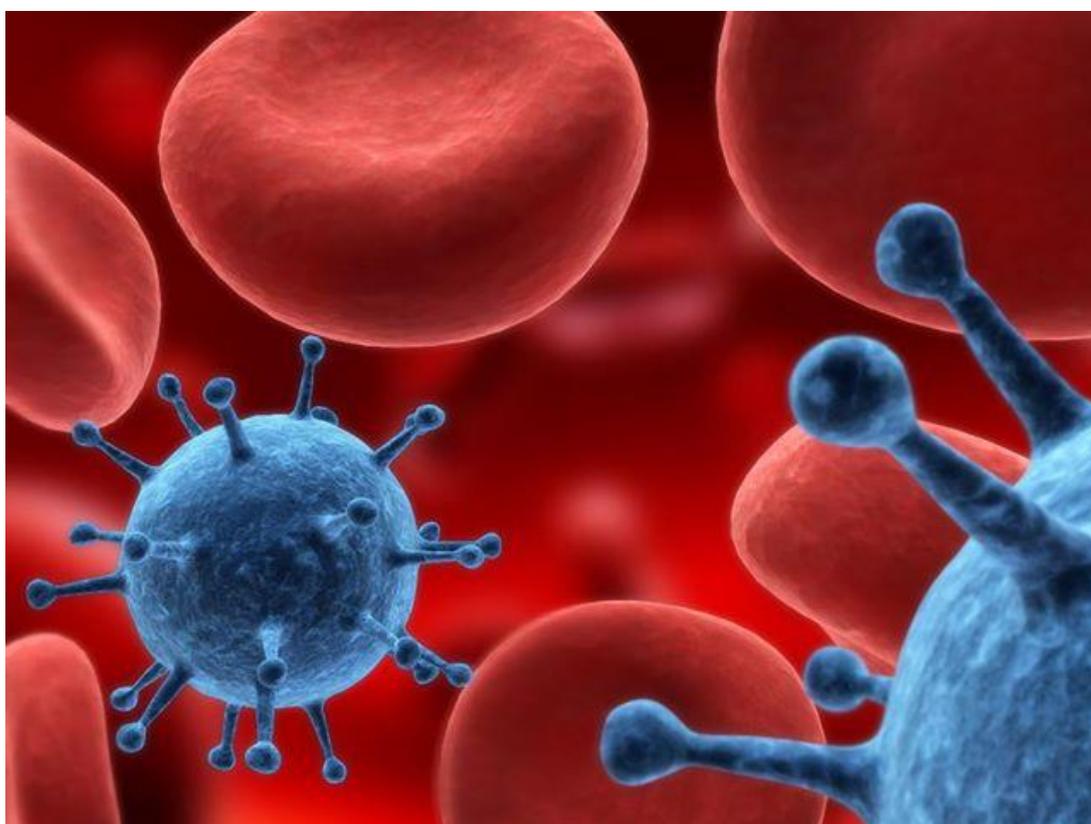


Е.Ф. Мицура, И.П. Ромашевская, Д.К. Новик

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Е.Ф. Мицура, И.П. Ромашевская, Д.К. Новик

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Практическое пособие для врачей

Гомель, ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2017

УДК 616.155.194.8-053.2-079.4(075.8)
ББК 54.11
Р69

Составители: Е.Ф. Мицура, И.П. Ромашевская, Д.К. Новик.

Рецензенты:

д-р мед. наук, зав. каф. детской гематологии и онкологии Белорусской академии последипломного образования Н. Н.Климкович; канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней №1 Гомельского государственного медицинского университета С. А. Ходулева

Мицура, Е.Ф. Гемолитические анемии у детей / Е.Ф.Мицура, И.П. Ромашевская, Д.К. Новик. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2017. – 20 с.

В практическом пособии для врачей изложены основополагающие современные сведения о гемолитических анемиях у детей, принципы диагностики, терапии и профилактики этой распространенной в педиатрии патологии.

Предназначено для врачей-педиатров и других врачей-специалистов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого Совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», протокол №12 от 24.10.2017 г.

©Составители: Мицура Е.Ф.,
Ромашевская И.П., Новик Д.К. 2017
© Оформление. ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2017

Содержание

Введение	4
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ.....	7
Мембранопатии (наследственные сфероцитоз, овалоцитоз)	7
Ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)	12
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	13
ЛЕЧЕНИЕ	14
Заключение	18
Список литературы	19

Введение

Гемолитические анемии (ГА) представляют собой обширную группу заболеваний, различающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине, методам лечения. В структуре болезней крови у детей ГА составляют около 5,5%, а среди всех анемий – до 15% [1].

Главным признаком ГА является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (менее 120 дней). Разрушение эритроцитов может быть обусловлено как внутриклеточными (патология мембраны, ферментов, гемоглобина), так и внеклеточными причинами.

Причины развития ГА вследствие аномалий эритроцитов (по [2], [3], в сокращении):

1. Дефект мембраны эритроцитов (мембранопатии):
 - А. Первичные мембранопатии со специфическими морфологическими нарушениями: наследственный сфероцитоз, наследственный овалоцитоз, наследственный стоматоцитоз, врожденная ГА с дегидратацией эритроцитов.
 - Б. Изменение фосфолипидного состава мембраны
 - В. Наследственная недостаточность АТФ-азы
 - Г. Вторичные дефекты мембран эритроцитов: абеталипипропротеинемия.
2. Дефект ферментов эритроцитов (ферментопатии)
 - А. Нарушение анаэробного гликолиза: дефицит пируваткиназы, гексокиназы, фосфофруктокиназы, альдолазы и др.
 - Б. Нарушение пентозофосфатного шунта: дефицит глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы, дефекты синтеза глутатиона и др.
 - В. Нарушение метаболизма нуклеотидов: дефицит аденилаткиназы и др.
3. Нарушение синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии)
 - А. Нарушение синтеза гема: врожденная сидеробластная анемия, врожденная эритропоэтическая порфирия

Б. Нарушение синтеза глобина: качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины), количественные гемоглобинопатии (талассемии).

4. Врожденные дизэритропоэтические анемии: типы I, II, III, IV.

Наиболее частым из перечисленных наследственных анемий является наследственный сфероцитоз (микросфероцитоз, болезнь Минковского-Шоффара). Частота его встречаемости – в среднем 1 на 5000 населения [2,4]. Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз) встречается с частотой 1:25000 человек [2]. Дефицит глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы в мире встречается у 3% населения, преобладает в Африке и у жителей Средиземноморья [3]. В настоящее время в связи с большой миграцией населения в Европе увеличилась частота гемоглобинопатий [5].

У детей могут встречаться и приобретенные гемолитические анемии, не связанные с аномалиями эритроцитов (по [2], [3], в сокращении):

1. Иммунные

А. Изоиммунные: гемолитическая болезнь новорожденных, вследствие трансфузии несовместимой крови

Б. Аутоиммунные (IgG; комплемент; смешанные – IgG+комплемент):

- идиопатические: с тепловыми антителами, с холодowymi антителами, с антителами Доната-Ландштайнера.

- вторичные: при инфекционных заболеваниях (вызванных вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, вирусами гепатита, ВИЧ и др.); вызванные приемом лекарственных препаратов и химическими агентами (хинин, хинидин, рифампицин, сульфаниламиды, свинец и др.); при гематологических заболеваниях (лейкозы, лимфомы, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и др.); при иммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит и др.); при опухолях.

2. Неиммунные

А. Идиопатические

Б. Вторичные: инфекции (инфекционный мононуклеоз, вирусные гепатиты, стрептококковые инфекции, бартонеллезы, малярия и др.); лекарственные препараты и химические агенты (витамин К, фенацетин, свинец); гематологические заболевания (лейкоз, апластическая анемия, мегалобластная анемия и др.); микроангиопатическая ГА (гемолитико-уремический синдром, ожоги, маршевая гемоглобинурия, искусственные клапаны сердца); другие (болезнь Вильсона-Коновалова, остеопороз, гиперспленизм).

Распространенность и структура гемолитических анемий у детей в Республике Беларусь изучена недостаточно.

По нашим данным, у детей Гомельской области чаще всего выявляются наследственные гемолитические анемии, которые составляют 86,7% от всех случаев ГА. Из них преобладают НС (61,5%) и талассемии (28,2%), реже встречаются дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (7,6%) и наследственный овалоцитоз (2,6%). У 13,3% пациентов с приобретенными дефектами эритроцитов был выявлен иммунный генез заболевания [6].

Течение ГА сопровождается гемолитическими кризами, которые могут провоцироваться различными инфекциями, а также другими иммунными и аутоиммунными механизмами. Оксидативный стресс также может способствовать развитию гемолиза.

