушения на этом фоне проявляются вялостью и снижением аппетита, у детей снижается сопротивляемость к различным инфекциям, задерживается половое развитие. Кроме того, избыточное отложение железа в печени приводит к циррозу печени, в поджелудочной железе — к сахарному диабету, в миокарде — кардиосклерозу и в коже — «бронзовому диабету». Без периодических переливаний эритроцитарной массы дети погибают в первые годы жизни из-за застойной сердечной недостаточности.

Варианты клинического течения:

1. **Гомозиготная β -талассемия** начинает проявляться к концу первого, даже на втором году жизни. В клинике констатируются все вышеперечисленные диагностические признаки в выраженной степени. Выделяют *тяжелую форму*, при которой дети погибают на 1–2-м году жизни, *среднетяжелую*, при которой доживают до 5–8 лет, и *более мягкую форму*, позволяющую стать взрослыми.

2. **Гетерозиготная β -талассемия** протекает значительно легче, с жалобами на утомляемость, пониженную работоспособность. Содержание гемоглобина снижается незначительно. Анемия гипохромная. Сывороточное железо может быть и нормальным, но запасы железа, определяемые десфераловым тестом и уровнем сывороточного ферритина, значительно увеличены.

3. **α -талассемия.** При варианте с полным гомозиготным нарушением синтеза α -цепи глобина у плода не синтезируется фетальный гемоглобин, внутриутробно развивается водянка и плод гибнет. При незначительном нарушении синтеза α -цепи клиника повторяет таковую при гетерозиготной β -талассемии. Однако в отличие от β -талассемии при α -талассемии не увеличивается количество фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 .

4. **Гемоглобинопатия H** — один из вариантов α -талассемии. Она сравнительно нетяжелая, проявляется гепатоспленомегалией, желтухой и незначительной анемией.

5. **β -d-талассемия** также сравнительно нетяжелая, клинически повторяет предыдущий вариант.

6. **Гемоглобинопатия Jерогe** клинически неотличима от гомозиготной β -талассемии.

7. **Наследственное персистирование фетального гемоглобина** (до 100 %) при гомозиготной форме клинически почти не проявляется, лечения не требует.

Диагностика. В анализах периферической крови выявляется анемия регенераторного типа — гипохромная, с выраженным ретикулоцитозом. Однако без адекватного лечения периодически выявляется ретикулоцитопения (из-за дефицита фолиевой кислоты). Часто встречаются мишеневидные эритроциты, их базофильная пунктация, повышена их осмотическая резистентность. В биохимическом анализе крови обнаруживается увеличение непрямого (несвязанного) билирубина, фетального гемоглобина, сывороточного железа и сывороточного ферритина. Содержание HbA резко снижено, HbF составляет 30–90 % от общего Hb. На электрофореграмме гемоглобина обнаруживается гемоглобин A_2 либо аномальные гемоглобины у больного и его родственников. Положительный десфераловый тест (резкое увеличение выделения железа с мочой при применении десферала).

Дифференциальный диагноз проводится с другими ГА — НС, ферментопатиями эритроцитов, СКА, иммунными ГА (ИГА).

Прогноз зависит от формы заболевания. При гомозиготных α - и β -талассемии прогноз очень серьезен.

Лечение включает:

1. **Режим и диету** (представлены в разделе «Наследственный микро-сфероцитоз»).

