

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого».

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., доцент Моргун А.В.

Реферат на тему:

Гемолитические анемии. Наследственный сфероцитоз.

Выполнила: врач-ординатор

Братковская А.И.

Красноярск, 2020г

## Содержание:

### I. Гемолитические анемии:

1. Определение
2. Классификация
3. Этиология
4. Патогенез
5. Особенности некоторых форм
6. Лечение

### II. Наследственный сфероцитоз:

1. Определение
2. История
3. Классификация
4. Гистопатология
5. Этиология
6. Патогенез
7. Клинические проявления
8. Диагностика
9. Осложнения
10. Лечение

### IV. Литература

*Гемолитические анемии* – это группа заболеваний, характеризующихся патологически интенсивным разрушением эритроцитов, повышенным образованием продуктов их распада, а также реактивным усилением эритропоэза.

*Классификация:*

Наследственные гемолитические анемии в зависимости от этиологии и патогенеза подразделяются на:

I. Мембранопатии эритроцитов:

- а) «белковозависимые»: микросфероцитоз; овалоцитоз; стоматоцитоз; пиропойкилоцитоз; болезнь «Rh-нуль»;
- б) «липидозависимые»: акантоцитоз.

II. Энзимопатии эритроцитов, обусловленные дефицитом:

- а) ферментов пентозофосфатного цикла;
- б) ферментов гликолиза;
- в) глутатиона;
- г) ферментов, участвующих в использовании АТФ;
- д) ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

III. Гемоглобинопатии:

- а) связанные с нарушением первичной структуры цепей глобина;
- б) талассемии.

Приобретенные гемолитические анемии:

I. Иммуногемолитические анемии:

- а) аутоиммунные;
- б) гетероиммунные;
- в) изоиммунные;
- г) трансиммунные.

II. Приобретенные мембранопатии:

- а) пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы – Микели);
- б) шпороклеточная анемия.

III. Анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов:

- а) маршевая гемоглобинурия;
- б) возникающие при протезировании сосудов или клапанов сердца;
- в) болезнь Мошкович (микроангиопатическая гемолитическая анемия).

#### IV. Токсические гемолитические анемии различной этиологии.

а) при приеме лекарственных средств и гемолитических ядов

Другие гемолитические анемии:

а) гемолитическая желтуха новорожденных

б) идиопатическая

*По степени тяжести ГА:* в зависимости от уровня гемоглобина, ретикулоцитов и общего билирубина.

Таблица (Perrotta S., Gallagher P.G., Mohandas N. Hereditary spherocytosis)

Показатель	Минимальная (бессимптомная)	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Гемоглобин, г/л	>120	100 – 120	80 – 120	60 – 80
Ретикулоциты, %	<3	3 – 6	>6	>10
Билирубин общий, мкмоль/л	<17	17 - 34	>34	>51

- Бессимптомная форма обнаруживается случайно при лабораторном обследовании здоровых.
- Лёгкая форма – гемолиз может проявляться во время инфекционного заболевания, а также при повышенной физической нагрузке.
- Средне-тяжёлая форма имеет хроническое, рецидивирующее течение. Обострение или гемолитический криз, возникающий спонтанно, либо на фоне инфекции, сопровождается усилением гемолиза с нарастанием анемии, желтухи, спленомегалии, интоксикации. Вне криза сохраняются умеренно-выраженные симптомы желтухи и спленомегалия
- Тяжелая форма - дети отстают в развитии, имеют костные деформации черепа, в виде выраженных лобных и теменных бугров, за счёт расширения плацдарма кроветворения. Спленэктомия у таких больных лишь частично компенсирует гемолиз. Эритроциты больного ребенка при тяжелой форме заболевания живут 3-4 дня, это требует постоянных гемотрансфузий.

#### *Этиология*

По окончании срока нормальной продолжительности жизни (около 120 дней) эритроциты удаляются из кровотока. При наличии гемолиза деструкция происходит преждевременно, что обуславливает укорочение продолжительности жизни эритроцитов (<120 дней). Анемия развивается, когда синтез эритроцитов в костном мозге больше не может компенсировать укорочение продолжительности их жизни; это состояние называется декомпенсированной гемолитической анемией. Если костный мозг способен ее компенсировать, данное состояние называется компенсированной гемолитической анемией.

Гемолиз может быть классифицирован в зависимости от того, является ли он:

- Внешним: источник вне эритроцита; расстройства не относящиеся к эритроцитам, как правило, являются приобретенными.
- Внутренним: вследствие дефекта в самом эритроците; внутренние аномалии эритроцитов ( Гемолитические анемии), как правило, являются наследственными.

### *Внешние причины*

Причины нарушений, не относящихся к эритроцитам, включают:

- Ретикулоэндотелиальная гиперактивность (гиперспленический синдром)
- Иммунологические нарушения (например, аутоиммунную гемолитическую анемию, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру)
- Механические повреждения (травматическую гемолитическую анемию)
- Лекарственные средства (хинин, хинидин, пенициллины, метилдопа, тиклопидин, клопидогрель)
- Токсины (свинец, медь)
- Инфекции

Возбудители инфекции могут вызывать развитие гемолитической анемии путем прямого воздействия токсинов (например, *Clostridium perfringens*, альфа- или бета-гемолитические стрептококки, менингококки), путем инвазии и деструкции эритроцитов непосредственно самими возбудителями (например, *Plasmodium*, *Bartonella*) или путем продукции антител (вирус Эпштейна-Барр, микоплазма).

### *Внутренние причины*

Причинами, со стороны эритроцитов, которые могут вызвать гемолиз являются патологии мембраны эритроцитов, клеточного метаболизма или структуры гемоглобина. К ним относятся наследственные или приобретенные дефекты клеточных мембран (к примеру, сфероцитоз), нарушения эритроцитарного метаболизма (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия, талассемии). Гемолитические анемии могут быть обусловлены количественными и функциональными аномалиями определенных белков мембран эритроцитов (альфа- и бета-спектрина, белка 4.1, F-актина, анкирина).

### *Патофизиология*

Нормальный процессинг эритроцитов:

Стареющие эритроциты утрачивают мембрану и элиминируются из кровотока в основном фагоцитирующими клетками селезенки, печени, костного мозга, ретикулоэндотелиальной системы. Разрушение гемоглобина в этих клетках происходит главным образом с помощью системы гемоксигеназы. Железо сохраняется и реутилизируется, а гем разрушается с образованием билирубина, который в печени конъюгируется с глюкуроновой кислотой и выводится с желчью.

### *Внесосудистый гемолиз*

В большинстве случаев патологический гемолиз является внесосудистым и возникает при удалении из кровотока поврежденных или аномальных эритроцитов селезенкой или печенью. Гемолиз, происходящий в селезенке, как правило, обусловлен незначительными аномалиями строения эритроцитов или наличием тепловых антител на поверхности клеток.

