

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В.А. ПРИЛУЦКАЯ, А.К. ТКАЧЕНКО

**АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск 2012

УДК 616–053.81-06:616.155.194-008.6(075.8)

ББК 57.31я73

П-76

Рекомендовано Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия .0 .2012 г., протокол №

Рецензенты: доцент кафедры неонатологии с курсом медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», канд. мед. наук Ю.А. Устинович; заместитель директора по клинике ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» докт. мед. наук, профессор О.Н. Романова

Прилуцкая, В.А.

П-76 Анемический синдром у новорожденных детей : учеб.-метод. пособие / В.А. Прилуцкая, А.К. Ткаченко. – Минск: БГМУ, 2012. – 46 с.

Отражены современные систематизированные представления об анемическом синдроме у новорожденных детей, от правильной интерпретации которого во многом зависят алгоритм дальнейшего обследования, точная диагностика и лечение основного заболевания. Представлены сведения об особенностях эритропоэза плода, физиологической регуляции процессов гемопоэза у новорожденного. Особое внимание уделено вопросам медикаментозного и трансфузионного лечения анемических состояний.

Предназначено для студентов 6 курса педиатрического и лечебного факультетов высших медицинских учебных заведений по дисциплине «Педиатрия».

УДК 616–053.81-06:616.155.194-008.6(075.8)

ББК 57.31я73

© Белорусский государственный
медицинский университет, 2012

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	– апластическая анемия
АГ	– антиген
АД	– артериальное давление
АТ	– антитело
ВЧК	– внутричерепное кровоизлияние
ВУИ	– внутриутробная инфекция
ГА	– гемолитическая анемия
ГБН	– гемолитическая болезнь новорожденного
Г-6-ФД	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ЖДА	– железодефицитная анемия
КОС	– кислотно-основное состояние
КС	– кесарево сечение
МКБ	– международная классификация болезней
ОАК	– общий анализ крови
ОЗПК	– операция заменного переливания крови
ОЦК	– объем циркулирующей крови
РАН	– ранняя анемия недоношенных
СЗП	– свежезамороженная плазма
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦВД	– центральное венозное давление
ЦМВ	– цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКГ	– электрокардиография
ЭПО	– эритропоэтин
Эр	– эритроциты
Нв	– Hemoglobin – гемоглобин
НвА	– Hemoglobin A – гемоглобин А (взрослый)
НвF	– Hemoglobin F – гемоглобин F (фетальный)
Нт	– Hematokrit – гематокрит
RBC	– Red Blood Cells – количество эритроцитов
MCV	– Mean Corpuscular Volume – средний объем эритроцитов
MCH	– Mean Corpuscular Hemoglobin – средний уровень гемоглобина в эритроците
MCHC	– Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
RDW	– Red Blood Cell Distribution Width – показатель распределения эритроцитов по объему

1. Тема занятия: *Анемический синдром у новорожденных детей*

Тема рассматривается в рамках дисциплины «Педиатрия» в разделе «Неонатология» для студентов 6 курса педиатрического факультета (основание – Учебная программа, составленная на основе учебного плана специальности 1-79 01 02 «Педиатрия», утвержденного 21 апреля 2011 г. регистр. номер L79-007/2011/1112, раздел 1 тема 1.7).

2. Общее время занятия – 7 часов.

3. Мотивационная характеристика темы

Анемии – наиболее распространенные гематологические заболевания и/или синдромы в детском возрасте. Анемии приводят к формированию внутриутробной и постнатальной гипоксемии, нарушению адаптации младенцев в раннем неонатальном периоде, осложняют течение заболеваний периода новорожденности, являются неблагоприятным фактором для формирования здорового организма. Некоторые формы анемий могут представлять непосредственную угрозу жизни новорожденного ребенка. В настоящее время накоплен богатый клинический опыт, разработаны алгоритмы диагностики анемий, для большинства наследственных анемий найден молекулярный дефект, уточнен патогенез, определены схемы лечения. Детальное изучение темы при подготовке будущего квалифицированного врача-педиатра позволяет знать алгоритмы ранней диагностики, проводить своевременную терапию новорожденного пациента в каждом конкретном случае, что обеспечивает качество жизни детей в последующем.

4. Цель занятия: научиться диагностировать анемический синдром у новорожденных детей с проведением обследования и дифференциальной диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов.

5. Задачи занятия:

Студент должен знать:

1. Особенности гемопоэза у новорожденных.
2. Определение анемии.
3. Этиологические факторы, приводящие к развитию анемического синдрома.
4. Патогенез анемического синдрома.
5. Классификацию анемий у детей периода новорожденности.
6. Клинику острого анемического синдрома, постгеморрагического шока.
7. Алгоритм диагностики острого анемического синдрома.
8. Программу терапии анемического синдрома.
9. Профилактику острого анемического синдрома.

Студент должен овладеть навыками:

1. Интерпретировать характер течения беременности и родов, оценить тяжесть состояния ребенка при рождении и в последующие дни жизни.
2. Определить степень нарушения жизненно важных функций у ребенка, выделить ведущие (угрожающие жизни) синдромы.
3. Оценить результаты лабораторных исследований.

4. Выписать и рассчитать дозы медикаментов для лечения анемии.
5. Назначить и оказать лечебные мероприятия с целью выведения ребенка из постгеморрагического шока.

Студент должен у м е т ь :

1. Собрать и проанализировать анамнестические данные течения беременности и родов в плане риска развития анемического синдрома.
2. Провести осмотр и объективное обследование новорожденного ребенка.
3. Выявить ранние клинические симптомы заболевания.
4. Назначить обследование, интерпретировать объективные и лабораторные данные обследования.
5. Выбрать режим выхаживания, вскармливания и тактику лечения пациента.

6. Требования к исходному уровню знаний

Для полного усвоения темы студенту нужно повторить из:

- биологической химии – биохимию гемоглобинового биосинтеза;
- патологической физиологии – различные виды нарушений гемопоэза;
- пропедевтики детских болезней – особенности гемопоэза у детей, методы общеклинического обследования новорожденных детей;
- акушерства и гинекологии – причины и клинику фето-плацентарных и фето-фетальных трансфузий;
- реаниматологии и анестезиологии – клинику и программу диагностики гиповолемического шока;
- фармакологии – фармакокинетику и фармакодинамику препаратов железа, витамина Е, эритропоэтина.

7. Контрольные вопросы из смежных дисциплин

1. Укажите основные особенности эритропоэза на разных этапах внутриутробного развития и гемограммы у новорожденных детей.
2. Дайте характеристику гиповолемического шока.

8. Контрольные вопросы по теме занятия

1. Перечислите основные особенности гемопоэза у новорожденных детей.
2. Дайте определение анемии.
3. Охарактеризуйте факторы, способствующие развитию анемического синдрома у младенцев периода новорожденности.
4. Укажите клинические проявления острого анемического синдрома (постгеморрагического шока) у новорожденного ребенка.

5. Назовите принципы лабораторной диагностики анемического синдрома.
6. Назначьте лечение новорожденному ребенку с анемическим синдромом.
7. Перечислите основные направления профилактики анемического синдрома у новорожденных младенцев.

9. Учебный материал (содержание занятия)

ФИЗИОЛОГИЯ ЭРИТРОПОЭЗА ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Система крови включает в себя органы кроветворения и кроверазрушения (красный костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы), клетки периферической крови, а также регуляторные факторы (нейрогуморальные и физико-химические). Объем циркулирующей крови у новорожденного составляет 80(85) – 90 мл/кг.

Становление системы кроветворения в онтогенезе

В процессе онтогенеза различают эмбриональный гемопоэз, который приводит к формированию крови как ткани, и постэмбриональный гемопоэз, который представляет собой процесс физиологической регенерации крови. Первые очаги кроветворения в виде так называемых кроветворных островков появляются в желточном мешке в 2–4 нед внутриутробного развития (ангиобластическая (мезодермальная) стадия). С 5 нед эмбриогенеза начинается кроветворение в печени, которое интенсивно продолжается до 5 месяца гестации, затем постепенно прекращается. Кроветворение в селезенке начинается с конца 12 нед внутриутробного развития и достигает максимума к 5 месяцу онтогенеза (печеночно-селезеночная – нормобластическая стадия). С 16–20-й нед возникает дифференцированное костно-мозговое кроветворение, появляются гемопоэтические очаги сначала в костном мозге, затем в лимфоузлах. С 9–10 нед гестации начинается кроветворение в тимусе. После рождения у здорового ребенка кроветворение происходит в костном мозге (эритропоэз, грануло- и мегакариопоэз), селезенке, лимфоузлах и других лимфоидных образованиях (лимфопоэз). Однако, при патологических состояниях, легко наступает возврат к эмбриональному кроветворению (в печени и селезенке).

Примитивный гемоглобин HbP (9–12-я нед гестации) в мегалобластах сменяется фетальным гемоглобином HbF. К окончанию внутриутробного периода HbF составляет 60–70%, а гемоглобин взрослого человека HbA – 30–40% всего гемоглобина эритроцитов.

Главным регулятором эритропоэза на всех стадиях эмбрионального и фетального развития является эритропоэтин (ЭПО). Продукция ЭПО контролируется состоянием оксигенации тканей. Эмбрион и плод способны компенсировать гипоксемию посредством повышенной выработки ЭПО. Материнский ЭПО через плаценту не проникает. Главным местом фетального синтеза ЭПО являются гепатоциты. Переход синтеза ЭПО от печени к почкам начинается постепенно в конце гестации и полностью завершается примерно к 40-м суткам после рождения. У новорожденных концентрация ЭПО значительно варьирует и зависит от насыщения кислородом артериальной крови в легких.

Особенности гемопоза у новорожденных

1. В первые часы и сутки жизни содержание гемоглобина (Hb), эритроцитов (Эр), гематокрита (Ht) увеличивается на 10–20%.

2. Для эритроцитов новорожденного характерны физиологический макроцитоз (MCV 106–110 fl), высокий уровень эритроцитов, содержащих HbF (70%) с укороченной продолжительностью жизни (у доношенных 70–80 дней, у недоношенных – 35–40 суток), сниженные осмотическая стойкость, способность мембраны к деформации и проницаемость для ионов калия. Причинами данных особенностей являются плацентарная трансфузия (рост вышеперечисленных показателей прямо пропорционален ее объему), некоторое сгущение крови из-за перехода ее жидкой части в интерстиций, активация эритропоэза.

3. В последующие сутки жизни содержание Эр, уровни Hb, Ht в ОАК снижаются (табл. 1). В динамике неонатального периода происходят изменения в объеме эритроцитов: количество микроцитов увеличивается, а макроцитов – уменьшается.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА [8, 16]

Возраст	Hb, г/л	Эр, ×10 ¹² /л	Ht	MCV, фл	МСНС, г/л	Ретикулоциты, %
1 сутки	193±22	5,1±0,7	61±7,4	119±9,4	31,6±1,9	3,2±1,4
5 суток	176±11	4,97±0,4	57±7,3	114±8,9	30,9±2,3	1,2±0,2
1 неделя	173±23	4,8±0,8	54±8,3	112±19,0	32,1±2,9	0,5±0,3
4 недели	127±16	3,6±0,4	36±4,8	101±8,1	34,9±1,8	0,9±0,8
8 недель	111±11	3,4±0,5	33±3,7	100±13	33,7±2,6	1,5±0,7
12 недель	113±9	3,7±0,3	44±3,3	88±7,9	34,8±2,2	0,7±0,3

4. Фетальный гемоглобин является основным видом гемоглобина в раннем неонатальном периоде, состоит из 4 полипептидных цепей (2 α и 2 γ) и отличается от гемоглобина взрослого человека не только составом аминокислот, но и физико-химическими свойствами, в том числе большим сродством к кислороду. Глобин (белковая часть) гемоглобина взрослого типа содержит 4 полипептидных цепи 2 α и 2 β – гемоглобин A1, около 5% представлено гемоглобином A2 – 2 α и 2 δ . Рисунок 1 отражает динамику синтеза цепей глобина в пре- и постнатальном периодах.