2. **Систематическое переливание эритроцитарной массы.** У больных талассемией проводится программная гемотрансфузионная терапия, позволяющая получить ряд клинических преимуществ: поддерживать нормальным активный образ жизни больного, адекватное развитие и рост ребенка; полностью подавить эритропоэз и тем самым избежать прогрессирующей гиперплазии костного мозга, приводящей к возникновению выраженной спленомегалии и косметических дефектов, связанных с изменениями костей лицевого черепа; минимизировать дилатацию сердца и остеопороз. Гемотрансфузии проводятся каждые 4 недели, уровень гемоглобина до гемотрансфузии должен составлять не менее 100 г/л, после переливания — 140 г/л; в межтрансфузионном периоде оптимальным является уровень гемоглобина 120–130 г/л. Доза эритроцитарной массы равна 12–15 мл/кг (3 мл/кг эритроцитарной массы увеличивает уровень гемоглобина на 10 г/л); если больной не спленэктомирован, рассчитанную дозу увеличивают на 20–30 %. Необходимая доза эритроцитарной массы вводится одномоментно. Подбор доноров следует осуществлять с особой тщательностью для максимального отдаления явлений изоиммунизации для предупреждений посттрансфузионных реакций. Однако осложнениями этой терапии является гемосидероз внутренних органов (гепатомегалия, сахарный диабет, сердечная недостаточность и т. д.).

3. **Выведение избытка железа из организма.** Для выведения избытка железа в организме больным периодически проводятся курсы хелаторной терапии.

4. **Витаминотерапию.** Постоянно детям с гомозиготными формами болезни назначается фолиевая кислота в возрастных дозах.

5. **Спленэктомия.** При выраженной спленомегалии с синдромом гиперспленизма (присоединения лейкопении и тромбоцитопении) необходима спленэктомия, однако ее проведение нежелательно в раннем возрасте из-за последующего снижения сопротивляемости инфекциям. В настоящее время больным с тяжелым течением заболевания рекомендуется проведение трансплантации костного мозга (ТКМ); эффективность аллогенной ТКМ у таких больных достигает 90 %. Эта процедура более эффективна у детей до 3 лет, не получавших массивную трансфузионную терапию и не имевших выраженных осложнений заболевания.

Лечение апластического криза, профилактика и лечение осложнений рассмотрены в разделе «Наследственный сфероцитоз».

Лечение гетерозиготных форм талассемии в большинстве случаев не требуется. Больным талассемией противопоказано назначение препаратов железа.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Приобретенные гемолитические анемии — это гетерогенная группа ГА, возникающих под влиянием целого ряда факторов, обладающих способностью повреждать эритроциты и вызывать их преждевременное разрушение (код Д 59 по МКБ–10).

Заболевание встречается с частотой 1 : 80 000 населения; девочки болеют чаще, чем мальчики (1,3 : 1). Дебют болезни отмечается в любом возрасте, от периода новорожденности до старшего возраста.

Этиопатогенез. Возникновение приобретенных ГА объясняется воздействием физических, химических, медикаментозных, бактериальных, инфекционно-токсических, паразитарных факторов. Под влиянием этих факторов в результате иммунизации организма вырабатываются антиэритроцитарные антитела, или сенсibiliзируются лимфоциты, приводящие к усиленному разрушению эритроцитов. Явления гемолиза усугубляются вторичным усилением эритрофагоцитарной активности селезенки.

Классификация. Выделяют несколько основных групп приобретенных ГА:

1. Аутоиммунные ГА, обусловленные продукцией антител против естественных антигенов мембраны эритроцитов.

2. Токсические (в том числе лекарственные) ГА, обусловленные воздействием препаратов, токсинов, ядов и других внешних факторов, способных вызвать гемолиз.

3. Микроангиопатические анемии (МАПА), обусловленные повреждением эритроцитов отложением фибрина в мелких сосудах и в связи с этим появлением в сосудистом русле «фрагментированных эритроцитов» (внутрисосудистый гемолиз). МАПА встречаются при ДВС-синдроме, ТТП (тромботической тромбоцитопенической пурпуре — болезни Мошковиц), при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) — синдроме Гассера, тяжелой артериальной гипертензии, васкулитах, эклампсии, метастазирующих опухолях.

Большинство приобретенных ГА — иммунные (ИГА). В зависимости от природы антител выделяют 4 варианта ИГА: аллоиммунные (изоиммунные), трансиммунные, гетероиммунные и аутоиммунные.