При увеличении селезенки может наблюдаться разрушение даже нормальных эритроцитов. Эритроциты с выраженными аномалиями строения либо имеющие холодовые антитела и компоненты комплемента (С3) на своей поверхности разрушаются непосредственно в кровотоке либо в печени, где возможно эффективное удаление поврежденных клеток в связи с хорошим кровоснабжением. При внесосудистом гемолизе, в мазке периферической крови можно обнаружить микросфероциты.

#### *Внутрисосудистый гемолиз*

Внутрисосудистый гемолиз является основной причиной преждевременного разрушения эритроцитов и обычно происходит после значительного повреждения клеточных мембран в результате различных механизмов, включая аутоиммунную реакцию, прямую травму (маршевая гемоглобинурия), гемодинамический удар (при наличии дефектов искусственных клапанов сердца), воздействие токсинов (клостридиальная интоксикация, укусы ядовитой змеи). В мазке периферической крови можно обнаружить шистоциты или другие фрагментированные эритроциты.

Внутрисосудистый гемолиз приводит к гемоглобинемию, когда количество гемоглобина, высвобождаемого в плазму, превышает гемоглобин-связывающую способность плазматического связывающего белка гаптоглобина, концентрация которого в плазме в норме составляет около 100 мг/дл (1,0 г/л). Плазменные уровни свободного гаптоглобина будут низкими. При наличии гемоглобинемию свободные димеры гемоглобина фильтруются в мочу и реабсорбируются в клетках почечных канальцев; когда способность к реабсорбции превышена, возникает гемоглобинурия. В канальцевых клетках железо включается в синтез гемосидерина; часть железа используется для реутилизации, остальное количество попадает в мочу в связи с перегрузкой канальцевых клеток.

#### *Последствия гемолиза*

Неконъюгированная (непрямая) гипербилирубинемия и желтуха возникают, когда превращение гемоглобина в билирубин превышает способность печени к конъюгации и экскреции билирубина. Вследствие катаболизма билирубина повышается содержание стеркобилина в кале, уробилиногена в моче, иногда возникает холелитиаз.

Костный мозг отвечает на снижение количества эритроцитов усилением их продукции и высвобождения, что приводит к ретикулоцитозу. Гемолиз может иметь острый, хронический или эпизодический характер. Гемолиз может быть внесосудистым, внутрисосудистым или комбинированным.

### **Особенности отдельных форм**

#### *1. Особенности отдельных форм мембранопатий эритроцитов:*

Как уже было указано, патология может быть связана либо с изменением структуры белка, либо с изменением структуры липидов эритроцитарной мембраны.

К наиболее распространенным белковозависимым мембранопатиям относятся следующие гемолитические анемии: микросфероцитоз (болезнь Минковского – Шоффара),

овалоцитоз, стоматоцитоз, более редкие формы – пиропойкилоцитоз, болезнь Rh-нуль. Липидозависимые мембранопатий встречаются в небольшом проценте среди прочих мембранопатий. Примером такой гемолитической анемии является акантоцитоз.

*Овалоцитарная гемолитическая анемия (наследственный эллиптоцитоз):* овалоциты являются филогенетически более древней формой эритроцитов. В крови здоровых людей они определяются в небольшом проценте – от 8 до 10. У больных с наследственным эллиптоцитозом их количество может достигать 25-75 %. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Патогенез обусловлен дефектом мембраны эритроцитов, в которой отсутствует несколько фракций мембранных белков, в том числе и спектрин. Это сопровождается снижением осмотической резистентности овалоцитов, повышением аутогемолиза и укорочением продолжительности жизни овалоцитов. Разрушение овалоцитов происходит в селезенке, поэтому у большинства больных отмечается ее увеличение.

Картина крови: Анемия различной степени выраженности, чаще нормохромная. Наличие в периферической крови овалоцитов более 10-15 %, умеренный ретикулоцитоз. В сыворотке крови увеличение непрямого билирубина. Овалоцитоз часто сочетается с другими формами гемолитических анемий, например, с серповидноклеточной анемией, талассемией.

*Наследственный стоматоцитоз:* это редко встречающаяся патология. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Диагноз основывается на обнаружении в мазке крови эритроцитов своеобразного вида: неокрашенный участок в центре эритроцита окружен окрашенными участками, соединенными по бокам, что напоминает приоткрытый рот (греч. stoma). Изменение формы эритроцитов связывают с генетическими дефектами структуры мембранных белков, что обуславливает повышенную проницаемость мембраны для ионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> (приблизительно в 50 раз увеличивается пассивное проникновение натрия в клетку и в 5 раз увеличивается выход калия из эритроцитов). У большей части носителей аномалии заболевание клинически не проявляется.

Картина крови: У больных развивается анемия, чаще нормохромная. В период гемолитического криза отмечается резкое снижение гемоглобина, высокий ретикулоцитоз. В сыворотке крови увеличивается уровень непрямого билирубина. Осмотическая резистентность и продолжительность жизни дефектных эритроцитов снижены. Диагностическое значение имеет определение увеличенного количества ионов натрия в измененных эритроцитах и снижение ионов калия.

*Акантоцитарная гемолитическая анемия:* заболевание относится к липидозависимым мембранопатиям, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в раннем детском возрасте. При этой патологии в крови больных обнаруживаются своеобразные эритроциты – акантоциты (греч. Akanta – шип, колючка). На поверхности таких эритроцитов имеется от 5 до 10 длинных шипообразных выростов. Как полагают, в мембранах акантоцитов имеются нарушения во фракции фосфолипидов – повышение уровня сфингомиелина и снижение фосфатидилхолина. Указанные изменения и приводят к образованию дефектных эритроцитов.

Картина крови: Анемия, чаще нормохромного характера, ретикулоцитоз, наличие эритроцитов с характерными шипообразными выростами. В сыворотке крови повышено

содержание непрямого билирубина. Одновременно в сыворотке крови у таких больных понижено количество холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, отсутствует  $\beta$ -протеин. Заболевание еще называют наследственной абеталипопротеинемией.

## *II. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов:*

Гемолитические анемии, связанные с дефицитом ферментов пентозофосфатного цикла. *Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы* эритроцитов наследуется по сцепленному с полом типу (X- хромосомному типу). В соответствии с этим клинические проявления заболевания наблюдаются преимущественно у мужчин, унаследовавших данную патологию от матери с ее X-хромосомой, и у женщин-гомозигот – по аномальной хромосоме. У женщин-гетерозигот клинические проявления будут зависеть от соотношения нормальных эритроцитов и эритроцитов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. В настоящее время описано более 250 вариантов недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Ключевая роль Г-6-ФДГ состоит в участии ее в восстановлении НАДФ и НАДФН<sub>2</sub>, обеспечивающих регенерацию глутатиона в эритроцитах. Восстановленный глутатион предохраняет эритроциты от распада при контакте с оксидантами. У лиц, имеющих дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, окислители экзогенного и эндогенного происхождения активируют перекисное окисление липидов мембран эритроцитов, повышают проницаемость эритроцитарной мембраны, нарушают ионное равновесие в клетках и снижают осмотическую резистентность эритроцитов. Возникает острый внутрисосудистый гемолиз.