Практическому врачу необходимо представлять алгоритм лабораторной диагностики при подозрении на гемолитические анемии в детском возрасте. В связи с этим разработка новых программ своевременной диагностики, лечения и профилактики гемолитических анемий в детском возрасте является чрезвычайно актуальной задачей в Республике Беларусь.

В настоящем пособии представлены сведения об основных часто встречающихся наследственных и приобретенных ГА у детей, приведены современные подходы к их диагностике и лечению.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

МЕМБРАНОПАТИИ

Наследственные сфероцитоз, овалоцитоз

Наследственный микросфероцитоз (или болезнь Минковского-Шоффара) относится к группе гетерогенных заболеваний, наследуемых преимущественно по аутосомно-доминантному типу, и характеризуется анемией, желтухой, спленомегалией и наличием в мазке периферической крови эритроцитов сферической формы – сфероцитов. Заболевание было описано O.Minkowski (1900) и A.M.Chauffard (1908) и в настоящее время чаще всего называется «наследственный сфероцитоз» [2]. Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз) наследуется аутосомно-рецессивно, у гетерозиготных носителей клинические проявления отсутствуют.

Наследственный сфероцитоз (НС) – часто встречающаяся наследственная гемолитическая анемия, которая встречается во всем мире, но больше всего распространена у жителей Северной Европы [5]. Считается, что распространенность НС в мире порядка 1 случая на 5000 населения, но у жителей Северной Европы и Северной Америки может достигать 1 на 2000 человек при учете более легких форм болезни [8]. Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз) встречается гораздо реже, с частотой 1:25000 человек [2]. НС встречается у большинства этнических групп и может проявиться в любом возрасте, легкие формы часто диагностируются во взрослом возрасте [2].

Патогенез. В патогенезе наследственного сфероцитоза основное значение имеют два фактора: 1) внутренний дефект эритроцитарной оболочки и 2) селезенка, избирательно захватывающая и разрушающая дефектные эритроциты [1,2]. Дефекты при НС располагаются в мембране эритроцитов [9]. Белки, необходимые для целостности структуры мембраны, лежат непосредственно под липидным бислоем. Горизонтально расположенные молекулы альфа и бета спектрина формируют гетеродимеры со связями с вертикальными элементами – анкирин, протеины 4.1 и 4.2 и полоса 3 (которая представляет собой трансмембранный белок). Различные гены кодируют

каждый из этих белков, таким образом, НС – гетерогенная болезнь, возникающая в результате дефекта в любом из этих белков [9, 10]. В результате дестабилизация мембран ведет и к аномальной морфологии, и к сокращению времени жизни эритроцитов (от 120 в норме до нескольких дней). Чем короче время жизни эритроцитов, тем больше выражена клиника заболевания. Дефект и связанная с ним клиническая тяжесть в пределах данной семьи довольно постоянны, но между семьями варьирует от легкого бессимптомного гемолиза до тяжелой непрерывной анемии с желтухой [2, 3].

В основе патогенеза наследственного овалоцитоза лежит генетически обусловленное нарушение белковых компонентов мембран эритроцитов: дефект образования димеров спектрина, нарушение его связи с другими мембранными белками, структурные дефекты белка полосы 4.1 или гликофорина С. При этом нарушается структура мембраны, повышается ее проницаемость, происходит сокращение продолжительности жизни эритроцитов и внутриклеточный гемолиз, преимущественно в макрофагах селезенки.

Клинические проявления. Типичными проявлениями наследственного сфероцитоза являются гемолитическая анемия, желтуха, ретикулоцитоз, образование камней в желчном пузыре, спленомегалия и наличие сфероцитов в мазке периферической крови, сниженная осмотическая стойкость эритроцитов, положительный семейный анамнез [11].

Анемия часто незначительна или отсутствует, когда гемолиз хорошо компенсирован (около трети случаев), так как костный мозг может увеличивать продукцию эритроцитов в 6-8 раз. В таких случаях единственной находкой у пораженных людей является повышенный ретикулоцитоз, отражающий усиленную функцию костного мозга. Желтуха переменна, часто отсутствует, а повышается при воздействии на костный мозг сопутствующих инфекций. Спленомегалия, чаще всего слабая, обычно имеется, наличие массивной спленомегалии должно побуждать к поиску альтернативного диагноза [5].

Увеличенная селезенка не более склонна к разрыву, чем в норме, ее размер не является ни показанием к спленэктомии, ни поводом ограничить активность.

Наследственный сфероцитоз может проявляться в любом возрасте, от неонатального периода до девятой декады в зависимости от тяжести. В неонатальном периоде желтуха частая, иногда требует заменного переливания крови. Тяжесть желтухи, которая может развиваться через несколько дней, не обязательно предсказывает тяжелое последующее течение и, возможно, не зависит от тяжести самого мембранного дефекта [12]. Дети с НС могут быть классифицированы по клиническим проявлениям как тяжелые, умеренные или легкие, используя критерии, показанные в таблице 1.

Таблица 1. Классификация степени тяжести наследственного сфероцитоза (Eber и др., с изменениями [5,8]).

Классификация	Легкий	Умеренный	Тяжелый
Гемоглобин г/л	110–150	80–120	60–80 или ниже
Ретикулоциты, %	3–6	>6	>10
Билирубин, мкмоль/л	17–34	34–51	>51
Спленэктомия	Обычно не требуется	Показана в школьном возрасте, до полового созревания	Необходима – отложить до 6 лет если возможно

Оценку тяжести следует проводить, когда ребенок в стабильном обычном состоянии, тогда как при сопутствующих заболеваниях тяжесть может быть завышена. Дети с тяжелым НС (редко, около 5%) постоянно анемичны, и могут быть зависимы от трансфузий, особенно, в течение нескольких первых лет жизни. Лечение эритропоезином может быть успешным и снижать потребность в трансфузиях на первом году жизни [13]. После этого времени регулярные трансфузии требуются редко, большинство детей может хорошо переносить

низкий уровень гемоглобина, который сам по себе не должен являться показанием для трансфузий. Тяжелый НС – это больше исключение, чем правило. Большинство детей с НС имеют нормальный или слегка сниженный гемоглобин и живут нормальной жизнью. Гемолиз ассоциирован с повышенным оборотом эритроцитов и повышенной пигментной нагрузкой на печень – это может приводить к образованию желчных камней уже на первом или втором десятилетии жизни, и риск этого повышен при сочетании с синдромом Жильбера [14]. Считается, что чем выше число ретикулоцитов, тем выше риск образования желчных камней. Поэтому это один из параметров, который может приводить к решению о спленэктомии.

Люди с НС (и дети, и взрослые) могут оставаться недиагностированными годы или десятилетия, если гемолиз легкий. И в детском, и во взрослом возрасте для начального проявления болезни важна инфекция парвовирусом В19, который вызывает аплазию эритроцитов на несколько дней [15]. У людей с нормальной продолжительностью жизни эритроцитов это едва заметно, но у людей с НС или любыми другими формами гемолитической анемии парвовирусная инфекция приводит к внезапному резкому падению гемоглобина, иногда до 20-30 г/л. Такие лица часто чувствуют себя плохо и могут иметь сопутствующую легкую лейкопению и тромбоцитопению, при которых следует исключать более серьезные диагнозы [15,16]. Диагноз может быть заподозрен по мазку крови (сфероциты) и клиническому нахождению спленомегалии. Характерно низкое число ретикулоцитов в начале парвовирусной инфекции, но будет резко возрастать в период выздоровления. После выздоровления (в пределах недели или двух), парвовирусная В19 инфекция в дальнейшем не повторяется. Важно затем установить обычный уровень гемоглобина и числа ретикулоцитов, так как часто люди с подобным началом имеют все же легкую болезнь. Повышение гемолиза и поэтому падение гемоглобина может провоцироваться стрессом или другими инфекциями, но никакие другие инфекции не провоцируют такое внезапное падение гемоглобина, как парвовирусная [16].

Полезные указания на диагноз НС включают семейный анамнез подобных «апластических» кризов, желтухи или спленэктомии. Удивительно, что люди, имевшие спленэктомию в прошлом, могут не знать, что ее причиной была аномалия эритроцитов. Люди с известным НС, которые не имели парвовирусной инфекции, и их семейные врачи должны быть предупреждены о возможной инфекции в будущем, поскольку степень анемии и симптомы могут быть тревожными. Трансфузионная поддержка может потребоваться (обычно единственный эпизод трансфузии). Полезно подтвердить диагноз обнаружением повышенного титра антител IgM к парвовирусу В19 или ДНК парвовируса В19 в крови. В настоящее время нет возможности предотвратить инфекцию, но новая рекомбинантная парвовирусная вакцина показала успешную сероконверсию у взрослых в 1 фазе испытаний [17]. Парвовирусная инфекция легко распространяется, так что несколько членов семьи могут инфицироваться в то же самое время.