Изоиммунные гемолитические анемии выявляются в случаях антигенной несовместимости генов матери и плода (ГБН) или при попадании

несовместимых по групповым антигенам эритроцитов (переливание несовместимой крови), что приводит к реакции сыворотки донора с эритроцитами реципиента. Это, прежде всего, ГБН по резус-фактору, реже по групповым антигенам и т. д.

Трансиммунная ГА обусловлена трансплацентарной передачей антител от матерей, страдающих аутоиммунными гемолитическими анемиями, ребенку; антитела направлены против общего антигена эритроцитов как матери, так и ребенка.

Трансиммунная ГА у новорожденных требует систематического лечения с учетом периода полураспада материнских антител (IgG) в 28 дней. Применение глюкокортикоидов не показано.

Гетероиммунная ГА связана с фиксацией на поверхности эритроцита гаптена лекарственного, вирусного или бактериального происхождения. Эритроцит в этом случае является клеткой-мишенью, на которой происходит реакция гаптен-антитело (организм вырабатывает антитела против «чужих» антигенов). В качестве гаптена могут «выступать» такие лекарства, как пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, фенацитин, сульфаниламиды, ПАСК, изониазид, гидрохлортиазид, хинин, хинидин, α -метилдопа, леводопа, прокаинамид, ибупрофен, диклофенак, тиоризидин, α -интерферон, цефалотин и др. Гетероиммунные ГА близки по клинической картине к аутоиммунным ГА с неполными тепловыми агглютинами.

Прогноз при приобретенных ГА нужно делать с большой осторожностью.

Лечебный эффект достигается элиминацией гаптена, например, отменой лекарственного препарата, вызвавшего ГА, санацией инфекции. Применение глюкокортикоидов обусловлено тяжестью анемии. Гемотранфузионная терапия не показана в связи с угрозой изоиммунизации.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА). При этом варианте ГА в организме больного вырабатываются антитела, направленные против собственных неизменных антигенов эритроцитов. В зависимости от клеточной направленности антител выделяют АИГА с антителами к антигену эритрокариоцитов костного мозга и АИГА к антигену эритроцитов периферической крови. АИГА, сопровождающие основной патологический процесс, — лимфопролиферативные заболевания (лимфомы, хронический лимфолейкоз), системные заболевания соединительной ткани (системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром) или иммунодефицитные состояния — рассматриваются в качестве вторичных или симптоматических. Если причину возникновения АИГА установить не удалось, говорят об идиопатической АИГА.

АИГА с антителами к антигену эритроцитов периферической крови на основании серологической характеристики антител подразделяют на

анемию с неполными тепловыми агглютининами, с полными холодовыми агглютининами, с двухфазными гемолизинами.

Патогенез. АИГА следует рассматривать как своеобразные состояния «дисиммунитета», связанные с дефицитом тимус-производной популяции клеток-супрессоров, нарушением кооперации клеток в процессе иммунного ответа и появлением клона аутоагрессивных иммуноцитов (пролиферация «нелегального» клона иммунологически компетентных клеток, утративших способность распознавать собственные антигены). Уменьшение числа Т-лимфоцитов в крови сопровождается повышением количества «В» и нулевых лимфоцитов периферической крови. Отсутствие регулирующего влияния Т-клеток обуславливает повышенный и бесконтрольный В-клеточный иммунный ответ, с чем связано повышение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови больных. Обнаружение на поверхности клеток-мишеней иммуноглобулинов пролиферирующего клона свидетельствует об аутоагрессивном характере заболевания. В реализации аутоиммунной агрессии участвуют и другие механизмы нарушения клеточного и гуморального иммунитета, о чем свидетельствует повышение лимфотоксической и снижение комплементарной активности сыворотки крови больных. Тепловые антиэритроцитарные антитела (максимально активные при обычной температуре тела) в большинстве случаев представлены IgG, реже IgA. Холодовые антитела (максимально активные в холодной среде — при температуре 4–18 °С) относятся к IgM. Двухфазные гемолизины Дона-та–Ландштейнера, выявляющиеся при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии, являются IgG. Разрушение эритроцитов при АИГА осуществляется в селезенке или в печени и селезенке одновременно. Кроме того, В-лимфоциты периферической крови, особенно селезенки, способны взаимодействовать с собственными эритроцитами. Эти лимфоциты осуществляют «киллерную» функцию по отношению к эритроцитам, абсорбировавшим максимальное количество антител.

Клиника АИГА. Клинические проявления АИГА, связанных с тепловыми антителами, одинаковы как для идиопатической, так и для симптоматической формы. По клиническому течению они делятся на две группы:

1. Первая группа представлена острым транзиторным типом анемии, которая преимущественно встречается у детей раннего возраста и часто появляется после инфекции, как правило, респираторного тракта. Клинически этой форме присущи признаки внутрисосудистого гемолиза. Начало заболевания острое, сопровождается лихорадкой, рвотой, слабостью, головокружением, бледностью кожных покровов, иктеричностью, болями в животе и пояснице, гемоглобинурией. У этой группы больных каких-либо основных системных заболеваний не наблюдается. Характерными чертами острой формы АИГА являются положительный ответ на кортикостероид-

ную терапию, низкая летальность и полное выздоровление в течение 2–3 месяцев после начала заболевания. Эта форма АИГА обусловлена тепловыми гемолизинами.

При втором типе наблюдается длительное хроническое течение с ведущим клиническим синдромом желтухи и спленомегалии. Признаки гемолиза сохраняются на протяжении многих месяцев и даже лет. Часто выявляются нарушения со стороны других форменных элементов крови. Ответ на кортикостероидную терапию выражен в различной степени и необязателен. Летальность составляет 10 % и часто связана с течением основного системного заболевания. Эта форма АИГА связана с тепловыми агглютинидами.

Диагноз устанавливается на основании анамнеза, клинико-гематологической картины и результатов обследования. Для АИГА с тепловыми антителами характерна тяжелая анемия, при которой гемоглобин снижается до уровня ниже 60 г/л. В периферической крови обнаруживаются сфероциты, которые формируются в результате действия макрофагов селезенки на мембрану эритроцитов, покрытых антителами. Отмечается ретикулоцитоз, иногда появляются нормоциты (ядросодержащие эритроциты). У некоторых больных первоначально низкий уровень ретикулоцитов свидетельствует об остроте процесса, при котором костный мозг еще просто не успел среагировать на него или антитела направлены также и против ретикулоцитов (редко) и/или у больных может иметь место сопутствующий дефицит фолиевой кислоты и железа. Часто отмечается лейкоцитоз со сдвигом нейтрофилов до миелоцитов, реже выявляется лейкопения. Количество тромбоцитов либо не изменяется, либо уменьшается. В ряде случаев возможно развитие иммунной панцитопении. Уровень гаптоглобина снижается; при выраженном внутрисосудистом компоненте гемолиза повышается уровень гемоглобина плазмы.

Решающими в диагностике являются результаты прямой пробы Кумбса (обнаружение антител, фиксированных на мембране эритроцитов). Положительная прямая проба Кумбса наблюдается в 70–80 % случаев АИГА с тепловыми агглютинидами (активность этих антител проявляется при температуре 37 °С — «тепловые» агглютинины); они принадлежат к классу IgG. Но проба Кумбса при гемолизинных формах АИГА нередко бывает отрицательной, что связано с малым количеством антител на поверхности эритроцитов как при «мягком» течении болезни, так и при резком обострении, когда после гемолитического криза оказываются разрушенными многие эритроциты. В этом случае применяются либо метод агрегатагглютинации, либо иммуноферментный, либо радиоиммунный, позволяющие количественно определить антиэритроцитарные аутоантитела. Эти методы помогают в диагностике Кумбс-отрицательных форм АИГА.

Течение заболевания хроническое, прерываемое гемолитическими кризами разной степени тяжести от различных причин, возможны апластические кризы. Основные осложнения: тромбоз мезентериальных или мозговых сосудов; гипокортицизм на фоне длительной глюкокортикоидной терапии и т. д.

Лечение АИГА, связанной с «тепловыми» антителами. Подходы к лечению АИГА зависят от темпов снижения Hb и переносимости анемии. Переносимость анемии в значительной степени зависит от большей выраженности ретикулоцитоза, чем от показателей Hb и гематокрита (Ht), так как ретикулоциты более эффективно отдают кислород тканям, чем зрелые эритроциты. При выраженном ретикулоцитозе (> 10 %) дети хорошо переносят даже очень низкие уровни Hb (35–45 г/л). Если АИГА развивалась после инфекционного заболевания, уровень Hb не ниже 55–60 г/л, ретикулоцитоз высокий, клиническая переносимость анемии хорошая и темпы падения Hb не более 10 г/л в неделю, то выжидательная тактика может быть оправдана, вероятно спонтанная регрессия гемолиза в течение 2–6 месяцев. Если больной не укладывается в эти параметры, необходима медикаментозная терапия:

1) внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 3–5 г/кг (т. е. значительно превышающей дозы при ИТП!) эффективно у детей раннего возраста с постинфекционной, поствакцинальной АИГА с неполными тепловыми агглютинами;

2) глюкокортикоиды в дозе 2 мг/кг. Эта доза применяется до нормализации уровня Hb, ретикулоцитов и билирубина, но не менее месяца. Эффект проявляется только через 7–10 дней. Нормализация ретикулоцитоза обычно запаздывает. Если содержание Hb нормализуется, ретикулоцитоз остается высоким при положительной пробе Кумбса, то говорят о компенсированном гемолизе. Полным ответом считается нормализация Hb и уровня ретикулоцитов, а полной ремиссией считается еще и отрицательная проба Кумбса. После нормализации уровня Hb и ретикулоцитов, сохраняющегося 2 недели, можно начинать снижение дозы преднизолона. До 25–35 мг дозу снижают быстро — по 5–10 мг в неделю. Однако остающаяся положительной проба Кумбса — предвестник рецидива гемолиза, тем не менее дозу преднизолона все равно приходится снижать. Если в течение 2–2,5 месяцев лечения преднизолоном в дозе 2 мг/кг не достигнуто положительной нормализации уровня Hb и ретикулоцитов, или если ремиссия заболевания зависит от недопустимо высоких доз преднизолона, необходимо рассмотреть вопрос об альтернативном лечении;

3) в этом случае для рефрактерных и стероидзависимых больных проводится лечение циклофосфамидом внутривенно в дозе 400 мг/м² + местно в соответствующей дозировке — раз в 2–3 недели № 3–4. Применяется и азотиоприн;

4) плазмаферез в сочетании с иммуносупрессией и иммуноадсорбцией могут оказать временный эффект;

5) спленэктомия.

АИГА, связанные с «холодовыми» антителами. Антиэритроцитарные антитела, которые становятся более активными при низкой температуре тела, получили название «холодовых» антител. Эти антитела относятся к классу IgM, для проявления их активности необходимо присутствие комплемента. Они активируют комплемент в конечностях (кисти, стопы), где температура ниже, чем в других частях тела; каскад реакций комплемента прерывается, когда эритроциты перемещаются в более теплые зоны организма. У 95 % здоровых людей обнаруживаются естественные холодовые агглютинины в низких титрах (1 : 1, 1 : 8, 1 : 64). При наличии крайне высокого титра «холодовых» антител при переохлаждении больного могут развиваться тяжелые эпизоды внутрисосудистого гемолиза с гемоглобинурией и окклюзией микрососудистого русла.

Эти ГА возникают при наличии идиопатического парапротеина или как следствие микоплазменной инфекции, инфицирования вирусом Эпштейна–Барр, в том числе при инфекционном мононуклеозе, цитомегаловирусной инфекции, эпидемическом паротите и лимфоме, листериозе, сифилисе, системных заболеваниях соединительной ткани, синдроме Капоши, миеломе и др. При этой ГА гемолиз «самоограниченный», лечение симптоматическое.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (ПХГ) — это редкая форма ГА, при которой присутствуют «холодовые» антитела специфического типа (гемолизины Доната–Ландштейнера), обладающие анти-R-специфичностью (код Д 59.6 по МКБ–10). Антитела связываются с эритроцитами при низкой температуре, переохлаждении и дают острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией и поражением почек вплоть до ОПН.

В клинике — боли в животе, лихорадка, моча цвета «вишневого сиропа», после стояния на воздухе моча чернеет. Возможна тромбоцитопения потребления, поэтому вначале заболевание нелегко отличить от гемолитикоуремического синдрома. Провокацией гемолитического криза является, в основном, переохлаждение. Лечение криза глюкокортикоидами, цитостатиками и интерфероном оказалось малоэффективным. В этих случаях оказалось эффективным лечение ритуксимабом (мабтера) — моноклональными антителами к молекуле CD 20).

Показаниями служат:

- 1) АИГА, вызванная «тепловыми» или «холодовыми» антителами;
- 2) синдром Фишера–Эванса при рефрактерности к глюкокортикоидам, спленэктомии, циклофосфамиду и иммуноглобулину.

Курс терапии ритуксимабом состоит из 4 введений в разовой дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю. Положительный ответ — 50–80 % больных АИГА.

Рекомендуют параллельно с курсом ритуксимаба применять глюкокортикоиды, циклофосфамид, высокие дозы иммуноглобулина внутривенно. Рецидивы наблюдаются в 25 % случаев, однако повторный курс ритуксимаба дает опять положительный эффект.

Заместительная терапия при АИГА (эритроцитарная масса) сопряжена с большими трудностями подбора совместимой эритроцитарной массы и высоким риском появления аллоантител, поэтому отношение к ней крайне консервативно.

Профилактика. Необходимо избегать охлаждения ребенка, а проводя инфузионную терапию и переливая эритроцитарную массу, подогревать вводимое внутривенно до 37 °С.

Лекарственные ГА развиваются вследствие воздействия целого ряда лекарственных средств, таких как пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, фенацетин, сульфаниламиды, ПАСК, изониазид, гидрохлортиазид, хинин, хинидин, альфа-метилдопа, леводопа, прокаинамид, ибупрофен, диклофенак, тиоридазин, альфа-интерферон, цефалотин и др. Известны 3 механизма развития лекарственной (иммунной) ГА:

1. Лекарственный препарат вызывает образование антител класса IgG к антигенам эритроцита (часто относящимся к Rh-антигенам). В результате развивается АИГА с тепловыми агглютинами. Подобный механизм образования антиэритроцитарных антител встречается при применении таких препаратов, как метилдопа, тенипозид, некоторых НПВП.

2. При втором механизме для развития гемолиза необходимо связывание лекарства или его метаболита с мембранными белками эритроцитов, вследствие чего образовавшийся комплекс реагирует с соответствующими антителами. Этот так называемый гаптенный механизм типичен для некоторых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклин), особенно при их применении в высоких дозах.

3. Третий механизм развития гемолиза связан с тем, что антитела класса IgM реагируют с лекарственным препаратом в кровотоке и образующийся иммунный комплекс на короткий срок присоединяется к эритроциту, в результате чего наступает активация комплемента и развивается внутрисосудистый гемолиз.

Лечение лекарственных ГА заключается в отмене лекарства, назначении лечения, направленного на устранение гемолиза, симптоматической терапии.