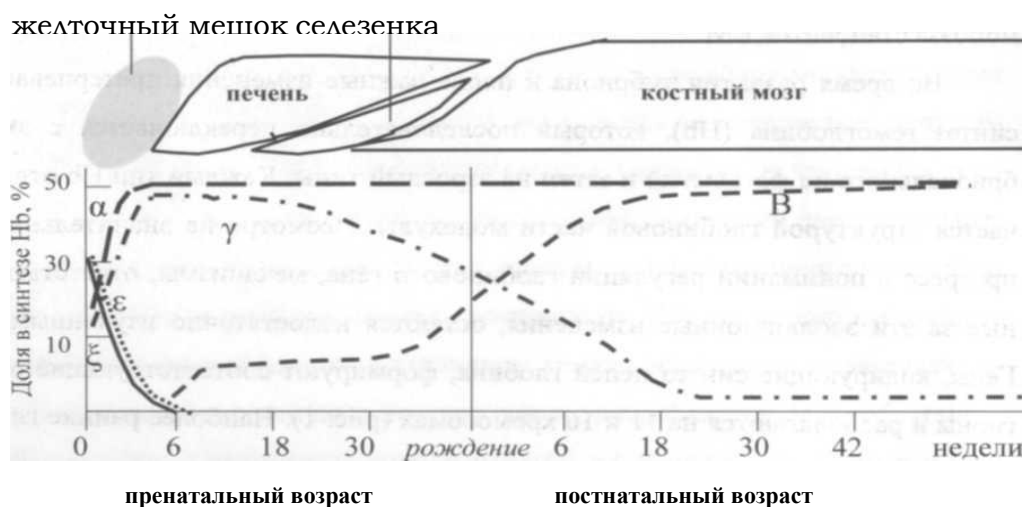


Рис. 1 Синтез цепей глобина в пре- и постнатальный периоды [Speer Ch.P., GahrM., 2001].

5. На 3–4 сутки жизни наблюдается пик адаптивных изменений гемопоэза, т.н. «смена пластов кроветворения», пик адаптивных изменений гемостаза, играющих существенную роль в выраженном уменьшении средней продолжительности жизни эритроцитов, повышении их гемолиза.

6. Разрушение около 85% старых эритроцитов происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы – РЭС (селезенка, печень, костный мозг) – внутриклеточный гемолиз. Небольшая часть (15%) старых эритроцитов разрушается в кровеносном русле – внутрисосудистый гемолиз. При этом гемоглобин связывается с плазменными белками – гаптоглобином и альбумином. Созданные комплексные соединения гемоглобин-гаптоглобин удаляются из сосудистого русла клетками РЭС.

7. Во внеутробной жизни скорость эритропоэза регулируется уровнем ЭПО по принципу обратной связи: сниженный объем эритроцитарной массы в организме приводит к повышенной продукции ЭПО и стимуляции

эритропоэза, что вызывает увеличение объема эритроцитарной массы и, как результат снижение уровня ЭПО.

8. Внутриутробная гипоксия, которую испытывает плод до родов, стимулирует эритропоэз, что приводит к постнатальному его угнетению и снижению чувствительности тканей ребенка к эритропоэтину, в связи с чем, у ребенка, перенесшего хроническую внутриутробную гипоксию плода, после рождения вслед за полицитемией может развиваться анемия.

9. У новорожденных при воздействии неблагоприятных факторов легко возобновляется экстрамедуллярный гемопоэз. При тяжелых инфекциях у новорожденных может резко нарушаться дифференцировка гемопоэтических клеток с поступлением в кровь «бластных» элементов.

10. В крови пуповины количество стволовых клеток в 50 раз больше, чем у взрослых.

11. Гематологический статус новорожденного ребенка зависит от состояния матери во время беременности, фоновых заболеваний матери, характера питания беременной (табл. 2).

Таблица 2

МАТЕРИНСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ПАТОЛОГИЕЙ КРАСНОЙ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Факторы	Мать	Гематологические нарушения у ребенка
Инфекция	Цитомегаловирус Токсоплазмоз Сифилис Простой герпес Коксаки В-инфекция Краснуха Парвовирусная инфекция	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, желтуха Анемия гипопластическая, водянка плода
Заболевания	Системная красная волчанка Аутоиммунная гемолитическая анемия Злокачественная меланома Эклампсия	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, LE-фактор Гемолитическая анемия, тромбоцитопения Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, меланома Тромбоцитопения, ДВС, вторичная анемия
Сенсибилизация к АГ ребенка	Эритроциты	Гемолитическая анемия
Лекарства, токсические вещества	Тиазиды Пенициллин Метиленовый синий при интраамниотическом введении	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения Кумбс-положительная гемолитическая анемия Гемолитическая анемия

	Сульфаниламиды, нитрофураны, препараты против моли	Анемия у детей с дефицитом Г-6-ФД эритроцитов
--	--	--

Трактовка основных показателей красной крови у новорожденных

Учитывая, что в настоящее время в клинических лабораториях подсчет красных клеток крови ведется, в основном, на зарубежном оборудовании и результат печатается на английском языке, приводим перевод некоторых аббревиатур.

1. **RBC** – (Red Blood Cells) – количество эритроцитов. Измеряется в $\times 10^{12}/л$.
2. **HGB** – уровень гемоглобина. Измеряется в г/л.
3. **HCT** – гематокрит.
4. **MCV** – (Mean Corpuscular Volume) – средний объем эритроцитов. Измеряется в фемтолитрах ($fl = 10^{-15}$ л).
5. **MCH** – (Mean Corpuscular Hemoglobin) – средний уровень гемоглобина в эритроците. Измеряется в пикограммах ($пг = \text{уровень Hb в 1 литре} : \text{число эритроцитов в литре}$).
6. **MCHC** – (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах. Измеряется в г/л ($MCHC = \text{Hb г/л} : \text{Ht}$).
7. **RDW** – (Red Blood Cell Distribution Width) – показатель распределения эритроцитов по объему, показатель степени анизоцитоза. Измеряется в %. $RDW = \text{стандартное отклонение среднего объема} : \text{средний объем эритроцитов у больного} \times 100$.

Нормативные показатели красной крови у детей в динамике неонатального периода приведены в табл. 1.

Физиологическая анемия новорожденных

У новорожденных детей происходит естественная адаптация эритропоэза к внеутробной жизни. На протяжении нескольких дней показатели красной крови сохраняются такими же, как и при рождении ребенка. У доношенных новорожденных улучшение оксигенации после рождения приводит к снижению продукции фетальных эритроцитов, постепенно синтез HbF переключается на гемоглобин взрослого. В связи с этим содержание гемоглобина на протяжении первых 2–3 месяцев жизни постепенно уменьшается до 110–100 г/л, эритроцитов – до $3,5\text{--}4,0 \times 10^{12}/л$,

остаётся стабильным несколько недель и затем медленно повышается к 4–6-му месяцу жизни.

У недоношенных новорожденных адаптивные механизмы к внеутробной жизни менее совершенны. У них отмечается более выраженное снижение содержания Hb и эритроцитов (Hb – 70–80 г/л, эритроциты – $2,5–3,0 \times 10^{12}/л$). Максимальное снижение наступает к 1,5–2,5 месяцам. Минимальный уровень варьирует в зависимости от степени недоношенности. Зависимость концентрации гемоглобина в крови от массы тела при рождении, а также постнатального возраста недоношенных представлена в табл. 3.

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА В КРОВИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ И ВОЗРАСТА [3, 8, 16]

Масса тела при рождении, г	Возраст				
	2 нед	4 нед	6 нед	8 нед	10 нед
800–1000	160 (141-187) г/л	100 (68-132) г/л	87 (70-102) г/л	80 (71-98) г/л	80 (69-102) г/л
1001–1200	164 (141-187) г/л	128 (78-153) г/л	105 (72-123) г/л	91 (78-104) г/л	85 (80-100) г/л
1201–1400	162 (136-188) г/л	134 (88-162) г/л	109 (85-133) г/л	99 (80-118) г/л	98 (84-113) г/л
1401–1500	156 (134-178) г/л	117 (97-137) г/л	105 (91-119) г/л	98 (84-120) г/л	99 (84-114) г/л
1501–2000	156 (135-177) г/л	110 (96-140) г/л	96 (88-115) г/л	98 (84-121) г/л	101 (86-118) г/л

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Анемия – патологическое состояние, сопровождающееся снижением содержания эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови. Термин «анемия» без расшифровки не определяет конкретного заболевания, является констатацией группы признаков. У новорожденных на 1–2 неделе жизни критериями анемии (в капиллярной крови) принято считать уровень гемоглобина ниже 140 г/л, эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}/л$, гематокрита менее 0,38; на 3 неделе жизни – гемоглобин менее 120 г/л, эритроциты менее $4,0 \times 10^{12}/л$, Ht менее 0,30.

По ведущему механизму развития анемии у новорожденных могут быть следствием:

- кровопотери (постгеморрагические);
- повышенного разрушения эритроцитов (гемолитические);
- нарушения продукции эритроцитов и/или гемоглобина (гипо- и апластические и дефицитные).

В клинической практике врача-неонатолога удобна рабочая классификация анемического синдрома в зависимости от времени возникновения последнего. Различают анемии: при рождении, анемии раннего неонатального периода (первые 6 суток), анемии позднего неонатального периода (с 7-го по 28-й день жизни).

Основные причины анемического синдрома у новорожденных:

1. Анемии при рождении обусловлены кровопотерей или внутриутробным гемолизом. До 10% всех неонатальных анемий составляет кровопотеря.

А. Кровопотеря: пренатальная (трансплацентарная, интраплацентарная и ретроплацентарная) и интранатальная.

Б. Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН).

В. Угнетение эритропоэза внутриутробно.

2. Анемии раннего неонатального периода (первые 6 суток жизни).

А. Кровотечения.

Б. ГБН.

В. Наследственные гемолитические анемии.

3. Анемии позднего неонатального периода (с 7-го по 28-й день).

А. Наследственные гемолитические анемии:

- связанные с нарушением мембраны эритроцитов;
- связанные с дефицитом ферментов эритроцитов;
- связанные с нарушением синтеза гемоглобина.

Б. Приобретенные гемолитические анемии: при цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозе, краснухе, вирусах Коксаки В, сифилисе, возможен медикаментозный и токсический гемолиз.

В. Гипо- или апластические анемии.

ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Код по МКБ X пересмотра

P51 Кровотечение из пуповины у новорожденного

P52 Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного

Р61.3 Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода

D62 Острая постгеморрагическая анемия

Клиническая классификация постгеморрагических анемий

По времени возникновения:

- антенатальные;
- интранатальные;
- постнатальные.

По течению анемии могут быть:

- острые;
- хронические.

При постановке диагноза учитывается этиология и течение анемии.

Пример формулировки диагноза:

Острая постгеморрагическая анемия вследствие фето-фетальной трансфузии.

Эпидемиология. Частота постгеморрагических анемий в антенатальном периоде – 1 на 1000 живорожденных детей. Фето-фетальные трансфузии встречаются в 5–30% случаев многоплодной беременности. Частота анемий в результате преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты составляет 5 на 1000 новорожденных.

Этиология. Причинами антенатальных и интранатальных кровопотерь являются следующие виды трансфузий:

1. Фетальные:

- Фето-материнские трансфузии:
 - спонтанные;
 - вследствие амниоцентеза;
 - при акушерских пособиях (наружного поворота плода на голову или на ножку);
- фето-фетальные трансфузии (у монозиготных близнецов при наличии сосудистых анастомозов в плаценте);
- фето-плацентарные (вследствие снижения оттока крови от плаценты к плоду при достаточном притоке крови к плаценте).

2. Плацентарные:

- при предлежании или ранней отслойке плаценты;
- при гемангиоме плаценты;
- оперативных повреждениях (разрез плаценты при операции кесарево сечение (КС));
- при мультидольчатости плаценты;

– вследствие хориоангиомы.

3. Пуповинные:

– при разрывах короткой или нормальной пуповины;

– вследствие гемангиомы пуповины;

– при аберрантных сосудах пуповины.

Причины неонатальных кровопотерь:

- травматические акушерские вмешательства (кефалогематома и подапневротическая гематома, кровотечение из глубоких ссадин после наложения щипцов, разрывы печени и селезенки);

- высокое и длительное положение плода над матерью при его извлечении путем операции кесарева сечения;

- кровотечение из остатка пуповины (слабо наложенная лигатура, прорезывание сосудов пуповины скобкой Роговина);

- внутричерепные кровоизлияния;

- повторные взятия крови для исследований;

- геморрагический синдром независимо от причин возникновения.

Причины хронической постгеморрагической анемии:

- фето-материнские трансфузии;

- послеродовые геморрагии (особенно рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения);

- повторные взятия крови для исследований. У ребенка в крайне тяжелом состоянии при лабораторном мониторинге КОС, биохимических параметров за сутки объем изъятной крови может составлять 2–8% ОЦК (5 % потери крови ведет к развитию анемического синдрома).

В норме в плаценте содержится 75–150 мл крови (в среднем около 100 мл). Доказано, что если пуповину перевязать через 1 мин после рождения, то 50–70% плацентарной крови попадет в кровоток ребенка, т.к. пупочные артерии спадаются гораздо раньше, чем пупочная вена. Если же после операции КС ребенка держать на 30 см выше уровня плаценты в течение 30 сек, то у 10% младенцев развивается анемия из-за фето-плацентарной или фето-материнской трансфузии.

Патогенез. Ведущую роль в патогенезе острой кровопотери играет остро развившееся уменьшение объема циркулирующей крови. Снижение количества эритроцитов ведет к острой гемической гипоксии – появлению

одышки, тахикардии. Развитие коллапса, падение АД и ЦВД вызвано, в основном, потерей плазмы. Гемическая гипоксия стимулирует выработку эритропоэтина, вследствие чего наблюдается повышенная пролиферация эритропоэтинчувствительных клеток с последующим выбросом ретикулоцитов.

Клиника. Клинические проявления *острого анемического синдрома* в значительной степени определяются количеством потерянной крови (процент потери ОЦК) и скоростью ее истечения. Характерны бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, тахипноэ, приглушенность сердечных тонов, нежный систолический шум, мышечная гипотония, слабый крик, вялость, «страдальческое» выражение лица, стонущее дыхание, приступы апноэ. Клиническая картина не всегда соответствует тяжести анемии. Признаки гиповолемии могут быть при нормальной окраске кожных покровов и лишь через несколько часов или даже 2–3 дня может появиться бледность. *Бледность при анемии не исчезает на фоне оксигенотерапии.* Лабораторные показатели также могут не коррелировать с количеством потерянной крови, т.к. при острой кровопотере уменьшается объем сосудистого русла. Гемодилюция за счет проникновения в кровотоки тканевой жидкости продолжается 2–3 суток после кровотечения. Содержание тромбоцитов может быть снижено в связи с их большим потреблением для остановки кровотечения.

Плод более устойчив к кровопотере, чем новорожденный. У новорожденного *шок* может развиваться при кровопотере от 10–15% ОЦК, с другой стороны, потеря даже 25% ОЦК не всегда приводит к шоку. *Клиника постгеморрагического шока* может развиваться через 6–12 и даже 24 и более часов после кровотечения. Проявляется тахикардией (более 160 ударов в минуту), олигурией или анурией, уровнем ЦВД (норма 4–8 см вод. ст.) менее 4 см вод. ст. вплоть до отрицательных величин, падением АД (у доношенных систолическое давление ниже 50 мм рт. ст., у недоношенных – менее 45 мм рт. ст., у крайне незрелых – менее 35–40 мм рт. ст.). Признаками падения АД кроме олиго- и анурии являются также отсутствие прощупываемого пульса на лучевой и кубитальных артериях, нарушение сознания (летаргия или кома). Если анемия вызвана кровоизлиянием в органы брюшной полости, клиническая картина может быть двухэтапной: умеренно выраженные признаки анемии сменяются на 3–5 день клиникой постгеморрагического

шока и кишечной непроходимости, либо надпочечниковой недостаточности (вследствие резкого нарастания гематомы).

Постгеморрагические анемии – практически единственно возможная причина для развития железодефицитной анемии в периоде новорожденности.

При *хронической постгеморрагической анемии* также выявляются бледность кожи и слизистых оболочек, умеренная тахикардия, одышка, вялость, пастозность тканей или отеки. Характерны увеличение печени и селезенки (за счет экстрамедуллярных очагов кроветворения и отеков). В тяжелых случаях присоединяется сердечная недостаточность (табл. 4).

Таблица 4

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Симптомы	Острая постгеморрагическая анемия	Хроническая постгеморрагическая анемия
Бледность кожи и слизистых оболочек	Появление через несколько часов после родов или на 2–3 день, отсутствие динамики на фоне оксигенотерапии; ребенок не адаптирован к анемии (гипервозбудимость)	Сразу после рождения, отсутствует динамика на фоне оксигенотерапии, ребенок адаптирован к анемии
Отечный синдром	Отсутствует	Возможен
Желтуха	Отсутствует	Отсутствует
Гепато-спленомегалия	Отсутствует	Отмечается
Постгеморрагический шок	Отмечается	Возможен при нарастании гематомы, разрыве органа при кровоизлиянии в надпочечники, печень, селезенку
ОЦК	Снижен	Норма
ЦВД	Снижено	Норма или повышено
Тахикардия	Выраженная, слабый пульс	Умеренная или отсутствует
АД	Низкое	Норма или повышено
Систолический шум на верхушке сердца	Отчетливый	Отсутствует или нежный
Одышка	Отчетливая	Умеренная
Потребность в дополнительном кислороде	Отсутствует	Возможна

Диагноз постгеморрагической анемии базируется на:

1. выявлении возможных причин;
2. клинических проявлениях;
3. лабораторных данных.

Всем детям показано проведение общего анализа крови при рождении. Новорожденным из группы риска по анемии в первые сутки контроль ОАК проводится не менее 2-х раз.

По показаниям назначается УЗИ головного мозга и внутренних органов.

Диагноз *фето-материнской трансфузии* основывается на обнаружении в кровотоке матери эритроцитов плода и повышенного уровня фетального гемоглобина с помощью теста Клейнхауэра–Бетке, основанного на феномене щелочной резистентности фетального гемоглобина, и метода иммунофлюоресцентного анализа на «F-клетки» (клетки, содержащие HbF).

Если 1‰ эритроцитов в материнской крови фетальные, кровопотеря у плода составляет 5–10 мл (максимально допустима у доношенных новорожденных).

Фето-фетальная трансфузия диагностируется в родах, когда масса близнеца-донора меньше, чем реципиента, разница в концентрации гемоглобина у них превышает 50 г/л, донор имеет клинико-лабораторные признаки анемии, а реципиент – полицитемии. Основными пренатальными критериями синдрома хронических трансфузий от близнеца к близнецу являются наличие кардиомегалии у одного или обоих плодов, дискордантная продукция амниотической жидкости, разница в росте плодов более чем 20% при ультразвуковом исследовании.

Обнаружение в ОАК микроцитов и гипохромных эритроцитов свидетельствует о хронической кровопотере, а нормоцитов или нормохромных эритроцитов – острой (табл. 5).

Таблица 5

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Показатель	Острая постгеморрагическая анемия	Хроническая постгеморрагическая анемия
Количество Eг	В первые часы относительно нормальное, затем через 1–3 дня снижено	Снижено сразу после кровопотери (после рождения)
Содержание Hb	В первые часы после кровотечения относительно нормальное, затем через 1–3 дня снижено	Снижено сразу после кровопотери (после рождения)
Цветовой показатель	Норма	Снижен
Ht	Относительная норма	Снижен

Ретикулоцитоз	Через 4–5 дней после кровопотери	Умеренный сразу после кровопотери (после рождения)
Макроцитоз	Характерен	Не характерен
Микроцитоз	Через 1–2 мес	Характерен
Анизоцитоз	Не характерен	Характерен
Пойкилоцитоз	Не характерен	Характерен
Лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом формулы влево	Отмечается в первые часы после кровопотери	Нет
Лейкопения с относительным лимфоцитозом	Не характерна	Характерна
Тромбоцитоз	Отмечается в первые часы после кровопотери	Не отмечается
Уровень железа	Не снижен, возможен латентный дефицит железа	Снижен
Общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки	Не изменены	Повышены
Коэффициент насыщения трансферрина	Не изменен	Снижен
Билирубин	Не изменен	Не изменен

Дифференциальный диагноз проводится с ГБН (резус или групповая несовместимость крови матери и ребенка, эритробластоз, положительная проба Кумбса, прогрессирующая анемия после рождения), анемией при сепсисе и ВУИ (симптомокомплекс основного заболевания), гипо-, апластической анемией (появляется позднее, отсутствуют признаки регенерации – ретикулоциты, нормобласты), асфиксией (при подаче кислорода – кожа пациента розовеет).

Хронические постгеморрагические анемии необходимо дифференцировать с анемиями другой этиологии, заболеваниями сердечно-сосудистой и нервной систем.

Лечение

1. *Остановка кровотечения* (способ зависит от локализации).
2. *Температурная поддержка* (кувезное выхаживание, дополнительный обогрев).
3. *Оксигенотерапия* для коррекции гипоксии (способ подачи кислорода зависит от тяжести анемии).
4. *Вскармливание* (вид и способ зависит от тяжести состояния ребенка).

5. *Восполнение ОЦК.* Если у ребенка имеются признаки шока, и нет возможности немедленно перелить эритроцитарную массу – начинают инфузионную терапию растворами кристаллоидов (физиологический раствор, 5% раствор глюкозы) и коллоидов (5% альбумин, СЗП). Инфузионная терапия проводится под контролем показателей ЦВД, АД, КОС, электролитов, диуреза, температуры тела. Стартовая терапия: 15 мл/кг в течение 10–20 минут, затем при улучшении вышеуказанных показателей скорость инфузии снижается до 10–15 мл/час. Пределом гемодилюции в первые сутки считают Ht 0,35 и Эр не менее $3,5 \times 10^{12}/л$. При этих показателях необходимо переливать эритроцитную массу.

6. *Трансфузии эритроцитарной массы.* Показания (Европейское общество трансфузиологов, 1992 г.):

- Hb менее 130 (140) г/л при рождении;
- Hb менее 100 г/л (со 2-х суток жизни) с симптомами анемии;
- потеря 5–10% ОЦК;
- Hb менее 130 (140) г/л у детей с тяжелой респираторной патологией, высокой кислородозависимостью, декомпенсированным метаболическим ацидозом.

Формулы расчета необходимого объема эритроцитарной массы в целях проведения заместительной терапии:

➤ По Hb

$$\frac{(\text{Hb желаемый} - \text{Hb больного}) \times \text{ОЦК} (85-90 \text{ мл} \times \text{массу тела ребенка, кг})}{200}$$

Hb желаемый – 150–140 г/л.

➤ По Ht

$$\frac{(\text{Ht желаемый} - \text{Ht больного}) \times \text{ОЦК} (85-90 \text{ мл} \times \text{массу тела ребенка, кг})}{\text{Ht эр.массы} (65-70\%)}$$

Ht эр.массы (65–70%)

Показатель Ht в %. Ht желаемый в первые сутки жизни – 65 %, в последующие дни жизни – 40 %.

Наиболее значимым лабораторным показателем, определяющим необходимость гемотрансфузии, является гематокрит и в меньшей степени уровень гемоглобина и число эритроцитов, т.к., во-первых, показатель гематокрита максимально коррелирует с объемом циркулирующих эритроцитов, во-вторых, у большинства новорожденных сниженный объем

циркулирующих эритроцитов часто сочетается с нормальным показателем гемоглобина.

Скорость гемотрансфузии определяется индивидуально с учетом клинического состояния пациента, его массы, целей трансфузии. Скорость трансфузии максимально составляет 10–15 мл/кг за 4–6 часов. При анемии с сократительной сердечной недостаточностью гемотрансфузии проводят в объеме 5 мл/кг в течение 2–4 часов. Важно тщательное мониторирование состояния больного.

Для трансфузии используют эритроцитарную массу давностью не более 3 дней консервации.

В случае угрозы реализации групповой или резус несовместимости между кровью матери и ребенка, гемотрансфузию осуществлять с учетом правил подбора компонентов крови, как для операции общего заменного переливания крови (Инструкция «Переливание донорской крови и ее компонентов» № 118 – 1103).

Во избежание осложнений (острая сердечная недостаточность, цитратная интоксикация, синдром гомологичной крови) общий объем гемотрансфузий не должен превышать 60% ОЦК. Остальной объем восполняют 5% раствором альбумина, СЗП. Контроль эффективности терапии:

- клинический: нормализация окраски кожи и слизистых, нормализация температуры, повышение систолического АД до 60 мм рт ст, восстановление диуреза;
- лабораторный: Нв 120–140 г/л, Нт 0,45–0,5, ЦВД 4–8 см вод. ст. (0,392–0,784 кПа), ОЦК выше 70–75 мл/кг.

7. *Кардиотоническая терапия* (допамин, допмин, добутамин, добутрекс в стартовой дозе 5–10–15–20 мкг/кг/мин) показана, если после стабилизации ОЦК и ЦВД сохраняются артериальная гипотензия и олигурия (диурез менее 1 мл/кг/час).

8. При любой кровоточивости показано *введение витамина К* в дозе 1–2 мг/кг, при массивной кровоточивости K_1 – 1–10 мг.

9. В *восстановительном периоде* (с 2-х недельного возраста) назначают витамины В₂, В₆, В₁₂, С, Р, А в дозах, вдвое превышающих физиологические потребности, и препараты железа (предпочтительнее

трехвалентного) в дозе 6–7 мг/кг/сут по утилизируемому железу внутрь в 2–3 приема в течение 4–6 нед.

Прогноз при постгеморрагических анемиях в целом благоприятный. Прогноз неблагоприятный при кровопотере с дефицитом ОЦК 50%.

Направления **профилактики** постгеморрагических анемий:

- исключение подъема новорожденного ребенка при рождении выше уровня плаценты при непережатой пуповине;
- предупреждение гипоксии и травматичности родов (обширной кефалогематомы, ВЧК, разрыва внутренних органов);
- корректность первичной обработки пуповины;
- профилактика и раннее лечение геморрагической болезни новорожденных и другой патологии системы гемостаза;
- взвешенный подход к рутинным аналитическим заборам крови для мониторинга биохимических показателей, КОС и т.д. с целью предотвращения ятрогенных потерь.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Код по МКБ X пересмотра

D55 Анемия вследствие ферментных нарушений

D56 Талассемия

D57 Серповидно-клеточная анемия

D58 Наследственные гемолитические анемии

D59 Приобретенные гемолитические анемии

P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Фундаментальной характеристикой любой гемолитической анемии (ГА) является снижение продолжительности жизни эритроцитов. классическими проявлениями ГА являются повышение содержания продуктов метаболизма гемоглобина (неконъюгированного билирубина в крови, уробилиногена в моче, стеркобилина в кале и моче), гиперрегенераторная анемия с усилением эритропоэза в костном мозге (ретикулоцитозом), гемоглобинурией при остром гемолизе, осложнением в виде гемосидероза при хроническом гемолизе.

Этиология. ГА часто отмечают у детей периода новорожденности. ГА может быть вызвана различными факторами, внутренними и наружными по

отношению к эритроцитам. Гемолиз может быть обусловлен тремя основными группами причин: изоиммунизацией, врождёнными дефектами эритроцитов и приобретёнными дефектами эритроцитов.

Изоиммунные ГА анемии. АГ эритроцитов ABO, MN, Rh, Kell, Duffy и Vel систем развиваются рано во внутриутробном периоде. Они появляются на 5–7-й нед гестации и остаются постоянными во все оставшееся время внутриутробного развития.

- Rh и ABO изоиммунизация. Изоиммунизация, вызванная несовместимостью по Rh или ABO системам, бывает наиболее частой причиной ГБН в периоде новорождённости. ABO-несовместимость – спектр гемолитических заболеваний у новорождённых в диапазоне от небольшого гемолиза и мало выраженных признаков сенсibilизации эритроцитов до тяжёлой ГБН, при которой сенсibilизация эритроцитов резко выражена.

- Другие изоиммунные анемии. Плоды с анемией, вызванной анти-Kell АТ, имеют более низкое количество ретикулоцитов и содержание общего билирубина, чем сравнимые плоды с анемией, вызванной анти-D АТ.

Другие причины ГА. Врождённые дефекты эритроцитов включают ферментативные дефекты, дефекты мембраны и дефекты синтеза Hb.

- Ферментативные дефекты (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), недостаточность пируваткиназы, недостаточность гексокиназы и недостаточность глюкозофосфат изомеразы) могут проявляться ГА в первые недели жизни.

- Дефекты мембраны (наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз и другая наследственная патология цитоскелета эритроцитов) также могут вызывать гемолиз у детей периода новорождённости.

Некоторые ЛС, принимаемые матерью во время беременности и при кормлении грудью, могут приводить к гемолизу у новорождённого. Приём лактирующей матерью вальпроевой кислоты описан как причина гемолиза. Воздействие ряда окислительных агентов на мать может индуцировать гемолиз у их плодов и новорождённых с недостаточностью Г-6-ФД (приём сульфаниламидов, нитрофуранов, использование в быту нафталина и хны).

У новорождённых с бактериальным или вирусно-бактериальным сепсисом может развиваться микроангиопатическая (механическая) ГА. Сепсис, вызванный стрептококками группы В и E. coli, часто сопровождается

гемолизом, ДВС-синдромом и геморрагиями. Врождённые вирусные инфекции, вызванные ЦМВ, вирусами краснухи и простого герпеса, врождённый токсоплазмоз и ранний врождённый сифилис могут быть причиной ГА. У новорождённых, матери которых получали зидовудин по поводу ВИЧ-инфекции во время беременности, ГА анемия может развиваться в качестве побочного эффекта препарата.

К другим редким причинам ГА относят такие метаболические заболевания, как галактоземию, лизосомальные болезни накопления и отдельные нарушения обмена аминокислот.

Пролонгированный метаболический ацидоз, трансфузионные реакции, тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (TAR-синдром) и остеопетроз могут проявляться у новорождённых ГА (см приложение). Макроангиопатическая и микроангиопатическая гемолитическая анемия возможны при тяжёлой коарктации аорты, артериовенозных шунтах, сосудистых тромбозах и кавернозных гемангиомах.

Патогенез. В основе любой ГА лежит снижение продолжительности жизни эритроцитов, что обусловлено снижением внутриклеточной ферментативной активности и АТФ, внутриклеточного карнитина, повышением механической хрупкости эритроцитов, высокой чувствительностью к перекисному окислению. Кроме того, эритроциты новорожденного более «ригидны» и поэтому быстрее разрушаются в селезенке. Гемолиз увеличивается при ацидозе и гипоксии. Имеет значение дефицит витамина E.

В зависимости от места гемолиза выделяют внутриклеточный и внутрисосудистый гемолиз. При *внутриклеточном гемолизе* разрушение эритроцитов происходит в клетках РЭС. При патологическом гемолизе резко увеличивается количество неконъюгированного билирубина в крови, т.к. билирубин является продуктом катаболизма гема. В данном случае развитие ГА сопровождается четким нарушением обмена билирубина с развитием у новорожденного ребенка желтушного синдрома. При *внутрисосудистом гемолизе* разрушение эритроцитов происходит в кровеносном русле. При выраженной интенсивности гемолиза расход гаптоглобулина больше способности его синтеза печенью, поэтому уровень гаптоглобулина в сыворотке снижается. Если количество свободного гемоглобина превышает

резервную гемоглобинсвязывающую способность гаптоглобина, то присоединяется гемоглобинурия, что придает моче цвет «пива». Гемолиз в периоде новорожденности чаще носит внутриклеточный характер.

Клиническая картина ГА у новорожденных зависит от локализации гемолиза эритроцитов. Анемии с внутриклеточным гемолизом характеризуются:

- выраженной иктеричностью кожи и склер;
- гепатоспленомегалией;
- значительным повышением уровня билирубина с преобладанием непрямой фракции.

Для анемии с внутрисосудистым гемолизом характерны:

- умеренная иктеричность кожи и склер;
- отсутствие спленомегалии;
- часто лихорадка;
- значительное повышение уровня билирубина с преобладанием непрямой фракции, низким уровнем гаптоглобина;
- увеличение концентрации свободного Нв в плазме до появления коричневого оттенка сыворотки крови из-за образования метгемоглобина;
- гемоглобинурия, приводящая к почечной недостаточности (обструкция почечных канальцев детритом) и ДВС-синдрому.

Диагноз гемолитической анемии базируется на:

1. Анамнестических данных (наличие наследственных форм ГА у членов семьи; наличие иммунологического конфликта в системе мать-плод-новорожденный; наличие патологических по отношению к эритроцитам ребенка факторов бактериального или химического происхождения).

2. Клинических проявлениях, характеризующих внутриклеточный или внутрисосудистый гемолиз, а также патогномичной симптоматики для каждой из наследственных или приобретенных ГА.

3. Лабораторных данных:

- ОАК – снижение уровня Нв и числа Эр, нормохромия эритроцитов, повышение уровня ретикулоцитов и изменение морфологии эритроцитов;
- Биохимический анализ крови – повышение непрямой фракции билирубина, свободного гемоглобина, снижение гаптоглобина;

- исследования, патогномичные для каждой из форм ГА – проба Кумбса, осмотическая резистентность эритроцитов, кривая Прайс-Джонса, определение ферментов эритроцитов, исследование типа Hb и др.;
- общеклинические исследования по индивидуальным показаниям (ОАМ, посевы, ЭКГ, ИФА, ПЦР, копрологическое обследование, осмотры специалистов) для уточнения причин развития гемолиза.

Изучению ГБН в рамках типовой программы отведено отдельной занятием, в связи с чем, на особенностях данной формы ГА, принципах диагностики, терапии и профилактики мы не останавливаемся.

В периоде новорожденности у детей Беларуси чаще регистрируются следующие наследственные формы ГА, описание которых приведено ниже.

Наследственный микросфероцитоз (анемия Минковского-Шоффара)

Код по МКБ X пересмотра

D58.0 Наследственный сфероцитоз.

Частота – 2–3 случая на 10 000 населения. Тип наследования – аутосомно-доминантный, с неполной пенетрантностью. Генеалогический анамнез положителен в 80% случаев.

Патогенез. В основе заболевания лежит дефект структуры мембраны эритроцитов (отсутствует мембранный белок – кальцийзависимая АТФ-аза). В результате этого дефекта повышается проницаемость мембраны эритроцитов, что приводит к избыточному поступлению в эритроцит ионов натрия и воды. Эритроцит принимает сферическую форму, теряет эластичность и способность деформироваться при прохождении узких участков кровотока. Вследствие этого, попадая в синусы селезенки, эритроциты теряют часть мембраны, уменьшаются в размерах и разрушаются макрофагами.

Клиническая картина. Характерно постепенное начало заболевания и медленное прогрессирование анемии. Желтуха может появляться начиная с периода новорожденности или в более позднем возрасте. Наряду с желтушным синдромом отмечается умеренное увеличение печени и нерезкая спленомегалия. Анемия развивается позже.

Диагностика. При лабораторной диагностике проводят:

- Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина. Уровень билирубина может достигать критических цифр;
- ОАК у матери и ребенка с изучением морфологии эритроцитов. Кривая Прайс-Джонса позволяет рассчитать толщину, индекс сферичности, средний объем эритроцитов, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах. Микроцитоз может отсутствовать или быть незначительным в периоде новорожденности. По мере прогрессирования анемии нарастает ретикулоцитоз. Во время криза отмечается нормобластоз. В 25% случаев наблюдаются спорадические формы. В этих случаях в анализах крови матери патологических изменений не будет;
- Определение осмотической резистентности эритроцитов. Минимальная снижена, максимальная может быть повышена, что свидетельствует о гетерогенности популяций эритроцитов.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Код по МКБ X пересмотра

D55.0. Анемия вследствие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД).

Частота – от 2 до 7,6% в популяции. Наиболее часто встречается у жителей Китая, Африки и Средиземноморья (Италия, Греция), а также в Средней Азии и Закавказье. Тип наследования – не полностью доминантный, сцепленный с X-хромосомой.

Патогенез. Эритроциты со сниженной активностью фермента Г-6-ФД характеризуются сниженной устойчивостью к действию потенциальных окислителей. Факторами, провоцирующими гемолиз у таких больных являются вирусные инфекции, гипоксия, ацидоз, эндогенные интоксикации, медикаменты (нитрофураны, сульфаниламиды, некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства и др.).

Клиническая картина. У новорожденных желтуха развивается чаще всего со вторых суток жизни. На фоне желтухи появляется темная моча вследствие гемоглобинурии. Анемия и гепатоспленомегалия для новорожденных не характерны. Эти симптомы присоединяются в более старшем возрасте.

Диагностика. При лабораторной диагностике проводят:

- Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина;
- ОАК – может наблюдаться фрагментация эритроцитов, умеренный сфероцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия. Уровень Hb поначалу близок к норме (гемолиз незначительный), затем развивается анемия;
- ОАМ – гемоглобинурия;
- специальные методы обследования: определение Г-6-ФД в эритроцитах, спектрофотометрический анализ и цитохимическое определение ферментов эритроцитов. Два последних метода позволяют определить и другие виды энзимodefицитных анемий (дефицит пируваткиназы, гексокиназы, глутатионредуктазы и др.).

Терапия в периоде гемолитического криза ГА базируется на трех основных принципах:

- купирование анемического синдрома – по показаниям гемотрансфузионная терапия;
- лечение не прямой гипербилирубинемии;
- профилактика осложнений (гемосидероза при хроническом гемолизе).

Направления **профилактики** приобретенных ГА:

- меры по предотвращению изоиммунного и трансиммунного конфликта в системе мать-плод-новорожденный;
- предупреждение реализации внутриутробной инфекции (токсоплазмоз, листериоз, цитомегалия, герпес, краснуха, коксаки В, сифилис и др.);
- меры по профилактике дефицита витамина Е у недоношенных детей на фоне нерационального применения препаратов железа;
- корректность при назначении лекарственных препаратов;
- предотвращение контакта с анилиновыми красителями и свинцом.

АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕННОГО ГЕМОПОЭЗА

Анемия Даймонда-Блэкфана

Анемия Даймонда-Блэкфана – заболевание, при котором имеет место изолированная гипоплазия эритроидного ростка костного мозга при отсутствии патологии миелоидной и мегакариоцитарной линий и проявляющееся нормохромией эритроцитов, макроцитарной анемией, ретикулоцитопенией, резким уменьшением эритроидных клеток в костном мозге.

Код по МКБ X пересмотра

D61 Другие апластические анемии

D61.0 Конституциональная апластическая анемия

Синдром Блэкфана-Даймонда. Семейная гипопластическая анемия. Панцитопения с пороками развития.

Эпидемиология. Частота составляет 4–10 случаев на 1 000 000 родившихся, мальчики и девочки болеют одинаково часто. Установлено, что 75% случаев анемии Даймонда-Блэкфана диагностируются в течение первого года жизни, а у 25% детей анемия уже выявляется на момент рождения и в первые 2 нед жизни.

Этиология. Подавляющее большинство (75%) составляют спорадические случаи заболевания. В некоторых случаях доказаны как аутосомно-доминантный (10–15%), так и аутосомно-рецессивный пути наследования.

Патогенез Развитие наследственной анемии в первые недели жизни, семейные случаи заболевания подтверждают наличие дефекта эритрона, в связи с генетически обусловленным дефицитом (повреждением) фермента (группы ферментов), участвующих в дифференцировке стволовой клетки. Не исключена роль иммунных нарушений в патогенезе данной анемии. В 25–30% случаев анемия Даймонда-Блэкфана объясняется мутацией гена рибосомального протеина S19. Выявлен хромосомный локус 8 p22–p23, связанный с развитием анемии Даймонда-Блэкфана.

Клиническая картина анемии Даймонда-Блэкфана характеризуется: рождением детей с малой массой тела; прогрессирующей бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, появившейся при рождении; прогрессирующей вялостью и периодическим беспокойством; наличием «кофейных пятен» (отложение меланина); отсутствием увеличения печени и селезенки в период манифестации заболевания и возникновением незначительного гепатолиенального синдрома по мере прогрессирования заболевания; отсутствием геморрагического синдрома; нормальным психомоторным развитием ребенка; наличием врожденных аномалий (гипертелоризма, выпуклого лба, седловидного носа («кукольное лицо»), аномалий кисти (трехфаланговый первый палец, раздвоение пальцев, отсутствие пальцев), урологических аномалий, короткой шеи, двухцветных волос на голове, толстой верхней губы).

Диагностические критерии

1. Манифестация анемии у детей до года, в 25% случаев у новорожденных в первые 2 нед жизни.
2. Заболевания у родственников в 10–20% случаев.
3. Отсутствие предшествующих заболеваний перед манифестацией анемии.
4. Патогномичные для данной анемии врожденные аномалии развития.
5. Снижение уровня гемоглобина и эритроцитов (Hb до 15 г/л, Eг до $0,6 \times 10^{12}/л$ без гемотрансфузий).
6. ОАК: нормохромия эритроцитов, макроцитарная анемия, ретикулоцитопения, нормальное или незначительно измененное количество тромбоцитов и гранулоцитов.
7. Повышение HbF, экспрессии i-АГ на эритроцитах, активности аденозиндезаминазы, уровня ЭПО. Нормальный или повышенный уровень ферментов эритроцитов (трансаминаза, альдолаза, фосфофруктокиназа, глутатионпероксидаза).
8. Нормоклеточный костный мозг с изолированным снижением содержания эритроидных предшественников. Лейко-эритробластическое отношение увеличено. Качественные изменения со стороны эритропоэза выражены в появлении клеток мелкой генерации. Характер ядра пикнотический с узким ободком цитоплазмы, нередко с рваными краями. Гранулопоэз не нарушен, иногда отмечается медуллярная задержка созревания эозинофилов, нейтрофилов на стадии миелоцитов и метамиелоцитов.
9. Длительность течения и необходимость в гемотрансфузиях и гормональной терапии.

Дифференциальная диагностика. Анемию Даймонда-Блэкфана необходимо дифференцировать с *транзиторной эритробластопенией*, причиной которой являются гуморальные или клеточные ингибиторы эритропоэза, приводящие к нормохромной гипорегенераторной анемии (ретикулоцитопении и полному отсутствию эритробластов в 90% случаев). Особенно важен дифференциальный диагноз с транзиторной эритроидной гипоплазией при парвовирусной В19, которая держится 2-4 недели и далее без всякого лечения проходит. Анемия при ней нормоцитарная. Может быть врожденный отек плода. При *приобретенной гипопластической анемии*, обусловленной назначением левомецетина, имеются нейтропения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, гипоцеллюлярный костный мозг.

Лечение анемии Даймонда-Блэкфана может быть достаточно успешным, если оно проводится комплексно и длительно. По показаниям используются:

1. заместительные гемотрансфузии при снижении гемоглобина ниже 60 г/л;
2. гормональная терапия (преднизолон, метилпреднизолон);
3. трансфузионная терапия и длительная хелационная терапия;
4. анаболические гормоны с наименьшей андрогенной активностью (дианобол, неробол, анадиол, мастодиол, ретаболил).

При неэффективности терапии глюкокортикоидами радикальным методом лечения детей с анемией Даймонда-Блэкфана является трансплантация аллогенного костного мозга. Лечение детей с анемией Даймонда-Блэкфана ростовыми факторами (интерлейкином-3, эритропоэтином) неэффективно. Причиной летальности являются цирроз печени, острый гепатит и гемосидероз органов.

Ранняя анемия недоношенных

Код по МКБ X пересмотра

R61.2 Анемия недоношенных

Ранняя анемия недоношенных (РАН) – это анемия, развивающаяся на 4-8 нед жизни недоношенного младенца, обусловленная особенностями гемопоэза у данной категории пациентов.

Эпидемиология. РАН является универсальным состоянием, которое встречается в 50–85% случаев у недоношенных детей, родившихся с массой менее 1500 г и гестационным возрастом менее 32 нед.

В **этиологии** РАН имеет место мультифакторность. К факторам, способствующим возникновению РАН, относят:

- повышенное разрушение фетальных эритроцитов (недоношенные новорожденные продолжают синтезировать HbF до времени, эквивалентного 40 нед гестации, что приводит к задержке смены типов Hb и повышению соотношения HbF/HbA, а увеличение сродства HbF к кислороду определяет уязвимость эритроцитов недоношенных детей к оксидатным агентам),
- быстрое снижение эритропоэтина до низкого уровня, т.к. ЭПО синтезируется преимущественно в печени (как у плода), а не в почках, как у доношенных детей,

- эритропоэтин у недоношенных детей менее чувствителен к анемии и меньше реагирует на гипоксию, вызванную снижением гемоглобина,
- укороченная продолжительность жизни эритроцитов у недоношенных,
- гемодиллюция вследствие ускоренного роста ребенка,
- сниженная способность к реутилизации эндогенного железа и отрицательный баланс железа,
- незрелость антиоксидантной системы защиты клеток,
- неблагоприятные факторы анте- и постнатального периодов, инфекции,
- потери крови при лабораторных заборах и перинатальные кровопотери.

Патогенез РАН связан с повышенным разрушением эритроцитов, быстрым истощением и дефицитом гемопоэтических факторов (железа, фолиевой кислоты, белка, эссенциальных микроэлементов) и недостаточностью основного специфического регулятора ЭПО.

Клиническая картина. У детей с РАН отмечается:

- некоторая бледность кожных покровов и слизистых оболочек, нарастающая при снижении уровня гемоглобина ниже 90 г/л;
- умеренное снижение двигательной активности и активности при сосании;
- вероятность появления систолического шума на верхушке сердца.

При прогрессировании анемии развивается шунтирование с последующей централизацией кровообращения. Одышкой и тахикардией недоношенные новорожденные обеспечивают свой кислородный спрос. недоношенные новорожденные способны компенсировать анемию, однако общей ввиду незрелости организма компенсаторные способности таких младенцев ограничены. Уменьшение свободного кислорода, вызванное анемией, и более высокое сродство HbF к кислороду могут привести к хронической гипоксии, метаболическому ацидозу, высокому риску развития гастроинтестинальных нарушений, остановке в прибавках массы тела.

Тяжесть проявлений анемии у конкретного ребенка коррелирует не столько с показателями Hb и Ht, сколько с течением сопутствующих заболеваний (бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток и др.), определяющих тяжесть состояния недоношенного младенца.

Диагностика ранней анемии недоношенных основывается на:

1. анамнезе – наличие отягощенного соматического, акушерского и гинекологического анамнеза женщин (наличие железодефицитной анемии);

2. клинической картине анемического синдрома у недоношенных детей;
3. данных лабораторных исследований (снижение уровня НЬ ниже 100–110 г/л или Нt ниже 30%; нормоцитоз; нормохромия эритроцитов; гипорегенерация эритроцитов; снижение уровня эритропоэтина в сыворотке крови).

Дифференциальный диагноз анемии у недоношенных проводят с анемией вследствие хронической внутриутробной кровопотери, анемией вследствие острой кровопотери в родах, гемолитическими анемиями.

Отсутствие анамнестических данных о возможном остром или хроническом кровотечении, отсутствие клинической картины гиповолемии и шока, констатация недоношенности, наличие отрицательной реакции Кумбса, низкий уровень ретикулоцитов являются основными дифференциально-диагностическими критериями.

Лечение. Детям с РАН необходимо

1. обеспечить полноценное питание (грудное молоко с фортификаторами грудного молока или смеси для недоношенных детей) для нормализации гемопоэза;
2. назначение фолиевой кислоты (1 мг в сутки) и витамина Е (5–10 мг/кг/сут) в течение 2–4 нед;
3. трансфузии эритроцитарной массы показаны при уровне НЬ менее 70 г/л. У детей с клиническими признаками анемии возможна коррекция при уровне НЬ менее 85 г/л. У детей, требующих проведения интенсивной терапии по тяжести сопутствующей патологии, коррекция анемии проводится при более высоких уровнях НЬ и Нt. Объем эритроцитарной массы рассчитывается по формуле, представленной ранее. Обычно доза составляет 10–15 мл/кг. Частые и массивные гемотрансфузии могут привести к угнетению эритропоэза.
4. Применение рекомбинантного ЭПО у недоношенных детей снижает потребность в гемотрансфузиях. Показаниями к назначению рекомбинантного эритропоэтина являются гестационный возраст менее 32–34 нед, масса тела при рождении менее 1500 г, уровень эндогенного эритропоэтина менее 4 МЕ/мл. Рекомбинантный эритропоэтин (рекормон, эпрекс, эпокрин) назначается по 150–200 МЕ/кг/сут подкожно 3 раза в неделю в течение 4–6 нед. Терапия эритропоэтином должна сопровождаться назначением препаратов железа (2 мг/кг/сут).

Прогноз при проведении профилактики и своевременной терапии благоприятный.

Профилактика анемии у недоношенных детей:

1. соблюдение режима дня и питания беременными женщинами;
2. лечение и профилактика токсикозов, очагов инфекции, железодефицитной анемии у беременных женщин;
3. профилактика дефицита фолатов у женщин в третьем триместре беременности и недоношенных детей 1 мг/сут в течение 14 дней;
4. с целью профилактики гиповитаминоза Е недоношенным новорожденным детям с массой тела менее 2000 г в первые три месяца жизни возможно назначение витамина Е в дозе 5–10 мг/кг/сут.

Диспансерное наблюдение. В амбулаторных условиях дети с РАН наблюдаются педиатром 1 раз в 7-10 дней с контролем общего анализа крови с определением уровня тромбоцитов и ретикулоцитов каждые 10–14 дней. По показаниям может назначаться консультация гематолога.

10. Задания для самостоятельной работы студента

Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить учебный материал из смежных дисциплин (нормальной и патологической анатомии, нормальной и патологической физиологии, фармакологии, биохимии, пропедевтики детских болезней). В процессе изучения данной темы необходимо ознакомиться с соответствующим разделом основных рекомендуемых учебников «Неонатология» под редакцией А.К. Ткаченко и «Неонатология» под редакцией Н.П. Шабалова. После чего изучить материал, представленный в данном учебно-методическом пособии: опорный конспект, раскрывающий содержание темы; список дополнительной литературы, чтение которой позволит расширить и углубить полученные знания; самоконтроль усвоения темы (тестовые вопросы и ситуационные задачи), позволяющий оценивать подготовку студента по теме. Решение ситуационных задач обеспечит не только возможность адекватно оценить собственные знания, но и продемонстрирует преподавателю уровень освоения студентом учебного материала. Для более осознанного изучения темы студенту рекомендуется вести записи вопросов и замечаний, которые впоследствии можно уточнить в ходе дальнейшей самостоятельной работы с дополнительной литературой или на консультации с преподавателем. Для

подготовки к занятию рекомендуется также использовать сборник «Обучающих тестовых заданий» по разделу «Неонатология» и «Тесты для самоконтроля уровня знаний студентов» 5-6 курса по дисциплине. Завершающим этапом в работе над темой служат контрольные вопросы к занятию, ответив на которые студент может успешно подготовиться к текущему контролю по дисциплине «Педиатрия».

10. Самоконтроль усвоения темы:

Тестовые вопросы:

Инструкция. Укажите один правильный ответ

1. Первые клетки крови во внутриутробном периоде появляются в возрасте:

- А) 3–4 недель;
- Б) 3–4 месяцев;
- В) 6 месяцев.

2. Какой вид гемоглобина преимущественно содержится в крови новорожденных?

- А) HbF;
- Б) HbA;
- В) HbP.

3. Где преимущественно образуются эритроциты у плода в 20 нед гестации?

- А) желточный мешок;
- Б) печень, селезенка;
- В) тимус, лимфоузлы;
- С) красный костный мозг.

4. Где образуются эритроциты у взрослого человека, продолжительность их жизни?

- А) желточный мешок; 60–80 дней;
- Б) печень, селезенка; 60–80 дней;
- В) красный костный мозг; 60–80 дней;
- С) красный костный мозг; 100–120 дней.

5. Объем циркулирующей крови у доношенного новорожденного составляет:

- А) 60–70 мл/кг;
- Б) 70–80 мл/кг;
- В) 80–90 мл/кг.

6. В плаценте в норме содержится:

- А) 50–70 мл крови (в среднем 60 мл);
- Б) 75–150 мл крови (в среднем 100 мл);
- В) 150–200 мл крови (в среднем 175 мл).

7. Разрушение оболочки эритроцитов и выход гемоглобина в плазму называется:

- А) гемолизом;
- Б) гемосидерозом;
- В) гемопоэзом.

8. Какой механизм гемолиза эритроцитов в дистиллированной воде?

- А) онкотический;
- Б) осмотический.

9. Уровень гемоглобина сразу после рождения у здоровых детей составляет:

- А) 100–120 г/л;
- Б) 120–140 г/л;
- В) 180–220 г/л.

10. Критерием анемии (в капиллярной крови) на первой неделе жизни ребенка является уровень гемоглобина ниже:

- А) 180 г/л;
- Б) 160 г/л;
- В) 140 г/л.

11. Критерием анемии (в капиллярной крови) на первой неделе жизни ребенка является уровень гематокрита ниже:

- А) 0,60;
- Б) 0,50;
- В) 0,38;
- Г) 0,25.

12. Особенно интенсивно железо накапливается в организме плода в:

- А) первый триместр беременности;
- Б) второй триместр беременности;
- В) третий триместр беременности.

13. Признаком внутрисосудистого гемолиза является:

- А) повышение непрямого билирубина;
- Б) ретикулоцитоз;
- В) повышение свободного гемоглобина плазмы;
- Г) повышение цветового показателя.

14. Укажите главное звено патогенеза первой стадии острой постгеморрагической анемии:

- А) повреждение сосуда;
- Б) уменьшение объема циркулирующей крови;
- В) снижение содержания эритроцитов в крови;
- Г) дефицит железа;
- Д) гипоксия гемического типа.

15. Основной лабораторный критерий гемолиза:

- А) анемия;
- Б) полицитемия;
- В) ретикулоцитоз;
- Г) тромбоцитоз;
- Д) повышение СОЭ.

16. Наиболее значимыми признаками гемолиза являются:

- А) анемия + ретикулоцитоз;
- Б) повышение цветового показателя;
- В) анемия + ретикулоцитоз + повышение уровня непрямого билирубина.

17. ГБН обусловлена:

- А) внутриутробной инфекцией;
- Б) иммунологическим конфликтом;
- В) нарушением конъюгации билирубина;
- Г) гемоглобинопатией.

18. В патогенезе ГБН основное значение имеет:

- А) образование антител в материнском организме;

- Б) отсутствие антител в материнском организме;
- В) образование антител в организме плода.

19. При наследственном сфероцитозе осмотическая резистентность эритроцитов:

- А) увеличивается;
- Б) снижается;
- В) не изменяется.

20. У новорожденного причиной дефицита железа не является:

- А) дефицит железа у беременной;
- Б) нарушение трансплацентарного пассажа железа;
- В) недоношенность;
- Г) разрушение эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин;
- Д) преждевременная перевязка пуповины.

21. Тест Клайнхауера-Бетке назначают для подтверждения:

- А) фето-материнской трансфузии;
- Б) фето-фетальной трансфузии;
- В) внутричерепного кровоизлияния.

22. Тест Клайнхауера-Бетке основан на феномене:

- А) щелочной резистентности HbP;
- Б) щелочной резистентности HbF;
- В) щелочной резистентности HbA.

23. Если 1% всех эритроцитов матери фетальные, то кровопотеря новорожденного составляет:

- А) 5–10 мл;
- Б) 25–50 мл;
- В) 50–100 мл.

24. Лабораторным признаком фето-фетальной трансфузии является разница в концентрации гемоглобина у пары близнец-донор и близнец-реципиент:

- А) более 10 г/л;
- Б) более 30 г/л;
- В) более 50 г/л;
- Г) более 70 г/л.

25. Правильная тактика применения препаратов железа:

- А) до нормализации гемоглобина;
- Б) до нормализации уровня ферритина крови;
- В) до нормализации сывороточного железа;
- Г) в течение 2 недель;
- Д) до исчезновения бледности кожных покровов.

26. Лабораторный критерий, не характерный для талассемии:

- А) снижение сывороточного железа;
- Б) повышение фетального гемоглобина;
- В) выявление аномальных гемоглобинов при электрофорезе;
- Г) гипохромная анемия.

27. Направлениями профилактики постгеморрагических анемий являются все, кроме:

- А) исключение подъема новорожденного ребенка при рождении выше уровня плаценты при непережатой пуповине;
- Б) предупреждение гипоксии и травматичности родов;

- В) профилактика и раннее лечение геморрагической болезни новорожденных и другой патологии системы гемостаза;
- Г) нерациональное питание беременной женщины;
- Д) предотвращение ятрогенных потерь крови.

Ситуационные задачи

Задача 1

Монохориальные близнецы, первые сутки жизни. Анамнез: матери 21 год, настоящая беременность первая, протекала без патологии. Роды преждевременные, в 36 нед гестации, двойней. 1-й период родов – 7 ч 35 мин, 2-й – 30 мин, безводный промежуток – 4 ч. Масса ребенка первого из двойни 1950 г, длина 46 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов; второго – 2600 г, 47 см и 7/8 баллов соответственно. При осмотре в возрасте 2-х часов у первого ребенка обращают на себя внимание бледность кожных покровов, слабовыраженный подкожно-жировой слой, отечность, вялость, гиподинамия, мышечная гипотония, угнетение рефлексов спинально-орального автоматизма. У второго ребенка кожные покровы ярко-розовые, подкожно-жировой слой развит достаточно, со стороны нервной системы отмечаются умеренно выраженные симптомы угнетения ЦНС.

При исследовании периферической крови в первый час жизни: у первого ребенка уровень Hb составил 126 г/л, Ht 0,36, у второго ребенка уровень Hb – 225 г/л, Ht 0,73.

Вопросы к задаче.

1. *Сформулируйте клинический диагноз первому ребенку.*
2. *Какие лабораторно-инструментальные методы исследования используются для диагностики данного заболевания?*
3. *Назовите основные методы лечения данного заболевания.*

Задача 2

Мальчик, 37 сут жизни, родившийся у женщины 20 лет, страдающей астено-невротическим синдромом, курившей в первом триместре беременности. Беременность протекала с анемией во II–III триместрах. Роды I, преждевременные на 32 нед гестации, в головном предлежании. Масса тела при рождении 1600 г, длина тела 41 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. При рождении состояние тяжелое, за счет выраженных симптомов дыхательной недостаточности, синдрома угнетения ЦНС. С первого часа жизни ребенок находился на СРАР, получал инфузионную и антибактериальную терапию. Энтеральное кормление начато с первых суток жизни. Симптомы дыхательной недостаточности купированы. Ребенок был переведен на II этап выхаживания. В возрасте 28 дней у ребенка появилась бледность кожных покровов, стал прогрессировать синдром угнетения ЦНС, отмечались кратковременные приступы апноэ (других симптомов дыхательной недостаточности не наблюдалось), при аускультации систолический шум над всей поверхностью сердца, интенсивность которого усилилась в динамике, однако нарастание симптомов сердечно-сосудистой недостаточности не наблюдалось.

ОАК: Eг $3,2 \times 10^{12}/л$, Hb 75 г/л, Ht 28%, ЦП 0,8, ретикулоциты 2%, MCV 90 фл, MCH 32 пг, MCHC 33 г/л, лейкоциты $9,6 \times 10^9/л$, эозинофилы 5%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 32%, лимфоциты 55%, моноциты 7%, тромбоциты $260 \times 10^9/л$.

Вопросы к задаче.

1. *Сформулируйте клинический диагноз.*
2. *Какие препараты патогенетически обоснованы при данном заболевании?*
3. *Показано ли переливание эритроцитарной массы? По какой формуле производится расчет необходимого объема эритроцитарной массы?*

Задача 3

Девочка, первых суток жизни, родилась у женщины 26 лет. Беременность протекала с анемией беременной (получала лечение препаратами железа). Роды на 39-й неделе гестации путем экстренного кесарева сечения в связи с развившемся кровотечением на фоне патологии пуповины (оболочечным прикреплением). Масса тела при рождении 3900 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 4/7. В родзале и палате интенсивной терапии ребенку был проведен комплекс реанимационных мероприятий. При осмотре ребенка отмечается умеренная бледность кожных покровов и слизистых оболочек, без цианоза, симптомы возбуждения ЦНС. ЧД 55 в 1 мин, ЧСС 180 в 1 мин, аускультативно отчетливый систолический шум на верхушке сердца. Печень и селезенка при пальпации не увеличены, Стул мекониальный. Мочилась.

ОАК: E_r $4,0 \times 10^{12}/л$, H_b 130 г/л, ЦП 0,97, ретикулоциты 2%, лейкоциты $24 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 7%, сегментоядерные нейтрофилы 70%, лимфоциты 16%, эозинофилы 2%, моноциты 5%, тромбоциты $550 \times 10^9/л$, морфология эритроцитов – макроцитоз.

Биохимический анализ крови – общий билирубин 35 мкмоль/л непрямого билирубин 26 мкмоль/л, сывороточное железо 12 мкмоль/л.

Вопросы к задаче

1. Сформулируйте клинический диагноз.
2. Назовите необходимые лабораторно-инструментальные методы исследования.
3. Перечислите основные направления терапии данного заболевания.

Задача 4

Мальчик, первых суток жизни, находится в отделении новорожденных роддома. Родился у женщины 23 лет, имеющей III(B) Rh-отрицательную группу крови; от II беременности (I беременность закончилась два года назад медицинским абортom при гестационном сроке 8 нед), протекавшей с токсикозом I половины и тяжелым гестозом II половины. Роды I, срочные, самостоятельные (I период 14 ч, II период 30 мин, безводный промежуток 4 ч, околоплодные воды желтой окраски). Масса при рождении 2900 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар 6/7. При рождении отмечена желтушная окраска кожи и слизистых оболочек. Двигательная активность умеренно снижена. Мышечный тонус снижен, дистоничен. Физиологические рефлексы быстро истощаются. ЧСС 170 ударов в 1 мин. Аускультативно сердечные тоны ритмичные. ЧД 44 в 1 мин. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Живит мягкий. Пальпаторно определяются край печени на 3,5 см ниже реберной дуги и селезенки до 1,5 см. Стул меконий. Мочился.

По cito определен общий билирубин пуповинной крови 103 мкмоль/л.

Уровень гемоглобина в периферической крови составил 110 г/л.

Биохимический анализ крови ребенка в возрасте 2 ч жизни – уровень общего билирубина составил 175 мкмоль/л, непрямого билирубина 156 мкмоль/л.

Вопросы к задаче

1. О каком заболевании с большей вероятностью можно думать в данном случае?
2. Назначьте необходимый спектр лабораторно-инструментальной диагностики.
3. Назовите основные методы лечения данного заболевания у ребенка.

Эталоны ответов

1. А	8. Б	15. В	22. Б
2. А	9. В	16. В	23. А
3. Б	10. В	17. Б	24. В
4. С	11. В	18. А	25. Б
5. В	12. В	19. Б	26. А
6. Б	13. В	20. Г	27. Г
7. А	14. Б	21. А	

Ответы на задачу 1

1. Постгеморрагическая анемия вследствие хронической фето-фетальной трансфузии. Отечный синдром. ЗВУР по гипотрофическому типу. Недоношенность 36 нед.
2. а) Общий анализ крови (показатели гемоглобина, эритроцитов, цветовой показатель, гематокрит, уровень лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, морфология эритроцитов).
б) Биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, электролитов, глюкозы.
в) Определение группы крови и резус-фактора у ребенка.
г) Общий анализ мочи перед и после гемотрансфузии.
3. Охранительный режим, коррекция метаболических нарушений, переливание эритроцитарной массы, препараты железа, фолиевая кислота.

Ответы на задачу 2

1. Ранняя анемия недоношенных. Гипоксическое поражение ЦНС, синдром угнетения ЦНС. Апноэтический синдром. Недоношенность 32 нед.
2. Применение рекомбинантного эритропоэтина, переливание эритроцитарной массы.
3. Переливание эритроцитарной массы показано при падении уровня гемоглобина менее 70 г/л, однако, учитывая появившиеся приступы апноэ и падение гематокрита менее 30, переливание эритроцитарной массы целесообразно. Формула расчета необходимого объема эритроцитарной массы (мл): дефицит гемоглобина (г/л) x ОЦК (мл/кг) x масса (кг) / 200 г/л.

Ответы на задачу 3

1. Острая постгеморрагическая анемия. Асфиксия умеренной степени тяжести при рождении. Гипоксическое поражение головного мозга, синдром возбуждения ЦНС.
2. а) Выполнение общего анализа крови в динамике ежедневно: уровень гемоглобина, ретикулоцитоз; морфология эритроцитов – макроцитоз, сменяющийся микроцитозом (через 3–4 нед);
б) определение уровня сывороточного железа, ферритина, трансферина, т.к. возможен латентный его дефицит (в течение 1–2 мес);
в) НСГ и УЗИ внутренних органов для верификации возможных кровоизлияний;
г) контроль за АД и диурезом;
д) ЭХО-КГ для уточнения генеза систолического шума на верхушке сердца при аускультации.
3. Охранительный режим, адекватная кислородотерапия, коррекция метаболических нарушений, восстановление ОЦК, переливание эритроцитарной массы, симптоматическая терапия.

Ответы на задачу 4

1. Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная резус-конфликтом, желтушная форма, тяжелое течение. Асфиксия умеренной степени тяжести при рождении. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, синдром угнетения.
2. а) Определение группы крови и резус-фактора у ребенка;
б) проведение общего анализа крови;
в) биохимический анализ крови в динамике с определением уровня билирубина и его фракций; белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, электролитов, АСАТ, АЛАТ, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы;
г) подсчет почасового прироста билирубина,
д) УЗИ печени, селезенки.
3. Охранительный режим, введение иммуноглобулина внутривенно, заменное переливание крови, фототерапия, инфузионная терапия, коррекция метаболических нарушений, посиндромная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Неонатология : учеб. пособие / под ред. А.К. Ткаченко, А.А. Устинович. Минск: Выш. школа, 2009. С. 138–147, 172–174, 185–203.
2. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н.П. Шабалов. М. : МЕДпресс-информ, 2004. Т.2. С. 162–187.

Дополнительная:

1. *Анемии* в периоде новорожденности : метод. рекомендации / Г.А. Шишко [и др.]. Минск, 1999. 28 с.
2. *Анемии* у детей. Диагностика и лечение : практ. пособие для врачей / под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, М. : МАКСПресс, 2002, 128 с.
3. *Анемический* синдром в практике педиатра : учеб.-метод. пособие / Т.И. Козарезова, Н.Н. Климкович. Минск : БелМАПО, 2007. 226 с.
4. *Анемический* синдром у детей и подростков : алгоритмы диагностики, клиника, трансфузионная терапия / О.Н. Романова [и др.]. Минск, 2011. 40 с.
5. *Клиническая фармакология* по Гудману и Гилману / под ред. А.Г. Гилман. М. : Практика, 2006. 1648 с.
6. *Клинический* протокол диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь №81 от 28.01.2011 г.
7. *Неонатология*. Национальное руководство / А.Г. Антонов [и др.] ; под ред. Н.Н. Володина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
8. *Неонатология* : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Н.Н. Володин [и др.] ; под ред. Н.Н. Володина, В.Н. Чернышева, Д.Н. Дегтярева. М. : Академия, 2005. 448 с.
9. *Пригожина, Т.А.* Эффективность рекомбинантного эритропоэтина в комплексной профилактике и лечении ранней анемии недоношенных // Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Москва. 2001. 19 с.
10. *Румянцев, А.Г.* Научные достижения и перспективы развития детской гематологии/онкологии // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9, №4. С. 7–15.
11. *Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д.* Эритропоэтин (биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение). Москва, 2002. 398 с.
12. *Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д.* Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. Москва, 2003. 568 с.
13. *Сахарова Е.С., Кешешян Е.С.* Современные принципы патогенетического лечения анемии недоношенных детей // Росс. вестн. перинатолог. и педиатрии. 2004. №1. С. 16–20.
14. *Ферсмольд, Х.* Основные положения неонатологии : пер. с нем. / Х. Ферсмольд. Берлин : [б.и.] , 1997. 182 с.
15. *Шиффман, Ф. Дж.* Патофизиология крови // перевод с англ. Под ред. Е.Б. Жибурта, Ю.Н. Токарева, М.–СПб.: «БИНОМ»–«Невский Диалект», 2000. С. 71–123.

16. *Эффективность* и безопасность применения препарата эпоэтин бета для лечения анемии у недоношенных детей Т.Ю. Анохина [и др.]. // Вопросы практической педиатрии, 2010. Т. 5. №6. С. 86–90.
17. *Anemia of prematurity* / J. Chen [et al.]. // *Am. J. Perinatol.* 1995. Vol. 12 (5). P. 314–318.
18. *Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn.* 6th ed / ed. by M.G. MacDonald [et al.]. N.Y., 2005. 1286 p.
19. *Blot, I.* Iron deficiency in pregnancy : effects on the newborn / I. Blot, D. Diallo, G. Tcherra // *Curr. Opin. Hematol.* 1999. Vol. 123. P. 65–70.
20. *Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition* / E. Cadet [et al.]. // *La revue de medecine interne*, 2005, Vol. 26, P. 315–324.
21. *Messer, Y., Escande B.* Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity. *TATM* 1999; P. 15–17.
22. *Meyer, M.P., Haworth C.A.* A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J. Pediat.* 1996. P. 258–263.
23. *Schwartz, E., Gill F.M.* // *Hematology of the newborn* / *Hematology* N.Y. McC Caw-Hill, 1983. P. 37–47.
24. *Speer Ch.P., Gahr M.* Pädiatrie. Berlin : Springer – Lehrbuch, 2001. P. 663–683.
25. *Ulman, J.* The role of erythropoietin in erythropoiesis regulation in fetuses and newborn infants // *Ginekol. Pol.* 1996. Vol.67. P. 205–209.
26. *Wade-Evans, V.I.* Erythropoietin and the early anemia of prematurity // *Erythropoiesis.* 1991. Vol. 2. P. 41–46.

**Клинические признаки, играющие роль в расшифровке вероятной
этиологии анемии у детей**

Признак		Значение
Кожа	Гиперпигментация	Частый признак апластической анемии Фанкони
	Петехии	Аутоиммунная ГА с тромбоцитопенией, аплазия костного мозга, инфильтрация костного мозга
	Желтуха	ГА, гепатит, АА
	Кавернозная гемангиома	Микроангиопатическая ГА
	Язвы на ногах	S- или C-гемоглобинопатии, талассемии
Череп	Башенный череп	Наследственные ГА, большая талассемия, тяжелая ЖДА
Глаза	Микрокорнея	Анемия Фанкони
	Катаракта	Дефицит Г-6-ФД, галактоземия с ГА
	Геморрагическая сыпь на стекловидном теле	Хроническая тяжелая анемия
	Микроаневризмы сосудов ретины	S- или C-гемоглобинопатии
	Извилистость сосудов сетчатки	S- или C-гемоглобинопатии
Рот	Глоссит	Дефицит В ₁₂ , ЖДА
	Ангулярный стоматит	ЖДА
Грудная клетка	Одностороннее отсутствие грудной мышцы	Повышение частоты заболеваемости лейкозом
	Детская грудная клетка	Синдром Даймонда-Блекфана
Кисти	Три фаланги на большом пальце	Красноклеточная аплазия
	Гипоплазия возвышения ладони	Анемия Даймонда-Блекфана
	Ложкообразные ногти	ЖДА
Селезенка	Увеличение размеров	Наследственные ГА, лейкоз, портальная гипертензия, острые инфекции

Примечание: ГА – гемолитическая анемия; АА – апластическая анемия; ЖДА – железодефицитная анемия.

АНЕМИЯ

I этап – исходный скрининг и предполагаемый диагноз включает:

- Анамнез, клинический осмотр, исключить гематологические заболевания, заболевания почек, щитовидной железы, метаболические и другие заболевания;
- Анализ периферической крови с обязательным определением уровня ретикулоцитов;
- Эритроцитарные индексы: MCV, MCHC, MCH, RDW.

II этап – подтверждающие исследования:

- Прямой антиглобулиновый тест;
- Электрофорез гемоглобина;
- Скрининг на дефицит Г-6-ФД, осмотическая резистентность эритроцитов;
- Исследование костного мозга и трепанобиопсия;
- Биохимическое исследование: общий и непрямой билирубин, ЛДГ, сывороточное железо, ферритин, ОЖСС, трансферрин, процент насыщения трансферрина железом, гаптоглобулин, протопорфирин, сывороточный уровень В₁₂, фолиевая кислота в сыворотке и эритроцитах.

III этап – дополнительные исследования:

- Исследование гемоглобина на редкие варианты анемий (тесты на нестабильность гемоглобина, цитогенетика);
- Исследование ферментов эритроцитов;
- Исследование мембранных протеинов.

Рис. Алгоритм диагностики анемического синдрома у детей

Дегенеративные формы эритроцитов у детей

Дегенеративные формы эритроцитов Название и описание клетки	Клиническое проявление
<i>Изменение размеров (анизоцитоз)</i>	
<i>Микроцит.</i> <i>MCV</i> уменьшен. Гипохромия	При железодефицитных анемиях и талассемии
<i>Макроцит</i> (круглой или овальной формы). <i>MCV</i> увеличен. Бледный участок в центре выражен слабо	При мегалобластных анемиях, после спленэктомии
<i>Мегалоцит.</i> <i>MCV</i> увеличен, нередко неправильной формы, <i>MCH</i> повышено (<i>HbF</i>), интенсивно окрашен	При мегалобластных анемиях
Анизоцитоз обнаруживается практически при всех видах анемий, степень его выраженности соответствует тяжести анемии	
<i>Изменения формы (пойкилоцитоз, часто сочетается с анизоцитозом)</i>	
<i>Пойкилоцит.</i> Клетки причудливой формы – вытянутые, грушевидные, сферические и др.	При мегалобластных, железодефицитных анемиях, талассемии, ожогах и др.
<i>Сфероцит</i> , может быть микро-, нормо-, макроцитарным. Бледная область в центре отсутствует. Чаще микроцит с повышением <i>MCHC</i> и уменьшением <i>MCV</i>	При наследственном сфероцитозе и других гемолитических анемиях, при которых мембрана эритроцита удаляется в селезенке или РЭС, а количество гемоглобина остается постоянным
<i>Эхиноцит</i> – зубчатая клетка, напоминающая по форме морского ежа	При уремии, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты, иногда – артефакт
<i>Акантоцит</i> – листообразная, шпорообразная клетка. Имеет выпячивания различной величины, располагающиеся на поверхности клетки на разных расстояниях друг от друга	При гипоспении
<i>Дегмацит</i> («надкусанная» клетка). Эритроцит выглядит так, будто его надкусили	При дефиците Г-6-ФДГ, нестабильности гемоглобина, при удалении телец Гейнца с частью мембраны и гемоглобина в РЭС
<i>Шистоцит</i> (каскаобразная клетка, фрагментированная клетка)	При гемолитических анемиях любой этиологии с внутрисосудистым гемолизом
<i>Дрепаноцит</i> – серповидная клетка	При серповидноклеточной анемии
<i>Овалоцит (эллиптоцит).</i> Клетка овальной или удлинённой формы. Бледность в центре не видна. Аномалии гемоглобина или мембраны приводят к изменению формы клетки	При наследственном эллиптоцитозе (овалоцитозе), талассемии, мегалобластной анемии, дефиците железа
<i>Кодоцит (тороцит)</i> — мишеневидный эритроцит, колоколоподобная клетка. Если смотреть на клетку сбоку, то она похожа на две соединённые мексиканские шляпы	При талассемии, дефиците железа, после удаления селезенки, болезнях печени. Осмотическая резистентность клеток повышена, что обусловлено утолщением мембраны

<i>Стоматоцит</i> (ротообразная клетка) – чашеобразный эритроцит	При наследственных сфероцитозе и стоматоцитозе, патологии печени, при действии лекарственных препаратов
<i>Дакриоцит</i> (слёзоподобная клетка, напоминает каплю или головастика)	При миелофиброзе, талассемии, анемии при миелофтизе, миелоидной метаплазии
<i>Пузырчатая клетка</i> . Выглядит так, будто на ее поверхности имеется пузырек или волдырь	При иммунной гемолитической анемии. Механизм образования неясен
Внутриклеточные включения в эритроциты	
<i>Тельца Жолли</i> (<i>Хауэлла–Жолли</i>). Остаток ядра в виде 1–2–3 базофильных глыбок	При отсутствии селезёнки, интенсивном гемолизе, мегалобластной анемии, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
<i>Кольца Кабо</i> (<i>Кэбота</i>). Остаток ядерной оболочки в виде кольца, восьмерки, образуются из митотических нитей или ядерной мембраны	При мегалобластной, гемолитических анемиях, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
<i>Базофильная зернистость</i> (<i>пунктация</i>). Рассеянные гранулы синего цвета, выявляемые при окраске по Романовскому–Гимзе	При свинцовой и других интоксикациях, сидеробластных и мегалобластных анемиях, талассемии; остатки базофильной субстанции цитоплазмы — результат нарушения ее инволюции
<i>Тельца Гейнца</i> . