

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

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: проф, д.м.н., Таранушенко Т.Е.

Проверил: асс, к.м.н., Моргун А.В.

Реферат

На тему: «Гемолитические анемии у детей»

*Хорошо. На вопросы
ответила асс. кан. Моргу*
Выполнил: врач-ординатор Попова Д.В.

г. Красноярск, 2018 год

*20.04.18г.
асс. кан. Моргу*

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Классификация	5
Клиническая картина.....	7
Диагностика.....	8
Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия	11
Талассемии.....	14
Серповидноклеточная болезнь.....	15
Иммунные гемолитические анемии.....	18
Общие принципы лечения гемолитических анемий.....	19
Дальнейшее ведение детей.....	24
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	27

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитические анемии (ГА) — это группа гетерогенных заболеваний, объединенных по единому патогенетическому признаку: укорочение продолжительности жизни эритроцитов, развитие гемолиза эритроцитов различной степени интенсивности. Этиология и патогенез этих заболеваний различны, однако основной клинический симптомокомплекс единый: анемия гиперрегенераторного характера, нарушения билирубинового обмена за счет непрямой фракции, гепатолиенальный синдром. Для установления диагноза необходимо проведение дифференциальной диагностики со многими заболеваниями, в том числе связанными с нарушениями билирубинового обмена.

В физиологических условиях продолжительность жизни эритроцитов составляет 100-120 дней, и за это время он проделывает путь по кровеносному руслу около 180 км, и 160 тыс. оксигенаций, то есть эритроцит несет колоссальную функциональную нагрузку, а значит, характеризуется мощным метаболизмом. Функциональная активность эритроцита определяется следующим факторами:

1. Сохранностью структуры эритроцита (“композиция эритроцита”).
2. Сохранностью формы эритроцита (двояковогнутый диск).
3. Сохранность процессов обеспечивающих метаболизм гемоглобина (является составной частью эритроцита).

При гемолитических анемиях вследствие усиленного разрушения эритроцитов продолжительность их жизни укорачивается до 12 – 14 дней. Патологический гемолиз может быть преимущественно внутриклеточным или внутрисосудистым. Внутриклеточный распад эритроцитов происходит в клетках ретикулогистиоцитарной системы, главным образом в селезенке, и сопровождается повышением в сыворотке содержания свободного билирубина, увеличением экскреции уробилина с мочой и калом,

склонностью к образованию камней в желчном пузыре и протоках. При внутрисосудистом гемолизе гемоглобин поступает в повышенном количестве в плазму и выделяется с мочой в неизменном виде или в виде гемосидерина. Последний может откладываться во внутренних органах (гемосидероз).

Все гемолитические анемии делятся на две большие группы: наследственные и приобретенные. Наследственные гемолитические анемии являются следствием различных генетических дефектов в эритроцитах, которые становятся функционально неполноценными и нестойкими. Приобретенные, гемолитические анемии связаны с воздействием различных факторов, способствующих разрушению эритроцитов (образование антител, гемолитические яды, механические воздействия и пр.).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наибольшее распространение до настоящего времени имеет классификация анемий, предложенная в 1979 году Л.И. Идельсоном:

- анемии, связанные с кровопотерей;
- анемии вследствие нарушения кроветворения;
- анемии вследствие повышенного кроворазрушения.

Гемолитические анемии классифицируются далее по этиопатогенетическому признаку.

А. Наследственные:

1. *Мембранопатии* (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, пиропойкилоцитоз, акантоцитоз, стоматоцитоз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия).
2. *Ферментопатии* (дефекты цикла Эмбдена — Мейергофа, пентозофосфатного цикла, обмена нуклеотидов, метгемоглобинемия).
3. Гемолитические анемии вследствие *дефектов структуры и синтеза гемоглобина* (серповидноклеточная болезнь, талассемия, эритропорфирия).

В. Приобретенные:

1. *Иммунные и иммунопатологические* (аутоиммунные, изоиммунные, трансиммунные, гаптенные медикаментозные анемии).
2. *Инфекционные* (Эпштейна — Барр и цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, бактериальная инфекция — менингококковая; сепсис; анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (малярия, токсоплазмоз)).
3. Гемолитические анемии, обусловленные *химическим повреждением* эритроцитов (отравление тяжелыми металлами, ядом змей).

4. *Витаминодефицитные* (Е-витаминодефицитная анемия недоношенных).

5. Гемолитические анемии, обусловленные *механическим повреждением* эритроцитов (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), фрагментация эритроцитов, сочетающаяся с внутрисердечной патологией в результате прямой механической травмы эритроцитов при соприкосновении их с клапанным протезом, гигантские гематомы (синдром Казабаха — Меррита), гемангиома печени).