Токсические ГА. Гемолиз эритроцитов могут вызвать бактериальные токсины, а также следующие химические вещества: мышьяковистый водород, свинец, соли меди (на фоне снижения активности пируваткиназы и некоторых других ферментов), хлораты калия и натрия, резорцин, нитро-

бензол, анилин. ГА может развиваться после укуса пчел, скорпионов, пауков, змей (гадюк). Особенно опасны отравления грибами строчками, осложняющиеся тяжелым острым внутрисосудистым гемолизом.

Механизм гемолиза при токсических ГА может являться следствием резкого окислительного эффекта (как при энзимопатиях эритроцитов), а также из-за нарушения синтеза порфиринов или из-за продукции аутоиммунных факторов и т. д. Чаще всего при токсических ГА наблюдается внутрисосудистый гемолиз. ГА инфекционного генеза могут возникнуть при малярии в связи со способностью плазмодия проникать внутрь эритроцитов, а *Clostridium welchii* выделяют α -токсин-лецитиназу, взаимодействующую с мембранными липидами эритроцитов с образованием гемолитически активного лизолецитина. Возможны и другие варианты: абсорбция бактериальных полисахаридов на эритроцитах с последующим образованием аутоантител, разрушение бактериями поверхностного слоя мембраны эритроцитов и др.

Клиническая картина. В зависимости от течения выделяют острые и хронические токсические ГА. При острых токсических ГА возникает внутрисосудистый гемолиз, проявляющийся гемоглобинемией, гемоглобинурией, а также иногда сопровождающийся явлениями коллапса и анурии. Наиболее тяжело токсическая ГА протекает при отравлении грибами строчками (*Gyromitra esculenta*). Помимо острого внутрисосудистого гемолиза с ДВС-синдромом, гирумитрийный синдром включает: гастроинтестинальные симптомы, проявляющиеся в первые 6–24 ч после отравления и продолжающиеся от 1 до 3 дней, неврологический синдром с астенией и резкой головной болью, гипертермию, гепатит с выраженным цитолизом. При этом отравлении возможен летальный исход.

Лечение должно включать прекращение контакта с токсическим агентом или элиминацию его (в том числе если возможно, применение соответствующего антидота), а при инфекционных заболеваниях — адекватную антибактериальную терапию. При тяжелой анемии показана заместительная терапия. Помимо этого, больной нуждается в экстренной посиндромной терапии (лечение почечной недостаточности, гепатита, неврологического синдрома).

Профилактика. Больные с приобретенными ГА освобождаются от профилактических прививок.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Ребенок 4 лет осмотрен врачом неотложной помощи. Жалобы на желтушный цвет кожи и склер. При осмотре врач выявил, что печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенки — на 3 см. Ребенок был направлен в детскую инфекционную больницу с диагнозом гепатит.

В детской инфекционной больнице диагноз гепатит был исключен, ребенок с диагнозом гемолитическая анемия переведен в детскую больницу на основании биохимического анализа крови и анализа периферической крови. Какой показатель в крови позволил исключить диагноз гепатит и заподозрить ГА?

- а) увеличение ЛДГ;
- б) увеличение амилазы;
- в) увеличение непрямого билирубина;
- г) увеличение ретикулоцитов в крови (12 %).

2. Девочка 12 лет обратилась в приемный покой детской больницы с жалобами на усиление желтушности склер и кожи, темный (черный) цвет мочи, слабость. Больна 5 лет после удара в живот. Никто в семье желтухой не болеет. В другом лечебном учреждении ей был выставлен диагноз микросфероцитоз, была произведена спленэктомия. Однако гемолитические кризы продолжались. Со слов отца, доставившего девочку в больницу, во время гемолитических кризов ей помогает преднизолон.

В анализе крови: Hb 80 г/л, эр. $3,2 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты 10,2 %. Средний диаметр эритроцитов 8,5 микрон, обнаружены сфероциты. Лейкоциты $12,3 \times 10^9/л$, п/я 12, с/я 68, л 20, СОЭ 28 мг/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин общий 82,2 ммоль/л, прямой 20 ммоль/л, не прямой 62,2 ммоль/л, АСАТ 20, АЛАТ 16, гемоглобин плазмы 134 мг/%

Какой анализ нужно сделать для уточнения диагноза?

- а) биопсию печени;
- б) тимоловую пробу;
- в) реакцию Кумбса;
- г) анализ крови на парентеральный гепатит.

3. Мать обратилась в больницу с жалобами на то, что у ее сыновей 10 и 14 лет после употребления в пищу бобовых отмечается расстройство стула, слабость, темный цвет мочи и снижение гемоглобина крови. Такие же симптомы отмечаются у сына ее сестры. При осмотре детей выявлено некоторое увеличение печени и селезенки. Легкая желтушность склер, увеличение ретикулоцитов, непрямого билирубина. Выставлен диагноз наследственная гемолитическая анемия. Какое исследование нужно сделать для уточнения диагноза?

- а) морфологию эритроцитов;
- б) пробу на серповидность эритроцитов;
- в) дефицит Г-6-ФДГ эритроцитов;
- г) гемоглобин плазмы;
- д) АЛТ и АСТ в биохимическом анализе крови;
- е) окрасить мазок крови на тельца Гейнца.

Ответы: 1 — в, г; 2 — в; 3 — в, г, е.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Шабалов, Н. П.* Детские болезни : учеб. для вузов / Н. П. Шабалов. СПб. : Питер, 2009. Т. 1–2. С. 315–331.
2. *Педиатрия.* Национальное руководство / под ред. А. Г. Румянцев. Т. 1. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 356–381.
3. *Справочник по госпитальной педиатрии* / под. ред. С. И. Тена. Минск : Беларусь. 2002. С. 662–683.
4. *Педиатрия* / под ред. Дж. Грефа ; пер. с англ. М., Практика. 1997. С. 623–639.

Дополнительная

5. *Козарезова, Т. Н.* Болезни крови у детей / Т. Н. Козарезова, Н. Н. Климович. Минск : Белорусская наука, 2001. С. 54–104.
6. *Папаян, А. В.* Анемии у детей / А. В. Папаян, Л. Ю. Жукова. СПб. : Питер, 2001. С. 233–342.
7. *Guidelines for the diagnosis and management of hereditary sferocytosis* / P. H. Bolton-Maggs [et al.]. Br. J. Haematol. Jan., 2012. 156 (1) : 37–49.
8. *Splenectomy for hereditary spherocytosis : complete, partial or not all?* / M. Casale [et al.] // Expert. Rev. Hematol. Dec., 2011. 4 (6) : 627–35.
9. *Splenectomy in hereditary spherocytosis : review of 1657 patients and application of the pediatric quality indicators* / F. Abdullah [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. Jul., 2009. 52 (7) : 834–7.
10. *Laparoscopyc partial vs total splenectomy in children with spherocytosis* / J. Morinis [at al.] // J. Pediatr. Surg. Sept., 2008. 43 (9) : 1649–52.
11. *Compliance with immunizations in splenectomized individuals with hereditary spherocytosis* / R. F. Grace [at al.] // Pediatr. Blood Cancer. Jul., 2009. 52 (7) : 865–7.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Гемолитические анемии.....	5
Наследственный микросфероцитоз Минковского–Шоффара.....	6
Энзимопатии эритроцитов.....	13
Серповидноклеточная анемия.....	19
Талассемия	25
Приобретенные гемолитические анемии.....	29
Самоконтроль усвоения темы	36
Литература.....	38

Репозиторий БГМУ

Учебное издание

Кувшинников Владимир Александрович
Шенец Светлана Григорьевна

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

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

Подписано в печать 27.12.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,23. Тираж 99 экз. Заказ 496.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.