Известно более 40 различных видов лекарственных веществ, являющихся окислителями и провоцирующих гемолиз эритроцитов. К ним относятся противомаларийные средства, многие сульфаниламидные препараты и антибиотики, противотуберкулезные средства, нитроглицерин, анальгетики, жаропонижающие вещества, витамины С и К и др. Гемолиз может быть индуцирован эндогенными интоксикациями, например диабетическим ацидозом, ацидозом при почечной недостаточности. Гемолиз возникает при токсикозах беременных.

Картина крови: Гемолитический криз, спровоцированный приемом лекарственного препарата, сопровождается развитием нормохромной анемии, ретикулоцитозом, нейтрофильным лейкоцитозом, иногда развитием лейкомоидной реакции. В костном мозге отмечается реактивный эритробластоз.

У новорожденных при выраженном дефиците активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы гемолитические кризы возникают сразу после рождения. Это – гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с иммунологическим конфликтом. Заболевание протекает с тяжелой неврологической симптоматикой. Патогенез этих кризов недостаточно изучен, предполагают, что гемолиз провоцируется приемом беременной или кормящей матерью лекарственных средств с гемолитическим действием.

Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная *дефицитом активности пируваткиназы* эритроцитов. Врожденная гемолитическая анемия встречается у лиц гомозиготных по аутосомно-рецессивному гену. Гетерозиготные носители являются

практически здоровыми. Фермент пируваткиназа является одним из заключающих ферментов гликолиза, обеспечивающих образование АТФ. У больных с дефицитом пируваткиназы снижается количество АТФ в эритроцитах и накапливаются продукты гликолиза предшествующих этапов – фосфоенолпируват, 3-фосфоглицерат, 2,3-дифосфоглицерат, а содержание пирувата и лактата снижается. В результате снижения уровня АТФ нарушаются все энергозависимые процессы, и в первую очередь работа  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы мембраны эритроцита. Снижение активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы приводит к потере ионов калия клеткой, уменьшению содержания одновалентных ионов и дегидратации эритроцитов. Дегидратация эритроцитов затрудняет оксигенацию гемоглобина и отдачу кислорода гемоглобином в тканях. Увеличение в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата частично компенсирует этот дефект, так как сродство гемоглобина к кислороду понижается при его взаимодействии с 2,3-дифосфоглицератом, и, следовательно, облегчается отдачу кислорода тканям.

Клинические проявления заболевания неоднородны и могут проявляться гемолитическими и апластическими кризами, а у ряда больных – в форме слабо выраженной анемии или даже бессимптомно.

Картина крови: умеренная анемия, чаще нормохромная. Иногда выявляют макроцитоз; осмотическая резистентность эритроцитов снижена или не изменена, в период кризов увеличивается содержание непрямого билирубина в плазме. Количество ретикулоцитов в периферической крови во время криза резко возрастает, у части больных в крови появляются эритрокарициты.

### *III. Гемоглобинопатии:*

Это группа гемолитических анемий, связанных с нарушением структуры или синтеза гемоглобина. Различают гемоглобинопатии, обусловленные аномалией первичной структуры гемоглобина, качественные (серповидноклеточная анемия), и вызванные нарушением синтеза цепей гемоглобина, или количественные (талассемия).

*Серповидноклеточная анемия.* Впервые заболевание было описано в 1910 г. Херриком. В 1956 г. Итано и Ингрэм установили, что заболевание является следствием генной мутации, в результате которой происходит аминокислотная замена в положении VI  $\beta$ -полипептидной цепи гемоглобина глутаминовой кислоты на нейтральный валин и начинает синтезироваться аномальный гемоглобин S, что сопровождается развитием выраженного пойкилоцитоза и появлением серповидноклеточных форм эритроцитов. Причиной появления эритроцитов серповидной формы является то, что гемоглобин S в деоксигенированном состоянии обладает в 100 раз меньшей растворимостью, чем гемоглобин A, а также высокой способностью к полимеризации. Вследствие этого внутри эритроцита образуются кристаллы продолговатой формы, которые придают эритроциту серповидную форму. Такие эритроциты становятся ригидными, теряют пластические свойства и легко гемолизуются. В случае гомозиготного носительства говорят о серповидноклеточной анемии, а при гетерозиготном носительстве – о серповидноклеточной аномалии.

*Гомозиготная форма* болезни характеризуется умеренной нормохромной анемией, содержание общего гемоглобина составляет 60-80 г/л. Количество ретикулоцитов повышено

– 10 % и более. Средняя продолжительность жизни эритроцитов – около 17 дней. Характерным признаком является наличие в окрашенном мазке серповидных эритроцитов, эритроцитов с базофильной пунктацией.

Гемолиз эритроцитов способствует развитию тромботических осложнений. Могут возникнуть множественные тромбозы сосудов селезенки, легких, суставов, печени, мозговых оболочек, с последующим развитием инфаркта в указанных тканях. В зависимости от локализации тромбозов при серповидноклеточной анемии выделяют несколько синдромов – грудной, мышечноскелетный, абдоминальный, мозговой и др. Усугубление анемии может быть связано с гипопластическим кризом, который чаще всего встречается у детей на фоне перенесенной инфекции. При этом отмечается угнетение костномозгового кроветворения и в периферической крови исчезают ретикулоциты, снижается количество эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов. Гемолитический криз может быть спровоцирован у больных серповидноклеточной анемией инфекционными заболеваниями, стрессом, гипоксией. В эти периоды резко снижается количество эритроцитов, падает уровень гемоглобина, появляются черная моча, желтушное окрашивание кожи и слизистых, увеличивается непрямо билирубин в крови. Кроме апластических и гемолитических кризов при серповидноклеточной анемии наблюдаются секвестрационные кризы, при которых значительная часть эритроцитов депонируется во внутренних органах, в частности, в селезенке. При депонировании эритроцитов во внутренних органах может происходить их разрушение в местах депонирования, хотя в ряде случаев эритроциты при депонировании не разрушаются.

*Гетерозиготная форма* гемоглобинопатии S (серповидно-клеточная аномалия) у большинства больных протекает бессимптомно, так как содержание патологического гемоглобина в эритроцитах невелико. У небольшого процента гетерозиготных носителей аномального гемоглобина в период гипоксических состояний (пневмонии, подъем на высоту) может быть выделение темной мочи и разнообразные тромботические осложнения.