Люди с легким НС могут оставаться недиагностированными до десятилетий и быть выявлены, когда сфероциты видны в анализе крови, сделанном по другому поводу, или у человека случайно находят увеличенную селезенку.

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 спленэктомии, каждые 3–5 лет, а при сочетании с синдромом Жильбера – каждый год [18].

2. Гемолитический криз. Чаще всего гемолитические кризы в детском возрасте провоцируются вирусными инфекциями. Кризы проявляются транзиторным нарастанием желтухи, спленомегалии, анемии, ретикулоцитоза. Лечение требуется редко [10, 3].

3. Апластический криз. Такие кризы развиваются реже, чем гемолитические, однако они могут привести к тяжелой анемии, требующей гемотрансфузий, сердечной недостаточности и к летальному исходу. За редким исключением тяжелые апластические кризы развиваются только один раз в жизни, что связано с инфекцией парвовирусом В19, оставляющей стойкий пожизненный иммунитет. Апластический криз длится обычно 10–14 дней [1, 15].

4. Мегалобластический криз. Встречаются редко в развитых странах и связаны с дефицитом фолатов у беременных, подростков и на фоне восстановления после апластического криза. С целью профилактики рекомендуется прием фолиевой кислоты [11].

5. Другие осложнения. У больных с НС могут развиваться экстремедуллярный эритропоэз, подагра, язвы голени, хронический дерматит, злокачественные гематологические заболевания [1].

Клинические проявления наследственного овалоцитоза характеризуются нормохромной гиперрегенераторной анемией с наличием овалоцитов более 10% клеток (до 95% при гомозиготном носительстве мутантных генов). В остальном клинические признаки соответствуют таковым при НС.

ФЕРМЕНТОПАТИИ

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)

Заболевание возникает вследствие мутации гена, расположенного на X-хромосоме, с рецессивным типом наследования. Страдают преимущественно мужчины и гомозиготные женщины. Болезнь широко распространена в странах Средиземноморья, Африки, Азии, Латинской Америке. В Беларуси встречается редко.

Чаще всего дефицит активности Г-6-ФДГ не имеет клинических проявлений при отсутствии действия провоцирующих факторов. К последним относятся лекарственные препараты, вакцины, вирусные инфекции, а также некоторые пищевые продукты (бобовые, черника, голубика и др.). Через 48-96

часов после воздействия фактора развивается острый внутрисосудистый гемолиз, выраженность которого варьирует в зависимости от степени недостаточности фермента и дозы препарата.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ключевыми особенностями НС – сфероциты в мазке крови и повышенное количество ретикулоцитов с или без анемии. В эритроцитах наблюдается снижение их объема (MCV) и повышение концентрации в них гемоглобина (MCHC). Увеличивается и показатель распределения эритроцитов по объему (RDW – red blood cell distribution width). Характерно снижение осмотической стойкости эритроцитов, особенно через сутки инкубации, отрицательная прямая проба Кумбса. Уровень билирубина (неконъюгированного) часто повышен.

Следует учитывать, что некоторые другие заболевания также могут сопровождаться сфероцитозом: иммунная гемолитическая анемия, посттрансфузионная гемолитическая реакция, ожоги, клостридиальный сепсис, заболевания печени, отравления цинком, прооксидантами, ядом змей, пауков и перепончатокрылых, гиперспленизм, несовместимость по АВ0 у новорожденных и др. Сфероциты являются наиболее частым артефактом в мазках крови и определяются также при длительном хранении крови в пробирке [10, 11].

Наиболее часто дифференциальный диагноз проводят с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА). Прямой антиглобулиновый тест (для определения антител на эритроцитах) будет отрицательным при НС и обычно положительным при АИГА. Следует учитывать и клинику: люди с НС обычно клинически удовлетворительны и часто имеют семейный анамнез, АИГА редко встречается у детей и чаще всего ассоциируется с острой вирусной инфекцией. С классической клинической картиной и этими простыми лабораторными тестами обычно нет нужды в дальнейших исследованиях. Тест осмотической резистентности требует времени, интенсивного труда и не добавляет ничего к

диагнозу, если имеются типичные сфероциты в мазке. Этот тест не различает причины сфероцитоза и будет также положительным при АИГА. Он может быть также ложно негативным при наличии железодефицита и механической желтухи. Тест осмотической резистентности сложно интерпретировать у новорожденных, которые в норме могут иметь сфероциты, и диагноз НС может быть невозможно подтвердить в течение первых нескольких месяцев жизни.

Многообещающий тест, который сейчас внедряется во многие лаборатории, – это эозин-5-малеимид (ЕМА) связывающий тест, выполняемый с помощью проточной цитометрии. ЕМА связывает белок полосы 3, скелетный протеин [19]. Тест может сделан быстро (в пределах двух часов) на небольшом образце крови, имеет высокую чувствительность (92,7%) и специфичность (99,1%) для НС [20,21]. При сравнении нескольких тестов (тест криогемолиза, ЕМА, тест осмотической резистентности, тест аутогемолиза и SDS-PAGE) было установлено, что наиболее пригодны для скрининга НС тест криогемолиза и ЕМА, применяемые вместе. Показатели теста ЕМА коррелировали также с тяжестью болезни [21].

Хотя возможно определить генетический базис НС в каждой данной семье (то есть установить дефектный белок), это обычно не является необходимым в клиническом ведении. Генетический анализ – это научное исследование и может быть полезен в очень необычных случаях. Большинство лиц с НС легко диагностируется рутинными методами, если лабораторный персонал обеспечен достоверной клинической информацией. Сомнения могут иногда возникать при атипичной картине мазка крови, имеются некоторые редкие расстройства, которые могут напоминать НС. Атипичные случаи поэтому должны тщательно пересмотрены гематологом. В этих случаях может быть необходимо дальнейшее исследование [5].

ЛЕЧЕНИЕ

Как только диагноз установлен, важно убедить родителей и детей, что НС не является в общем серьезным расстройством и не требует ограничения активности или изменения стиля жизни. Если ребенок был диагностирован в

результате парвовирусной инфекции, тогда и родители, и медицинский персонал могут получить ложное впечатление о тяжести заболевания. Поэтому важно пересмотреть анализ крови через несколько месяцев, чтобы получить более точное отражение нормального статуса. В семье могут иметься взрослые, имеющие спленэктомию в анамнезе по поводу НС. Это поднимает другие вопросы, в прошлом спленэктомию выполнялась более охотно, чем сейчас. Спленэктомию у других членов семьи не обязательно предсказывает ее у вновь диагностированного ребенка, поскольку показания для хирургического лечения сейчас более строгие.

Дети с тяжелым НС могут иметь значительную анемию (например, 60 г/л), но обычно они здоровы и активны. Трансфузии требуются редко и должны определяться тяжестью состояния, а не только уровнем гемоглобина. В общем, как только диагноз и тяжесть НС у ребенка установлены, нет необходимости выполнять повторные анализы крови, если не имеется дополнительных клинических показаний, таких как сопутствующие инфекции, бледность или усиление желтухи. Ежегодных осмотров обычно достаточно, внеплановые визиты возможны в случае потенциальных осложнений, таких как парвовирусная инфекция или абоминальная боль, которые могут послужить поводом для обследования на желчные камни.

Традиционно детям с хроническим гемолизом назначаются фолаты, но большинство детей в развитых странах потребляют их выше минимальной дневной потребности. Нет большой необходимости в назначении фолатов всем детям с НС и похоже, что они необходимы только детям с тяжелым и умеренным НС, а также всем пациенткам во время беременности. Нет стандартных дозировок фолатов, разумная суточная доза 2,5 мг до 5 летнего возраста и 5 мг/сут после 5 лет.

Спленэктомию. Наиболее важный вопрос в ведении НС – это решить, будет ли спленэктомию полезна и когда она должна быть выполнена. Как только установили, что спленэктомию устраняет клинические симптомы НС, она применялась всем пациентам. Однако затем узнали о риске тяжелого

постспленэктомического сепсиса, часто фатального, вызываемого обычно различными видами пневмококков. Риск этого осложнения связан с возрастом, он максимален у детей младшего возраста и в пределах первых нескольких лет после операции. Действующие в Великобритании руководства рекомендуют перед спленэктомией вакцинацию против пневмококков, гемофилюса и менингококка, вместе с длительной (пожизненной) постоперационной профилактикой пенициллином [5,10]. Эти меры не могут полностью исключить риск. Остается много вопросов без ответа: Как долго длится пневмококковый иммунитет? Какая вакцина наилучшая? Как долго должна продолжаться профилактика пенициллином? Повышенная чувствительность к серьезному пневмококковому сепсису сохраняется на протяжении жизни, но нет исследований, показывающих пользу от длительного приема антибиотиков. Другие руководства более осторожны, рекомендуют профилактику пенициллином как минимум 2 года у взрослых и как минимум 5 лет у детей, но не всю жизнь. Это частично продиктовано возрастанием у пневмококков устойчивости к пенициллину. Решение о спленэктомии должно быть сделано осторожно, взвесив преимущества и малые, но реальные риски, которые могут быть тщательно обсуждены с ребенком и семьей. Хроническая анемия ослабляет. Хотя дети младшего возраста переносят значительную хроническую анемию обычно хорошо в плане активности, изредка она может привести к повышению сердечного выброса с кардиомегалией и язвами на ногах. Дети с хронической анемией могут отставать в росте и прибавке массы тела, пока они не приблизятся к пубертату. Хронический тяжелый гемолиз ассоциируется со значительным риском образования желчных камней, которые могут вызвать клинические симптомы уже в первом-втором десятилетии жизни. Так как селезенка – это место разрушения ненормальных эритроцитов, спленэктомия приводит к значительному увеличению продолжительности жизни эритроцитов до нормального или близкого к нормальному уровню в большинстве случаев. Морфология эритроцитов не улучшается, но их разрушение снижается, приводя к улучшению уровней гемоглобина и снижению числа ретикулоцитов.

Повышенный риск образования желчных камней также снижается. Поэтому имеются значительные преимущества выполнения спленэктомии у детей с тяжелым НС и, возможно, у большинства с умеренным НС. Спленэктомию следует по возможности избегать у детей младшего возраста и если можно, отложить до возраста как минимум 6 лет. Некоторые центры выступают за частичную спленэктомию для наиболее тяжелых зависимых от трансфузий детей. Это уменьшает гемолиз, но опыт применения такой технологии имеется только в отдельных центрах, и многие из этих детей в дальнейшем требуют повторной операции полной спленэктомии [22, 23].

Родителям трудно принять решение о хирургическом вмешательстве, когда ребенок кажется здоровым, особенно с учетом некоторых рисков. Однако ребенок или подросток часто отмечает значительное улучшение самочувствия после операции. Традиционно, хирургическая операция была открытой, с лапаротомией, но во многих центрах возрастает опыт лапароскопических операций, которые имеют преимущество в более быстром выздоровлении, меньшем пребывании в больнице и лучшем косметическом эффекте. Решение должно приниматься хирургом в зависимости от его опыта и наличия подходящего оборудования.

Имеет смысл провести ультразвуковую диагностику желчного пузыря в конце первого десятилетия жизни. Обнаружение желчных камней, даже без наличия симптомов, может повлиять на решение о спленэктомии. Недавний обзор описывает 44 пациентов в возрасте от 1 до 22 лет, которые подлежали ежегодному ультразвуковому обследованию с возраста 4 лет или во время постановки диагноза. Всего у 18 (41%) имелись желчные камни, более часто у лиц с умеренным и тяжелым НС, однако, камни были у 4 из 14 (29%) пациентов с легким НС в среднем возрасте 13 лет, и всего 94% камней развивались к этому возрасту [18]. Если у ребенка есть симптомы желчнокаменной болезни, большинство хирургов предпочитают удалить желчный пузырь во время спленэктомии, и наоборот, если ребенок требует операции по поводу

желчнокаменной болезни, осложняющей НС, одновременно должна быть удалена селезенка [24].

Обычно после спленэктомии растет количество тромбоцитов, иногда до уровня более $1000 \cdot 10^9/\text{л}$, но нет доказательств, что это само по себе является фактором риска тромбозов у лиц с НС в ранние или поздние сроки, и поэтому, повышение количества тромбоцитов не требует какого-нибудь лечения. В целом выполнение спленэктомии у детей с НС считается эффективным и безопасным, не несет существенных рисков для ребенка [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

НС – самая частая причина гемолитической анемии в северной Европе. Большинство детей имеет легкую болезнь, могут жить нормальной жизнью и не требуют спленэктомии. Парвовирусная инфекция В19 может привести к острой апластической фазе, но не повторяется. Спленэктомия выполняется при тяжелой болезни или при клинике желчнокаменной болезни, когда холецистэктомия должна быть выполнена в то же время. Риск постспленэктомического сепсиса должен обсуждаться с семьей, применяя адекватную профилактику.

К перспективным направлениям изучения НС относятся: 1) определение молекулярной основы генетических дефектов заболевания; 2) разработка точных, чувствительных и специфичных диагностических лабораторных тестов для выявления НС; 3) установление критериев для оценки показаний для выполнения спленэктомии, определение времени ее проведения у детей с тяжелой формой заболевания и долгосрочных результатов субтотальной спленэктомии [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Климкович, Н.Н. Патологическая гемолитическая анемия у детей: учеб.-метод. пособие / Н.Н. Климкович, Т.И. Козарезова, С.Н. Козарезов. – Минск.: БелМАПО, 2012. – 79 с.
2. Практическое руководство по детским болезням. Т.IV. Гематология/онкология детского возраста / Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004. – 792 с.
3. Lanzkowski, P. Manual of pediatric hematology and oncology / P.Lanzkowski. – 4th ed. – Elsevier Inc., 2005. – 832 p. – P. 147 – 209.
4. Современные представления о наследственном микросфероцитозе / А.Г. Максимов [и др.] // Вестник гематологии. – 2009. –Т. 5, №3. – С.36–44.
5. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview / B. Modell [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2007. — Vol. 67. — P. 39–70.
6. Структура гемолитических анемий у детей и подростков, проживающих в Гомельской области Республики Беларусь /Мицура Е. Ф., Волкова Л. И., Ходулева С. А., Ромашевская И. П. // Актуальные проблемы медицины. Сб. науч. статей Республиканской научно-практической конференции, посвященной 20-летию Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 24–25 февраля 2011 года). В 4 томах. Том 3. – Гомель: ГГМУ, 2011. – С. 84-87.
7. Bolton-Maggs, P.H.V. Hereditary spherocytosis; new guidelines / P.H.V. Bolton-Maggs //Arch. Dis. Child. – 2004. – Vol. 89. –P. 809–812.
8. Eber, S.W., Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility and autohemolysis / S.W.Eber, R.Armbrust, W.Schroter // J. Pediatr. – 1990. – Vol. 177. – P.409–411.
9. An, X. Disorders of red cell membrane / X.An, N.Mohandas // British Journal of Haematology. – 2008. – Vol. 141. – P. 367–375.
10. Perrotta, S. Hereditary spherocytosis / S. Perrotta, P.G. Gallagher, N. Mohandas // Lancet. – 2008. –Vol. 372. –P. 1411–1426.
11. Modern Hematology: Biology and Clinical Management, Second Edition /Edit. by R. Munker, E. Hiller, J. Glass, R. Paquette. – Humana Press Inc.: Totowa, New Jersey. – 2007. – 498 p.
12. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life /F. Delhommeau [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 95.– P.393–397.
13. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis /G. Tchernia [et al.] // Hematol. J. – 2000. – Vol.1. –P. 146–152.
14. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. / E.M. del Giudice [et al.] // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 2259–2262.

15. Brown, K.E. Haematological consequences of parvovirus B19 infection. / K.E. Brown // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2000. – Vol. 13. – P. 245–259.
16. Servey, J.T. Clinical presentations of parvovirus B19 infection / J.T. Servey, B.V. Reamy, J. Hodge // *Amer. Fam. Physician.* – 2007. – Vol. 75, N3. – P. 373-376.
17. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. / W.R. Ballou [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187. – P. 675–678.
18. High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis / H. Tamary [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 952–954.
19. King, M.-J. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis / M.-J. King, J. Smythe, R. Mushens // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 124. – P. 106–113.
20. Rapid flow cytometric test using eosin-5-maleimide for diagnosis of red blood cell membrane disorders / K. Tachavanich [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2009. – Vol. 40, N3. – P. 570-575.
21. A prospective study to assess the predictive value for hereditary spherocytosis using five laboratory tests (cryohemolysis test, eosin-5'-maleimide flow cytometry, osmotic fragility test, autohemolysis test, and SDS-PAGE) on 50 hereditary spherocytosis families in Argentina / R.L. Crisp [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2011. – Vol. 90. – P. 625–634.
22. Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children / H.E. Rice [et al.] // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 237. – P. 281–288.
23. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis / B. Bader-Meunier [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 399–403.
24. The role of prophylactic cholecystectomy during splenectomy in children with hereditary spherocytosis / A. Sandler [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1999. – Vol. 34. – P. 1077–1078.
25. Splenectomy in Hereditary Spherocytosis: Review of 1,657 Patients and Application of the Pediatric Quality Indicators / F. Abdullah [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2009. – Vol. 52, N7. – P. 834–837.

Подписано в печать 10.11.2017
Формат 60X84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.
Ризография. Усл.-печ.л. 1,4. Заказ 18.
Тираж 5 экз.

**Отпечатано в ГУ «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»
Свидетельство № 1/410 от 14.08.2014 г.
Адрес: 246040, Гомель, ул.Ильича, 290**