Исходя из вышеизложенной классификации можно сделать вывод, что ГА может быть как самостоятельным заболеванием, так и симптомом заболевания.

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

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

Формы заболевания:

Бессимптомная форма обнаруживается случайно при лабораторном обследовании здоровых родителей больных детей или у взрослых пациентов с желчекаменной болезнью.

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 эритроциты живут 3-4 дня, это требует постоянных гемотрансфузий.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гемолиз эритроцитов может протекать остро, хронически и в виде гемолитического криза (острый гемолиз) на фоне хронического гемолиза. Основные клинические черты гемолиза эритроцитов:

- анемия различной степени тяжести;
- нарушение билирубинового обмена за счет увеличения **непрямой** фракции в результате функциональной перегрузки печени продуктами распада гемоглобина;
- гепатолиенальный синдром с преимущественным увеличением селезенки вследствие повышенной функциональной нагрузки печени и повышенной секвестрационной функции селезенки.

При гемолитическом кризе больные предъявляют жалобы на общую слабость, повышение температуры тела, головную боль, снижение аппетита, тошноту, иногда рвоту, боль в животе или чувство тяжести в левом подреберье, желтуху, бледность кожных покровов с восковидным оттенком. При объективном исследовании могут обращать на себя внимание **стигмы дизэмбриогенеза**: башенный череп, готическое небо, деформация челюстей,

зубов, гиперхромия радужки, западение переносицы, микрофтальмия, кривошея и др.

Анемия носит гиперрегенераторный характер вследствие раздражения эритроидного ростка кроветворения с целью компенсации гемолиза. *Лабораторным* признаком гемолиза эритроцитов (острого или хронического) является повышенный ретикулоцитоз, появление нормоцитов вследствие выхода из костного мозга незрелых ядросодержащих эритроидных элементов, содержащих остатки ядер, относящихся к классу созревающих эритроидных элементов.

Все остальные проявления, которые могут встречаться при ГА, обусловлены заболеванием, на фоне которого протекает гемолиз эритроцитов. Таким образом, на начальном этапе диагностики ГА необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями:

- приобретенные и врожденные ГА и гемоглобинопатии;
- патология печени;
- миелопролиферативные заболевания;
- инфекционные заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии постановки диагноза:

Параметр	Характеристика
Клинические данные	Анемия, желтуха и спленомегалия
Признаки гемолиза	Повышение билирубина, ЛДГ и Ретикулоцитоз, моча тёмного цвета.
Общий анализ крови, выполненный на автоматическом гематологическом анализаторе	Снижение гемоглобина, уменьшение MCV, повышение MCHC, MSCV (средний объем сферичной клетки), увеличение % гиперхромных клеток, повышение RDW, увеличение количества ретикулоцитов

Мазок периферической крови	Аномальная морфология эритроцитов, наличие сфероцитов
-----------------------------------	---

Жалобы и анамнез:

Основными синдромами при *гемолитических анемиях* являются:

- анемия носит нормохромный, нормоцитарный, гиперрегенераторный характер с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению гемоглобина;
- желтуха, характеризующаяся желтым окрашиванием склер, слизистой оболочки полости рта, кожи;
- спленомегалия различной степени выраженности.

При гемолитическом кризе признаки тяжелой анемии являются выраженными на фоне острого начала:

- лихорадки;
- боли в животе;
- головной боли;
- рвоты;
- олигурии и анурии с последующим развитием шока.

Синдром гемолиза, который может проявляться жалобами на:

- иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек (желтуха);
- потемнение мочи.
- при внутрисосудистом гемолизе цвет мочи может быть от розового до почти черного.

Цвет зависит от концентрации гемоглобина, степени диссоциации гема. Цвет мочи при гемоглобинурии необходимо отличать от гематурии, когда при микроскопическом исследовании видны целые эритроциты.

- появление чувствительности при давлении, чувства тяжести или боли в левом подреберье, связанные с увеличением селезенки. Чаще степень увеличения селезенки имеет незначительный или умеренный характер.

Анамнез:

- клинические проявления ГА на момент осмотра – какие и в какой степени тяжести эпизоды (болевые кризы, недомогания и т.п.), были за прошедшие с момента последнего времени осмотра;
- предшествующие заболевания, прививки, прием медикаментов и др.
- наличие/отсутствие головных болей, приапизма, болей в животе, ночного энуреза, каких-либо неврологических проявлений, которые могли бы свидетельствовать о возможном инсульте;
- семейный анамнез при наследственных формах: отягощенная наследственность по наличию гемолитической анемии, ЖКБ.

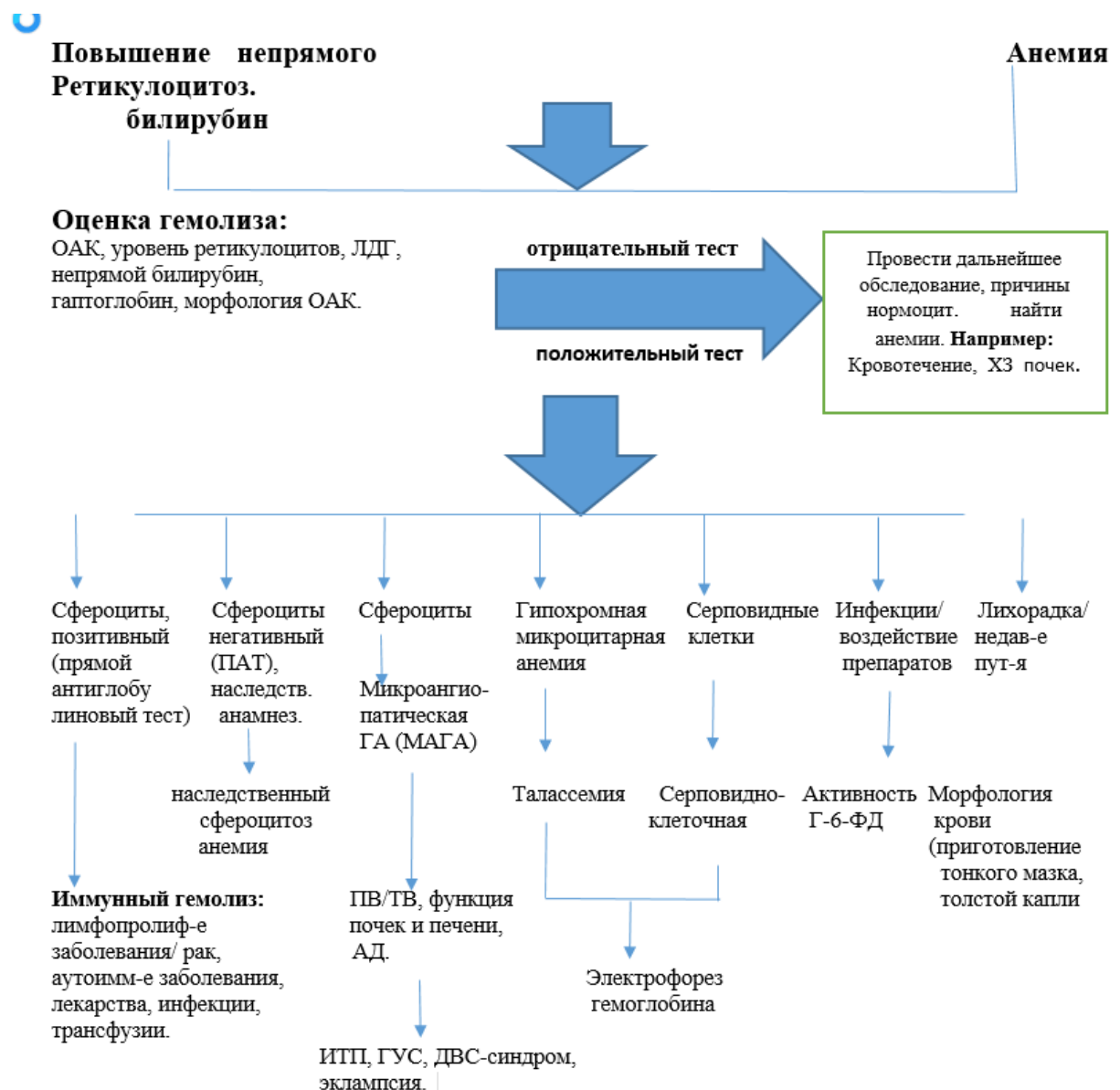
Физикальное обследование:

Результаты физикального обследования определяется степенью тяжести заболевания, частотой проявлений гемолитических кризов, наличием осложнений. В стадии компенсации состояние удовлетворительное, может отмечаться легкая субиктеричность кожных покровов, видимых слизистых, небольшая спленомегалия.

При гемолитическом кризе:

- состояние средней тяжести или тяжелое;
- бледность кожи и слизистых;

- расширение границ сердца, глухость тонов, тахикардия, систолический шум на верхушке;
- одышка;
- слабость;
- головокружение;
- билирубиновая интоксикация: иктеричность кожи и слизистых, тошнота, рвота, боли в животе, головокружение, головные боли, лихорадка, в некоторых случаях расстройства сознания, судороги;
- при внутриклеточном гемолизе: гепатоспленомегалия;
- при смешанном и внутрисосудистом гемолизе: изменение мочи за счет гемоглобинурии.



1. Наследственные гемолитические анемии — большая группа заболеваний, объединяющая наследственные ГА, связанные с нарушением мембраны эритроцитов, ферментопатией эритроцитов, и анемии, связанные с нестабильностью гемоглобина.

Наследственные ГА, кроме гемолитического синдрома различной степени тяжести, протекающего хронически либо остро в виде криза, имеют общие фенотипические черты: башенный череп, западение переносицы, готическое небо, деформация челюстей, зубов, прогнатизм, может отмечаться синдактилия, полидактилия, микрофтальмия, гетерохромная радужка, кривошея. Рентгенологическими признаками расширения костно-мозгового плацдарма кроветворения являются симптом «щетки» на рентгенограммах черепа и утолщение внутренней пластинки лобной кости.

Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия (болезнь Минковского — Шоффара) — генетическое заболевание (тип наследования — аутосомно-доминантный), сопровождающееся гемолизом различной интенсивности, снижением осмотической стойкости эритроцитов, сфероцитозом, спленомегалией и желтухой.

Этиология. Повышенная деструкция эритроцитов является результатом дефицита или патологии одного либо нескольких белков мембраны эритроцитов (дефект спектрина и аккирина и др.).

Клиническая картина. Течение заболевания волнообразное, гемолитический криз сменяется относительной ремиссией продолжительностью от нескольких месяцев до 1–2 лет. Гемолитический криз может провоцироваться инфекцией, психоэмоциональным перенапряжением, физической нагрузкой, сменой климатической зоны. Течение заболевания может быть легким (бескризовым либо с частотой криза не чаще 1 раза в 1–2 года), среднетяжелым (кризы 2–3 раза в год) и тяжелым с частыми кризами и выраженным нарушением билирубинового обмена.

Особенности микросфероцитоза у детей раннего возраста:

- постепенное начало заболевания, медленное прогрессирование анемии, чаще тяжелое течение;
- выраженное нарушение билирубинового обмена;
- нередкое развитие паренхиматозного гепатита;
- у детей первых 3 месяцев микросфероцитоз и ретикулоцитоз выражены незначительно и появляются в более позднем возрасте. Характерно появление нормобластов, особенно при кризе;
- выход из криза происходит медленно;
- наряду со снижением минимальной осмотической стойкости эритроцитов наблюдается повышение максимальной осмотической стойкости эритроцитов.

Осложнения. У новорожденных — ядерная желтуха, у детей старше 1 месяца — желчнокаменная болезнь, хронический гепатит, цирроз печени. При частых гемотрансфузиях у лиц с тяжелым течением заболевания — гемосидероз. Арегенераторные кризы при парвовирусной инфекции.

Клинические особенности арегенераторных кризов:

- наблюдаются у детей 3–11 лет продолжительностью от 4–5 дней до 2 недель;
- острое начало криза с высокой температурной реакцией, выраженной интоксикацией;
- полное отсутствие иктеричности кожи и склер;
- размеры селезенки не нарастают соответственно степени тяжести анемии;
- в начале и на высоте гемолитического криза отсутствует ретикулоцитоз;

— у некоторых больных может быть тромбоцитопения; — в миелограмме — угнетение кроветворения с преимущественным сужением эритроидного ростка (процесс обратим).

Лабораторная диагностика:

1. Анемия различной степени тяжести. У 25 % больных анемия может не отмечаться вследствие компенсации. Средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, цветной показатель могут быть нормальными, повышенными, сниженными.
2. Выраженный ретикулоцитоз.
3. Количество лейкоцитов, тромбоцитов нормальное, повышается после спленэктомии.
4. В мазках крови единичные микросфероциты (эритроциты меньших размеров, гиперхромные, без центрального просветления, пойкилоцитоз).
5. Уменьшение среднего объема эритроцитов при эритроцитометрии и смещение эритроцитометрической кривой влево.
6. Снижение осмотической стойкости эритроцитов: эритроциты быстро гемолизируются в гипотоническом растворе натрия хлорида (гемолиз начинается в 0,6–0,7% растворе).
7. Концентрация билирубина в сыворотке крови повышена за счет непрямой фракции различной степени выраженности.
8. В миелограмме — угнетение кроветворения с преимущественным сужением эритроидного ростка (процесс обратим).

Лечение. Метод выбора при лечении анемии Минковского — Шоффара — спленэктомия. Спленэктомия не показана больным с асимтоматическим течением заболевания. С целью профилактики тяжелых инфекционных осложнений перед или после спленэктомии рекомендуется профилактическая

вакцинация антипневмококковой вакциной. 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 арегенераторном кризе показаны кортикостероиды коротким курсом в дозе 1–1,5 мг/кг.

2. Талассемии — группа заболеваний с наследственным нарушением синтеза одной или более цепей глобина. Вследствие нарушения баланса продукции цепей глобина развиваются неэффективный гемопоэз, дефектность продукции Нб, гемолиз и анемия различной степени тяжести. **Эпидемиология.** Гемоглобинопатии — наиболее распространенные моногенные наследственные заболевания у детей (около 240 млн человек на Земле по данным Всемирной организации здравоохранения). Ежегодно в мире рождается и умирает около 200 тыс. человек с этим заболеванием.

Клиническая картина зависит от гомо- или гетеро-зиготности. По степени тяжести выделяют большую, малую и минимальную талассемию.

Большая талассемия (болезнь Кули) чаще встречается у гомозигот с β -талассемией, характеризуется резким до 10 % снижением НбА при значительном увеличении фетального НбF. Для нее характерна прогрессирующая анемия с эритробластемией, гепатоспленомегалией, повышенным гемолизом с уробилирубинемией, но без желчных пигментов в моче, остеопороз с формированием монголоидного скелета лица, симптом «щетки», башенный череп, готическое небо (расширение плацдармов кроветворения). Отмечается отставание в психическом, умственном развитии, периодически отмечаются лихорадка, неинтенсивная желтуха и серый колорит кожи за счет гемосидероза, коричневая пигментация кожи. Живот резко увеличен в размере за счет колоссальных размеров печени, селезенки. По течению различают молниеносную, хроническую и затяжную

хроническую форму, при которой больной доживает до половозрелого возраста. *Малая талассемия* встречается у гетерозиготных носителей признака. Характеризуется теми же симптомами, что и большая, но менее выраженными. Заболевание протекает тяжело в раннем возрасте. Интеркуррентные инфекции, стрессы могут привести к гемолитическому кризу. Иногда единственными признаками болезни могут быть лабораторные изменения.

Лабораторная диагностика. Основным диагностическим критерием является выявление HbF, A2, H при исследовании типов гемоглобина. В анализе периферической крови при большой талассемии тяжелая гипохромная микроцитарная анемия, эритробластоз, нормобластоз, ретикулоцитоз. В мазке выявляются мишеневидные эритроциты. Осмотическая резистентность эритроцитов высокая (гемолиз может наступать даже в 0,1–0,2% р-ре натрия хлорида). На фоне частых гемотрансфузий повышается уровень сывороточного железа, ферритина. На рентгенограмме: остеопороз, симптом «щетки», «рыбьи» позвонки.

Лечение. При большой талассемии — частые заместительные гемотрансфузии 15 мл/кг 1 раз в 4–5 дней.

Осложнения: гемосидероз, что требует проведения терапии дефероксамином (десферал), эксижадом с целью уменьшения перегрузки железом. Спленэктомия неэффективна. Радикальным способом лечения большой талассемии является аллотрансплантация костного мозга.

3. Серповидноклеточная болезнь. Термин «серповидноклеточная болезнь» применяется для обозначения патологического процесса, при котором наблюдается анемия, обусловленная носительством Hb, изменяющего структуру в условиях гипоксии.

Этиология и патогенез. Серповидноклеточная анемия — заболевание, при котором синтезируется патологический HbS. В β -цепи молекула

глутаминовой кислоты замещается молекулой валина, что приводит к изменению свойств белковой молекулы глобина. Это небольшое изменение в структуре ответственно за глубокие нарушения молекулярной стабильности и растворимости. Изменяется электрический заряд Hb, эритроциты теряют возможность деконфигурации, склеиваются, гемолизуются в условиях гипоксии. Кризы могут быть спровоцированы инфекцией, дегидратацией при лихорадке, ацидозом при голодании, гипоксией при различных заболеваниях.

Клиническая картина. У новорожденных высокий уровень HbF выполняет защитную роль в течение первых 8–10 недель. В возрасте ребенка 3 и более месяца кризы чаще бывают спровоцированы ОРВИ, различными состояниями, сопровождающимися гипоксией, наркозом и др.

Выделяют несколько видов кризов при серповидноклеточной болезни. **Вазоокклюзионный криз:** может возникать на фоне провоцирующих факторов как ежедневно, так и несколько раз в году. Характерны тканевая гипоксия и инфаркты органов вследствие нарушения микроциркуляции серповидно измененными эритроцитами. Сопровождается развитием параличей (стаз в мозговых сосудах), гематурией (стаз в почечных капиллярах), асептическим некрозом костей, кожными язвами, кардиомегалией, миалгией, инфарктом легкого, печени, селезенки. Частые кризы могут привести к фиброзу селезенки, функциональной асплении, циррозу печени. Во всех случаях характерен выраженный болевой синдром. Криз обычно разрешается в течение от нескольких часов до нескольких дней.

Секвестрационный криз: появляется у детей и очень редко — у взрослых. Вследствие неустановленных причин у больных со значительной спленомегалией наблюдается внезапная пассивная секвестрация эритроцитов в селезенке, что может вызвать артериальную гипотензию и привести к внезапной смерти.

Гемолитический криз: постоянный умеренный гемолиз эритроцитов отмечается всегда, но иногда может произойти внезапный массивный гемолиз с резким снижением Hb (наблюдается редко).

Апластический криз: чаще вызывают парвовирус человека B19 и состояния, сопровождающиеся дефицитом фолатов.

Дети с гомозиготной формой HbSS, как правило, отличаются низкорослостью, замедлением полового созревания, но рост у них продолжается в позднем подростковом периоде и достигает нормальных показателей во взрослом. Характерны все стигмы наследственной ГА вследствие расширения плацдарма кроветворения (монголоидный тип лица, башенный череп, симптом «щетки» на рентгенограммах черепа, «рыбьи» позвонки). После 4 лет часто возникает асептический некроз головок бедренных костей. Возможны спонтанные переломы костей. У мальчиков выявляют приапизм. Осложнением заболевания является поражение печени (холестаз, цирроз, желчнокаменная болезнь), почек (гипостенурия, гематурия), фиброз селезенки и функциональная аспления, различные поражения центральной нервной системы.

Лабораторная диагностика. Основным методом постановки диагноза является электрофорез гемоглобинов, который выявляет повышение содержания HbS. При сочетании серповидноклеточной анемии и β -талассемии повышены концентрации HbF и HbA2.

Лечение. Эффективного лечения серповидноклеточной болезни нет, поэтому помощь больному должна быть направлена на лечение осложнений. Для повышения эритропоэза следует длительно назначать препараты фолиевой кислоты. Трансфузии эритроцитов обычно не проводят, однако профилактические заменные трансфузии крови могут снизить количество кризов, но риск самой трансфузии может быть более значительным. Во время криза больного следует держать в тепле и назначать адекватную гидратацию

и обезболивающие средства, эффективно назначение кислорода. Очень осторожно следует проводить общее обезболивание из-за высокого риска гемолитического криза. Детям раннего и младшего возраста рекомендуется профилактическая вакцинация пневмококковой вакциной. При инфекционных осложнениях показано назначение антибиотиков широкого спектра.

Иммунные гемолитические анемии

Изоиммунные ГА характеризуются тем, что гемолиз эритроцитов возникает под действием антител против эритроцитарных антигенов больного, попадающих в организм извне (гемолитическая болезнь новорожденного; аутоиммунная ГА у матери; трансфузии эритроцитов, несовместимых по системе АВО, резус-фактору и др.). Гетероиммунные ГА связаны с появлением на поверхности эритроцита больного нового антигена. Этот новый антиген может быть лекарством, которое получает больной (антибиотик, сульфаниламид и др.), антигенами профилактических вакцин. Комплекс «антиген — антитело» фиксируется на мембране эритроцита, гаптенom может быть и вирус (Эпштейна — Барр вирус и др.). Гемолиз эритроцитов возникает вследствие присоединения комплемента и разрушения его макрофагами. Течение гетероиммунной ГА обычно острое и заканчивается после отмены медицинского препарата, ликвидации инфекции.

Аутоиммунными называют ГА, возникающие при срыве иммунологической толерантности к антигенам эритроцитов периферической крови, эритрокариоцитам и другим предшественникам эритропоэза. Все аутоиммунные ГА можно разделить на идиопатические и симптоматические на фоне общего заболевания (неспецифический язвенный колит, аутоиммунный гепатит, лямблиоз.). Аутоиммунные ГА наблюдаются в любом детском возрасте, исключая первые месяцы жизни. Таким образом, этиология заболевания разнообразная. По патогенезу выделяют аутоиммунные ГА с неполными тепловыми антигенами, иммунные

гаптеновые, ГА с холодowymi антигенами и аутоиммунные ГА с двуфазными гемолизинами у детей раннего возраста.

Лабораторная диагностика. Решающее значение имеет определение антиэритроцитарного антитела методом прямой и непрямой пробы Кумбса. В клиническом анализе крови: анемия среднетяжелой/тяжелой степени, нормохромная, нормоцитарная, ретикулоцитоз. В случае острейшего и острого начала — лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево. Нарушение билирубинового обмена за счет непрямой фракции.

Лечение. В педиатрической практике необходимо лечить преимущественно идиопатическую аутоиммунную ГА теплового типа. 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. При резистентных к глюкокортикоидам случаях аутоиммунной ГА назначают иммунодепрессанты: азатиоприн (имуран 2–4 мг/кг); циклофосфан 2–3 мг/кг с индивидуальным подбором режима и дозы. Гемотрансфузии производят только по жизненным показаниям: отмытые эритроциты по индивидуальному подбору.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Медикаментозное лечение:

Подходы к лечению гемолитических анемий определяются формой заболевания, первостепенной задачей является устранение гемолизирующего фактора.

План мероприятий:

- 1) гемотрансфузия отмытых эритроцитов (при случае снижения концентрации красных кровяных телец до критических показателей);
- 2) для устранения симптомов (иктеричность кожи и видимых слизистых

оболочек, анемия, острый болевой криз);

3) и нормализации размеров печени и селезёнки показано применять ГКС.

4) при аутоиммунной гемолитической анемии план лечения дополняется цитостатиками, также возможно оперативный метод лечения спленэктомия.

5) при дефиците фолатов (в гемограмме нарастает показатель MCV) назначение препаратов, содержащих цианокобаламин и фолиевую кислоту (фолиевая кислота при длительной гормональной терапии).

Медикаментозное лечение в зависимости от формы:

Группа пациентов	Линия лечения	Лечение	УД, ссылка
Наследственные: Дефект мембраны эритроцитов.	Первая линия терапии	Спленэктомия+сопроводительная терапия: 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 арегенераторном кризе показаны кортикостероиды коротким курсом в дозе 1–1,5 мг/кг.	Grade A
Гемоглобинопатии: Серповидно-клеточная болезнь, талассемии.	Первая линия терапии	Сопроводительная терапия + лечение осложнений: 1) Основная терапия направлена на лечение осложнений. 2) Для повышения эритропоэза	Grade A

		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 (смотреть Приложение 1, 2, 3, 4), 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.	
Г-6-ДФ	Первая линия терапии	Отмена медикамента, вызвавшего криз+сопроводительная терапия: 1) Исключение препаратов, вызвавшие кризис; 2) Лечение инфекции, декомпенсации сахарного диабета, на фоне которых возник криз. 3) У новорожденных при выраженной гипербилирубинемии проводят заменное переливание крови. 4) Дезинтоксикационная терапия, коррекция объема циркулирующей крови, кислотно-щелочного равновесия. 5) Заместительная гемотрансфузия при тяжелой анемии на фоне антикоагулянтов (массивный гемолиз эритроцитов ведет к высвобождению тромбопластических субстанций и провоцирует ДВС-синдром). 6) При массивном внутрисосудистом гемолизе	Grade A

		показан плазмаферез, при острой почечной недостаточности — гемодиализ. Профилактические прививки проводятся только по эпидемиологическим показаниям.	
Приобретенные гемолитические анемии: Реакция Кумбса положительная. Аутоиммунная гемолитическая анемия.	Первая линия терапии	1) Изолирование повреждающего фактора или лечение основного заболевания. 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.	Grade A
	Вспомогательная терапия	1) Плазмаферез; 2) Гемотрансфузии производят только по жизненным показаниям: отмытые эритроциты по индивидуальному подбору.	Grade A
	Терапия второй линии	При резистентных к глюкокортикоидам случаях аутоиммунной ГА назначают (NB! * применять после регистрации на территории РК), (NB! **препарат назначать после информированного согласия родителей): 1) Ритуксимаб** по 375 мг/м ² , препарат вводят внутривенно, 1 раз в неделю, до 4х инъекций на курс; 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.	Grade C
	Терапия третьей	Спленэктомия+поддерживающ ая терапия:	Grade C

	линии:	При отсутствии эффекта от гормональной терапии, если доказана секвестрация эритроцитов в селезенке, решается вопрос о проведении спленэктомии.	
Иммуноаллергические ГА, связанные с приёмом лекарств.	Первая линия терапии Терапия второй линии	Отмена медикамента+сопроводительная терапия: 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.	Grade A

Дальнейшее ведение детей:

- регулярное наблюдение гематолога: легкая и среднее и тяжелая формы 1 раз в год, тяжелая форма ежемесячно;
- при каждом посещении необходимо оценивать общее состояние здоровья, физическое развитие ребенка, размер селезенки и толерантность к физической нагрузке;
- саплементация фолатами проводится при тяжелом и среднетяжелом течении НС, и не обязательна при легкой форме (УД С). Ежедневная доза должна быть 2,52 мг/сут в возрасте до 5 лет, и 5мг/сут старше 5 лет;
- проведение лабораторного и инструментального обследования – общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов (при легкой форме 1раз в год; при среднетяжелой форме 1 раз в год при интеркуррентных заболеваниях; при тяжелой форме – ежемесячно);

- биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) – при легкой и среднетяжелой форме – 1 раз в год; при тяжелой форме – 1 раз в 1-3 мес.;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – при легкой форме каждые 3-5 лет; при среднетяжелой форме ежегодно; при тяжелой форме ежегодно до спленэктомии, далее каждые 3-5 лет;
- определение содержания фолатов в сыворотке крови – только тем, кто не получает саплементации фолатами;
- ферритин сыворотки – ежеквартально пациентам, получающим, заместительные трансфузии эритроцитарной массой;
- пациенты, после спленэктомии, должны получать профилактические антибиотики. Никаких предосторожностей не требуется для тех, кто лечится кортикостероидами или ритуксимабом**, хотя пациенты с диабетом требуют более тщательного контроля уровня глюкозы в крови (**NB!** **препарат назначать после информированного согласия родителей);
- пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы должны избегать препараты, которые могут вызвать гемолиз: нафталин, сульфонамиды, нитрофурантоин, салицилаты, нитриты, дапсон, рибавирин, феназопиридин или паракват.
- биохимический анализ крови в динамике проводится при наличии показаний;
- серологическое исследование маркеров ВИЧ, гепатитов В и С, проводятся через 3 месяца после выписки из стационара и через 3 месяца от каждой трансфузии препаратов крови.

Пенициллинопрофилактика (пациенты с СКБ) – проводится у детей раннего возраста, начиная с 2 месячного возраста, должны получать бензилпенициллин (дозовый режим: <1 года - 62,5 мг два раза в сутки; 1-5 лет - 125 мг два раза в сутки; >5 лет - 250 мг два раза в сутки (**УДА**);

бензатинбензилпенициллин (дозовый режим: 1,2 млн. МЕ внутримышечно каждые 3 недели) или эритромицин (дозовый режим: 20 мг/кг/сут в два приема) (УДС);

Вакцинопрофилактика. Вакцинация против пневмококковой инфекции – на первом году жизни – конъюгированная пневмококковая вакцина, начиная с 2 лет (24-27 мес.) и далее каждые 5 лет введение полисахаридной пневмококковой вакцины (УДВ). Вакцинация против гепатита в соответствии с национальным календарем прививок (УДС). Ежегодная вакцинация против гриппа (УДС).

Санация очагов инфекции (зубная полость, миндалины, аденоиды, придаточные пазухи носа, мочевыводящая система).

Условие передачи пациента по месту жительства:

- педиатр (детский гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами стационара;
- частота осмотра пациента с ГА составляет 1 раз в 2-4 недели в первые 3 месяца лечения, далее в зависимости от клинического состояния и гематологической динамики, но не реже 1 раза в 2 месяца.

Инструментальные исследования проводятся при наличии клинических показаний.

Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации:

- верификация диагноза;
- спленэктомия.

Показания для экстренной госпитализации:

Гемолитический криз:

NB! (тяжелое патологическое состояние, характеризующееся массивным разрушением эритроцитов, быстрым возникновением нормохромной гиперрегенераторной анемии, синдромов желтухи, гиперкоагуляции, следствием чего являются выраженные гипоксический, интоксикационный синдромы, тромбозы, острая почечная недостаточность, представляющие угрозу жизни больного).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста.
2. Гусева С.А. Болезни системы крови.
3. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста.
4. Нагорная Н.В., Вильчевская Е.В., Бордюгова Е.В., Дудчак А.П. Симпозиум №158 «Гемолитические анемии у детей» 2013.
5. Практическое руководство по детским болезням / Под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой.
6. Пушкарева Т.И., Романцова Е.Б. Учебное пособие «Гемолитические анемии».
7. Клинические протоколы МЗ РК – 2017г. «Гемолитическая анемия у детей».
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза, 2014г.