*Талассемии:* это группа заболеваний с наследственным нарушением синтеза одной из цепей глобина, гемолизом, гипохромией и неэффективным эритроцитопозом. Талассемия распространена в странах Средиземноморья, Средней Азии, Закавказья и др. В ее распространении значительную роль играют экологические и этнические факторы, кровнородственные браки, заболеваемость малярией в данной местности. Этиологическим фактором при талассемии являются мутации регуляторных генов, синтез аномально нестабильной или нефункционирующей матричной РНК, что приводит к нарушению образования  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, и  $\delta$ -цепи гемоглобина. Не исключено, что в основе развития талассемии лежат жесткие мутации структурных генов типа делеций, которые также могут сопровождаться снижением синтеза соответствующих полипептидных цепей глобина. В зависимости от нарушения синтеза тех или иных полипептидных цепей гемоглобина выделяют  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - и  $\beta\delta$ -талассемию, однако в основе каждой формы лежит дефицит основной фракции гемоглобина – HbA. В норме синтез различных полипептидных цепей гемоглобина сбалансирован. При патологии в случае дефицита синтеза одной из цепей глобина возникает избыточная продукция других полипептидных цепей, что приводит к образованию чрезмерных концентраций нестабильных аномальных гемоглобинов различных

типов. Последние обладают способностью преципитировать и выпадать в эритроците в виде «телец включения», придавая им форму мишеней.

#### Медикаментозное лечение в зависимости от формы:

Группа пациентов	Линия лечения	Лечение
<p><b>Наследственные: Дефект мембраны эритроцитов.</b></p>	<p><b>Первая линия терапии</b></p>	<p><b>Спленэктомия+сопроводительная терапия:</b>            1) Спленэктомия не показана больным с асимтоматическим течением заболевания.            2) С целью профилактики тяжелых инфекционных осложнений перед или после спленэктомии рекомендуется профилактическая вакцинация антипневмококковой вакциной.            3) При гемолитическом кризе заместительная гемотрансфузия по жизненным показаниям в дозе 8–10 мг/кг, дезинтоксикационная терапия, коррекция водно-электролитного баланса, сердечно-сосудистые препараты по показаниям.            Глюкокортикоиды и препараты железа нецелесообразны.            При регенераторном кризе показаны кортикостероиды коротким курсом в дозе 1–1,5 мг/кг.</p>
<p><b>Гемоглобинопатии: Серповидно-клеточная болезнь, талассемии.</b></p>	<p><b>Первая линия терапии</b></p>	<p><b>Сопроводительная терапия + лечение осложнений:</b>            1) Основная терапия направлена на лечение осложнений.            2) Для повышения эритропоэза длительно назначаются препараты фолиевой кислоты. Трансфузии эритроцитов обычно не проводят, однако профилактические заменные трансфузии крови могут снизить количество кризов.            3) Сопроводительная терапия: во время криза больного следует назначать адекватную гидратацию и обезболивающие средства, эффективно назначение кислорода.            4) Осторожно проводится общее обезболивание, из-за высокого риска гемолитического криза.            5) Детям раннего и младшего возраста рекомендуется профилактическая вакцинация пневмококковой вакциной.            При инфекционных осложнениях показано назначение антибиотиков широкого спектра.</p>
<p><b>Г-6-ДФ</b></p>	<p><b>Первая линия терапии</b></p>	<p><b>Отмена медикамента, вызвавшего криз+сопроводительная терапия:</b>            1) Исключение препаратов, вызвавшие</p>

		<p>кризис;</p> <p>2)Лечение инфекции, декомпенсации сахарного диабета, на фоне которых возник криз.</p> <p>3)У новорожденных при выраженной гипербилирубинемии проводят заменное переливание крови.</p> <p>4)Дезинтоксикационная терапия, коррекция объема циркулирующей крови, кислотно-щелочного равновесия.</p> <p>5)Заместительная гемотрансфузия при тяжелой анемии на фоне антикоагулянтов (массивный гемолиз эритроцитов ведет к высвобождению тромбопластических субстанций и провоцирует ДВС-синдром).</p> <p>6)При массивном внутрисосудистом гемолизе показан плазмаферез, при острой почечной недостаточности — гемодиализ. Профилактические прививки проводятся только по эпидемиологическим показаниям.</p>
<p><b>Приобретенные гемолитические анемии: Реакция Кумбса положительная. Аутоиммунная гемолитическая анемия.</b></p>	<p><b>Первая линия терапии</b></p>	<p>1)Изолирование повреждающего фактора или лечение основного заболевания.</p> <p>2)Основным методом лечения является монотерапия стероидами — преднизолон в суточной дозе 2 мг/кг, разделенной на 2–3 приема. Курс должен составлять не менее 4 недель с постепенной отменой под контролем ретикулоцитоза и при отрицательной пробе Кумбса. Внутривенное введение иммуноглобулинов по 0.5-1г/кг в сутки в течение 5 дней.</p>
	<p><b>Вспомогательная терапия</b></p>	<p>1)Плазмаферез;</p> <p>2)Гемотрансфузии производят только по жизненным показаниям: отмытые эритроциты по индивидуальному подбору.</p>
	<p><b>Терапия второй линии</b></p>	<p><b>При резистентных к глюкокортикоидам случаях аутоиммунной ГА назначают (NB! * применять после регистрации на территории РК), (NB! **препарат назначать после информированного согласия родителей):</b></p> <p>1) Ритуксимаб** по 375 мг/м<sup>2</sup>, препарат вводят внутривенно, 1 раз в неделю, до 4х инъекций на курс;</p> <p>2) Иммунодепрессанты: азатиоприн* (УДС) 1,5–2 мг/кг в сутки в 3–4 приема. В случае необходимости суточная доза может быть увеличена до 200–250 мг в 2–4 приема; циклофосфамид 2–3 мг/кг с индивидуальным подбором режима и дозы, циклоспорин А– 100-250 мг/кг/сут, не менее 6 месяцев.</p>

	<b>Терапия третьей линии:</b>	<b>Спленэктомия+поддерживающая терапия:</b> При отсутствии эффекта от гормональной терапии, если доказана секвестрация эритроцитов в селезенке, решается вопрос о проведении спленэктомии.
<b>Иммунноаллергические ГА, связанные с приёмом лекарств.</b>	<b>Первая линия терапии</b> <b>Терапия второй линии</b>	<b>Отмена медикамента+сопроводительная терапия:</b> 1) Отмена провоцирующего лекарственного препарата, посиндромная терапия: борьба с анафилактическим шоком, ДВС-синдромом, ОПН, интоксикацией, гемотрансфузионная коррекция. 2) При отсутствии эффекта от отмены лекарственного препарата в течении 3х недель, проводится монотерапия стероидами в дозе 1мг/кг/день, с постепенной отменой в течении 2 месяцев.

### Наследственный сфероцитоз

*Наследственный сфероцитоз* - это мембранопатия эритроцитов, которая обуславливает развитие гемолитической анемии (Минковского-Шоффара) вследствие утраты эритроцитами характерной для них двояковогнутой формы: в мазках крови наряду с нормальными эритроцитами присутствуют видоизмененные сферические клетки - сфероциты (возрастает соотношение клеточной поверхности к объему эритроцита). Время жизни сфероцитов составляет всего 14 - 20 дней, тогда как нормальные эритроциты циркулируют в кровотоке до 120 дней.

#### *История*

Впервые НС был описан в 1871 г. бельгийскими врачами С. Vanlair и J. Masius как случай гемолитической анемии. У пациента наблюдались желтуха, выраженная спленомегалия, острые боли в верхней части живота, анемия с наличием мелких красных сферичных глобул, которые они назвали «микросфероциты». О. Minkowski ассоциировал наличие анемии с уробилинурией и спленомегалией и предположил, что усиленное разрушение эритроцитов объясняется поражением селезенки. Таким образом, признание желтухи как процесса, связанного с гемолитической анемией, приписывают О. Minkowski. В начале XX в. немецкий врач А. Chauffard независимо от О. Minkowski описал врожденную гемолитическую анемию и отметил снижение осмотической резистентности эритроцитов, а также наличие уробилинурии и спленомегалии. В первом десятилетии XX в. А. Chauffard доказал снижение осмотической резистентности эритроцитов в гипотонических растворах хлорида натрия у пациентов с врожденной желтухой, в то время как у здоровых лиц такого явления не отмечалось. Наблюдения обоих авторов привели к тому, что впоследствии НС был назван анемией Минковского — Шоффара.

В мазке периферической крови микросфероциты имеют вид мелких клеток без центрального просветления.

### *Классификация:*

I. Заболевание по характеру течения принято подразделять на:

- кризовое течение
- хронический гемолиз;

II. по степени тяжести:

- бессимптомная форма
- субклиническая форма
- легкая форма
- средне тяжелая форма
- тяжелая форма

### *Гистопатология*

При микроскопическом анализе мазка крови сфероцитарные эритроциты выглядят как более мелкие круглые клетки, в которых отсутствует нормальная центральная бледная зона из-за отсутствия нормальной двояковогнутой формы. Сфероциты могут также присутствовать при других типах гемолитической анемии, хотя чаще при наследственном сфероцитозе. Тела Хауэлла-Джолли часто присутствуют при микроскопии мазка крови после спленэктомии; их отсутствие после спленэктомии может быть признаком остаточного функционирования селезеночной ткани.

### *Эпидемиология*

НС встречается во всех этнических и расовых группах. В Северной Европе НС является самой распространенной причиной наследственной гемолитической анемии и встречается с частотой 1 : 2500, в США — с частотой 1 : 5000. Частота встречаемости НС среди африканцев и жителей Юго-Восточной Азии особенно низкая. Распространенность НС в других популяциях изучена недостаточно.

### *Этиология и патогенез*

Измененная морфология и более короткая продолжительность жизни эритроцитов при НС связана с дефицитом или дисфункцией одного из элементов цитоскелета эритроцита, функцией которых является поддержание формы, устойчивость к деформации и эластичности эритроцита. Цитоскелет эритроцита представляет собой белковую сеть, на основе спектрина (составляет около 65% поверхности эритроцита), расположенную на билипидном слое цитоплазматической мембраны. Каждый мономер спектрина (альфа и бета) состоит, главным образом, из повторяющихся единиц (длиной 106 аминокислот), которые сворачиваются в тройную спираль. Соединенные альфа/бета гетеродимеры спектрина формируют лицом к лицу расположенные тетрамеры, в то время как другой конец гетеродимера спектрина связан с белком полосы 4.1 и актином. В вертикальное соединение с двойным липидным слоем вовлекается два трансмембранных белка, белок полосы 3 и

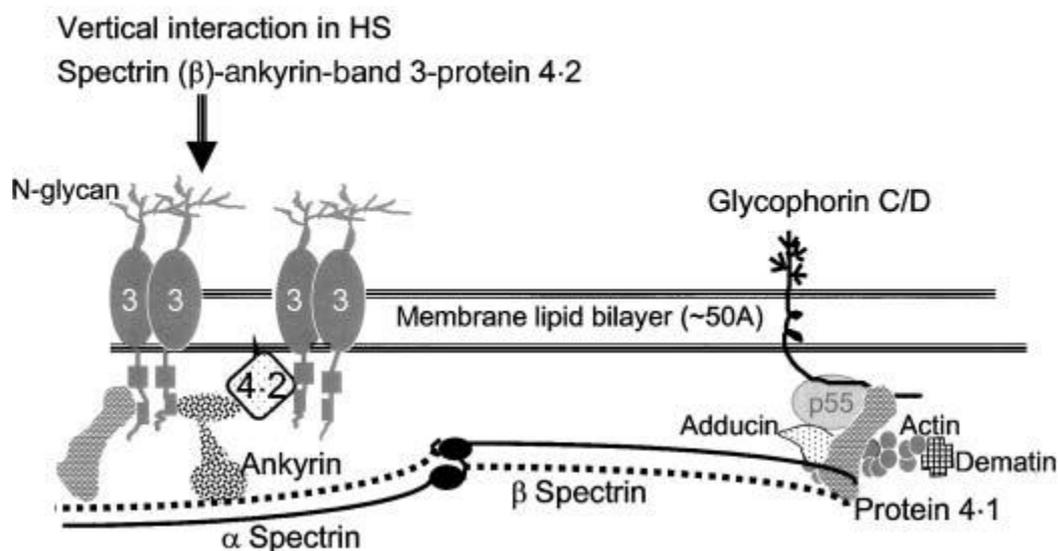
гликофорин С. Белок полосы 3, существующий как димер и тетрадимер *in situ* в эритроцитах, имеет многообразие участков, соединяющихся с белками. Он может взаимодействовать с анкирином, который связывается с бета-субъединицей спектрина. Кроме того для связи с белком полосы 4.1 в его N-концевой цитоплазматической области белок полосы 3 взаимодействует с белком полосы 4.2, что обеспечивает дополнительную стабильность цитоскелета. Гликофорин С взаимодействует с белком р55 и белком полосы 4.1, который в свою очередь связывается с бета-субъединицей спектрина. Таким образом, дефицит или дисфункция любого из этих мембранных компонентов в рамках вертикального соединения может ослабить или дестабилизировать цитоскелет, что приведет к нарушению морфологии эритроцита и более короткой продолжительности его жизни.

Текущей рабочей гипотезой является то, что согласованные движения билипидного слоя и цитоскелета белков в вертикальном и горизонтальном направлениях регулируют как способность к деформации так и эластичность мембраны эритроцита в циркуляции. Недавно был идентифицирован, в дополнение к известному комплексу тетрамер белка полосы 3 + анкирин, комплекс белка полосы 3 + аддуцин + спектрин.

Недостаточность или дисфункция одного или более белков вертикального цитоскелета (белков полосы 3, 4.2, анкирина, альфа- или бета-спектрина) приводит к ослаблению вертикального взаимодействия и отрыву билипидного слоя от цитоскелета. Выраженное уменьшение мембранных белков приводит к гемолитической анемии. По данным электрофореза белков мембраны эритроцитов при НС, как правило, присутствует дефицит одного или нескольких белков.

В периоде новорожденности, когда эритроциты содержат большое количество HbF складываются условия для большей нестабильности мембраны эритроцитов при НС, т.к. HbF не способен связывать свободные 2,3-дифосфолипиды (2,3-ДФГ), а 2,3-ДФГ оказывают дестабилизирующее влияние на взаимодействие спектрина и белка полосы 4.1.

## Red Cell Cytoskeleton



### Клинические проявления

Клиническая картина НС очень разнообразна. Заболевание проявляется в любой период жизни, чаще это происходит в детстве или подростковом возрасте под влиянием провоцирующих факторов, таких как перенесенная инфекция, переохлаждение, хирургическое вмешательство, беременность и т. д.

Для НС характерно хроническое течение: периоды ремиссии сменяются периодами гемолитического криза. Отсюда складывается клиническая картина НС — классическая «триада» симптомов: желтуха, спленомегалия и анемия. При тяжелом течении заболевания у пациентов с детства формируются типичные для НС внешние признаки: башенная форма черепа, седловидный нос, изменение расположения зубов, высокое нёбо, микрофтальм, которые не всегда наблюдаются одновременно.

Повышенная температура, болезненность селезенки при пальпации и ее увеличение возникают на фоне постоянного гемолиза. Частым осложнением является желчнокаменная болезнь из-за образования билирубиновых камней в желчном пузыре и в желчных протоках.

Выявление микросфероцитов, большого числа ретикулоцитов и билирубинемии за счет фракции непрямого билирубина наводит на мысль о наличии НС. При отсутствии микросфероцитов и ретикулоцитоза в периферической крови нельзя полностью исключить НС с бессимптомным течением.

У некоторых детей с НС в младенчестве диагностируют гемолитическую болезнь новорожденных, им показана фототерапия как основной метод лечения. Младенцам, страдающим тяжелой формой НС, при наличии анемии в течение первых нескольких недель жизни может потребоваться переливание крови. Большинство таких детей остаются трансфузионно зависимыми.

Чаще всего у пациентов с легкой или средней степенью тяжести НС наблюдается ком-

пенсированный гемолиз с легко или умеренно выраженной анемией либо без нее. Пациенты предъявляют жалобы на усталость, быструю утомляемость и бледность. Это могут быть пациенты как с доминантными, так и с рецессивными формами НС. Тяжело болеющие пациенты становятся трансфузионно зависимыми. У них существует высокий риск развития осложнений, связанных с переливанием крови или перенасыщением организма железом.

#### *Лабораторная диагностика наследственного сфероцитоза*

В классических случаях постановка диагноза НС не вызывает сложностей. Она основывается на клинической картине, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики и семейного анамнеза. Необходимо исключить другие причины гемолиза, в частности аутоиммунную гемолитическую анемию, дисэритропо-этическую анемию типа II (CDA II).

Лабораторные данные характеризуются нормохромной микросфероцитарной анемией различной степени выраженности. При просмотре окрашенного мазка периферической крови обнаруживают микросфероциты. Индекс сферичности эритроцитов снижен. Чаще всего сложности в интерпретации результатов возникают при атипичных, вялотекущих, компенсированных формах НС, при сочетании НС с другими заболеваниями, например, с синдромом Жильбера, гемолитической анемией, вызванной недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, и т. д.

Для лабораторной диагностики НС применяют следующие методы:

- 1) клинический анализ крови с морфологической оценкой эритроцитов, расчетом эритроцитарных параметров и подсчетом количества ретикулоцитов;
- 2) расчет морфометрических параметров эритроцитов;
- 3) биохимический анализ крови (определение уровня билирубина в сыворотке, минимальной и максимальной осмотической резистентности эритроцитов, глицериновый тест на определение скорости лизиса эритроцитов, электрофорез мембранных белков);
- 4) тест с использованием флуоресцентного красителя эозин-5-малеимида (ЭМА-тест);
- 5) эктацитометрия.

Клинический анализ крови. При НС почти у всех пациентов выявляют анемию различной степени выраженности. Средний объем эритроцитов (МСУ) остается в пределах нормы. У большинства пациентов вследствие клеточной дегидратации показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) повышен ( $>345$  г/л), индекс ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) повышен ( $>14$  %). При изучении расчетных данных, полученных при помощи гематологических анализаторов, можно заподозрить наличие у пациента НС. Некоторые авторы исследовали чувствительность показателей MCHC и RDW, а также рассчитанных на их основе соотношений Hb/MCHC, Hb/RDW и MCHC/RDW. Чувствительность и специфичность этих параметров у авторов различаются.

Некоторые автоматические гематологические анализаторы измеряют концентрацию гемоглобина в отдельных эритроцитах. Увеличение числа плотных дегидратированных клеток позволяет идентифицировать всех пациентов с НС без проведения дополнительных

лабораторных исследований, особенно когда известно, что один из членов семьи уже болен. Такие анализаторы не доступны большинству лабораторий, поэтому до сих пор для выявления микросфероцитов в периферической крови наиболее часто применяют микроскопию окрашенного мазка.

При микроскопии мазка периферической крови у пациентов с НС обнаруживают микросфероциты, которые являются отличительной, но не диагностической чертой данного заболевания. Их количество варьирует от единичных до многочисленных. У некоторых больных со специфической аномалией мембранных белков выявляют шизоциты (дефект белка полосы 3) или акантоциты (дефект в-спектрина). При просмотре мазка периферической крови врач отмечает наличие анизоцитоза в полуколичественной форме: в виде балльной системы (1+, 2+, 3+) или словесного описания (легкий, умеренный или выраженный анизоцитоз эритроцитов), что недостаточно для постановки диагноза. Данный метод описания носит субъективный характер и зависит от опыта врача и качества приготовления мазка.

Необходимо учитывать, что существуют и другие причины появления микросфероцитов в периферической крови, такие как аутоиммунная гемолитическая анемия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, реакция на переливание крови, ожоговая болезнь, некоторые заболевания печени, наследственный пиропойкилоцитоз, клостридиальный сепсис, отравление ядом некоторых змей, пауков и т. д.

В период гемолитического криза у больных НС количество ретикулоцитов резко возрастает и может достигать 16 %, а в периоды ремиссии приближается к нормальным значениям. Данные анализа периферической крови и количество ретикулоцитов могут позволить заподозрить диагноз НС, но не подтвердить его. В настоящее время ведется изучение ретикулоцитарных параметров (средний объем ретикулоцитов МКУ, незрелая ретикулоцитарная фракция IRF) у пациентов с НС для использования их в качестве скрининг-метода.

Расчет морфометрических параметров эритроцитов. Наиболее информативным методом описания морфологически измененных форм эритроцитов является количественная оценка морфологических параметров эритроцитов: средний диаметр эритроцитов (СДЭ, или  $D^{\wedge}$ , мкм), толщина эритроцитов (Тэр, мкм) и индекс сферичности (Дсф). Оценка этих параметров эритроцитов классическим микроскопическим методом представляет собой чрезвычайно трудоемкую процедуру, требующую измерения с помощью окуляра-микрометра параметров эритроцитов в окрашенных препаратах крови. Для стандартизации условий измерения используют аппаратно-программный комплекс (АПК), состоящий из микроскопа, цифровой цветной камеры высокого разрешения, компьютера с периферийными устройствами и программного обеспечения с набором методик. На сегодняшний день лаборатории не оснащены подобного типа АПК и данная методика не имеет широкого применения.

Исследование уровня билирубина в сыворотке. У больных отмечаются повышение уровня непрямого билирубина, гипогамтоглобулинемия, степень выраженности которых зависит от интенсивности гемолиза. В период гемолитического криза концентрация билирубина в сыворотке крови увеличивается в 5 раз и более по сравнению с нормальными

значениями, а в период ремиссии или при компенсированном гемолизе — приближается к референтным значениям.

Тест на осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ), оценивающий лизис эритроцитов в условиях *in vitro* под действием гипотонических растворов, используют в диагностике НС как дополнительное исследование, помогающее подтвердить диагноз. В связи с уменьшением соотношения площади мембраны эритроцита и его объема микросфероциты не способны выдерживать поступление воды в клетку при воздействии на них гипотоническими солевыми растворами, поэтому подвергаются гемолизу быстрее нормальных эритроцитов в солевых растворах.

Примерно у 25 % больных наследственным сфероцитозом ОРЭ свежей крови остается в пределах нормы. Патологические результаты ОРЭ могут определяться при различных физиологических и патологических состояниях организма, например, после хирургических вмешательств, на фоне лечения некоторыми препаратами, при беременности и т. д. Данный тест обладает низкими чувствительностью и специфичностью, является очень трудоемким, длительным в исполнении и не подходит для использования в лабораториях в качестве рутинного исследования.

Глицериновый тест на определение скорости лизиса эритроцитов. В 1974 г. Е. Готфрид и Н. Робертсон предложили количественный метод оценки осмотической резистентности эритроцитов под действием глицеринового буфера. Это однопробирочный тест для определения времени, за которое происходит до 50 % гемолиза образца крови в буферной гипотонической глицериново-солевой смеси. Принцип действия заключается в том, что глицерин, находящийся в гипотоническом буферном солевом растворе, уменьшает скорость вхождения молекул воды в эритроциты. О скорости гемолиза эритроцитов судят по снижению оптической плотности реакционной смеси. Для выполнения данного теста не требуется специального оборудования, достаточно спектрофотометра, оснащенного линейно-логарифмическим самописцем, либо колориметра и секундомера. Данную методику можно применять как у взрослых, так и у новорожденных, так как для ее осуществления необходим небольшой объем крови (20 мкл). Как и тест на ОРЭ, данное исследование дает возможность отличить сфероциты от нормальных эритроцитов, но не позволяет установить причину сфероцитоза. Укорочение времени гемолиза эритроцитов, так же как сниженная ОРЭ, может наблюдаться при различных физиологических и патологических состояниях, таких как онкологические заболевания, хронические заболевания почек, беременность и т. д.

Для постановки диагноза в нетипично протекающих случаях НС используют количественное определение мембранных белков эритроцитов при помощи SDS-PAGE электрофореза по Лэммли. Электрофорез помогает выявить аномалии эритроцитов в 70-80 % случаев. Метод доступен лишь специализированным лабораториям, так как он требует высокой точности исполнения, а интерпретация результатов может вызывать сложности.

Тест на связывание красителя эозин-5-малеимида (метод проточной цитометрии) на сегодняшний день является наиболее информативным. Он основан на оценке интенсивности флюоресценции, которую определяют по количеству связанных с красителем эозин-5-малеимидом мембранных белков: белка полосы 3 и RH-ассоциированных белков. Дефицит белка полосы 3 и связанных с ним мембранных белков приводит к уменьшению

флюоресценции, как правило, до 65 % от нормы. Несмотря на то что дефект белка полосы 3 обнаруживают у 25 % больных наследственным сфероцитозом, уменьшение флюоресценции наблюдается также в случаях с дефицитом анкирина и спектри-на за счет нарушения передачи сигнала через мембрану, что влияет на связывание эозин-5-малеимида с белком полосы 3. ЭМА-тест обладает достаточными специфичностью и чувствительностью в качестве дополнительного метода диагностики НС (97 и 98 % соответственно). Данный тест не коррелирует со степенью тяжести заболевания. Однако интенсивность свечения красителя эозин-5-малеимида может быть снижена и при других заболеваниях, которые сопровождаются наличием морфологически измененных эритроцитов, например при серповидноклеточной анемии и т. д.

Наиболее точно определить степень деформабельности эритроцитов можно при помощи метода эктацитометрии, в основе которого лежит измерение степени деформации эритроцита под действием силы трения, возникающей при сдвиговом потоке жидкости. Суть метода состоит в следующем: между стенками двух стаканов эктацитометра заливают суспензию эритроцитов. Один из этих стаканов остается неподвижным, а второй вращается с заданной скоростью, и вследствие создающегося трения эритроциты вытягиваются. Суспензию просвечивают лазерным пучком и наблюдают картину рассеяния света на эритроцитах. Этот метод используют лишь в специализированных лабораториях, так как он трудоемок и для проведения анализа необходимо специальное оборудование.

Несмотря на совершенствование различных методов оценки эритроцитов, трудности в диагностике НС по-прежнему сохраняются, о чем свидетельствует большое количество недавно появившихся публикаций, посвященных разработке алгоритмов и подходов к выявлению НС.

#### Осложнения НС:

1. Желчнокаменная болезнь. Вследствие хронического гемолиза в желчном пузыре образуются билирубиновые камни. Желчнокаменная болезнь наблюдается у 5 % детей младше 10 лет, достигая 40-50 % у лиц старше 20-30 лет. Одновременное наследование синдрома Жильбера повышает риск холелитиаза в 4-5 раз. Рекомендуется выполнять ультразвуковое обследование для выявления желчных камней у детей, не подвергавшихся спленэк-томии, каждые 3-5 лет, а при сочетании с синдромом Жильбера — каждый год.
2. Гемолитический криз. Чаще всего в детском возрасте он провоцируется вирусными инфекциями. Кризы проявляются транзиторным нарастанием желтухи, спленомегалии, анемии, ре-тикулоцитоза. Лечение требуется редко.
3. Апластический криз. Развивается реже, чем гемолитический, однако он может привести к тяжелой анемии, требующей гемотрансфузий, сердечной недостаточности и к летальному исходу. За редким исключением тяжелый апластический криз развивается только один раз в жизни, что связано с инфекцией парвовирусом В19, оставляющей стойкий пожизненный иммунитет. Апластический криз длится обычно 10-14 дней.
4. Мегалобластический криз. Встречается редко в развитых странах и связан с дефицитом фолатов у беременных, подростков и на фоне восстановления после апластического криза. С целью профилактики рекомендуется прием фолиевой кислоты.

5. Другие осложнения. У больных с НС могут развиваться экстремедуллярный эритропоэз, подагра, язвы голени, хронический дерматит, злокачественные гематологические заболевания.

Лечение.

Задачи лечения в периоде обострения:

- 1) купирование анемического синдрома;
- 2) коррекция билирубиновой интоксикации;
- 3) профилактика осложнений.

Схема лечения.

Обязательные мероприятия: режим, диета, заместительная гемокомпонентная терапия, дезинтоксикационная терапия, глюкокортикоиды при апластическом компоненте криза.

Вспомогательное лечение: эндоваскулярная окклюзия сосудов селезенки, спленэктомия.

Симптоматическое лечение: профилактика и лечение дисхолии, дискинезии желчных путей и желчнокаменной болезни, хелаторная терапия.

Базисная терапия:

1. Режим – строгий постельный в период криза.
2. Диета – стол No 5 (печеночный) по Певзнеру. В рацион включают продукты, обладающие липотропным (творог, отварное нежирное мясо, рыба, гречка) и холекинети́ческим действием (растительное масло, яйца, мед). Водный режим: обильное питье – 5% глюкоза, минеральная вода (Боржоми, Эссентуки No17, Эссентуки No4), в зависимости от возраста до 1,5 л жидкости в сутки.
3. Заместительная гемокомпонентная терапия проводится при снижении гемоглобина ниже 70 г/л. Используют эритроцитарную массу, эритроцитарную взвесь или отмытые эритроциты в дозе 5-10 мл/кг веса детям раннего возраста, старшего – 100-200 мл до нормализации гемоглобина. Во избежание иммунологических реакций у детей раннего возраста переливание гемокомпонентов крови проводят путем подбора по пробе Кумбса.
4. Дезинтоксикационная терапия включает внутривенное капельное введение реополиглюкина, 5% или 10% раствора глюкозы. В капельницу могут быть добавлены: ККБ, цитохром или аскорбиновая кислота, мембраностабилизаторы: раствор витамина E, рибоксин, эссенциале. Расчет вводимой жидкости согласно возрасту.
5. Глюкокортикостероиды показаны только в тяжелых случаях, при регенераторных (апластических) кризах парентерально в дозе 1-2 мг/кг до стабилизации криза (повышают выживаемость костного мозга в условиях гипоксии) в течение 3-5 дней.

Симптоматическое лечение:

1. Для профилактики дисхолии, дискинезии желчных путей, желчнокаменной болезни в периоде компенсации гемолиза показаны курсы желчегонной терапии (по индивидуальному плану).

2. При синдроме эндогенной перегрузки железом и развитии трансфузионного гемосидероза показано проведение хелаторной терапии – десферал в суточной дозе 25-50 мг/кг в сутки в/в, п/к, в/м; оксиджад перорально в суточной дозе ориентировочно 40 мг/кг 1 раз в день утром натощак ежедневно постоянно.

Хирургическое лечение.

Оптимальный срок оперативного вмешательства в возрасте 5-10 лет.

Показания к спленэктомии: частые гемолитические кризы, в т.ч. арегенераторные, сопровождающиеся задержкой развития, склонностью к инфекционным заболеваниям, костными деформациями, нарушающими качество жизни пациента; синдром гиперспленизма, проявляющийся тромбоцитопенией, лейкопенией; хроническая гипербилирубинемия; желчнокаменная болезнь.

Показания к эндоваскулярной окклюзии сосудов селезенки: тяжелые формы заболевания, частые гемолитические кризы, в т.ч. арегенераторного характера; выраженная гипербилирубинемия (риск развития билирубиновой энцефалопатии) у детей до 5 лет.

Перед проведением хирургического вмешательства рекомендовано введение поливалентной пневмококковой вакцины, дополнительно следует ввести менингококковую вакцину. Если вакцинация не проводилась, то после оперативного вмешательства больным рекомендовано назначить амоксициллин (20 мг/кг/сут), бисептол (8 мг/кг х 3 раза в неделю на 1 месяц), с последующим введением пролонгированных форм пенициллина (бензатинбензилпенициллин) 1200000-2400000ЕД внутримышечно 1 раз в месяц в течение 5 лет.

Список литературы:

1. Overview of Hemolytic Anemia. Evan M. Braunstein, MD, PhD, Johns Hopkins School of Medicine. Последний полный пересмотр/исправление Январь 2017 выполнен: Evan M. Braunstein, MD, PhD
2. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ. от «07» декабря 2017 года
3. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, КЛАССИФИКАЦИЯ. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 6 (часть 1).
4. Наследственный сфероцитоз и наследственный эллиптоцитоз. Evan M. Braunstein, MD, PhD, Johns Hopkins School of Medicine Последний полный пересмотр/исправление Январь 2017 выполнен: Evan M. Braunstein, MD, PhD
5. Клинические рекомендации:Наследственный сфероцитоз у детей 2016
6. Hereditary Spherocytosis, Edgar A. Zamora ; Catherine A. Schaefer . Last Update: December 6, 2019 .
7. СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ СФЕРОЦИТОЗОМ. 2018 М. Н. Стародубцева, Е. Ф. Мицура, И. А. Челнокова, А. Н. Кондрачук, Н. И. Егоренков
8. Фирсова В.Н., Бурлуцкая А.В., Шарова Е.В. Опыт иммунизации детей Краснодарского края с наследственными гемолитическими анемиями. Кубанский научный медицинский вестник.2017
9. Асатрян Т.Т., Зенина М.Н., Черныш Н.Ю., Гайковая Л.Б. Клинико-лабораторный профиль наследственного сфероцитоза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. -2019. - Т. 11. - № 1

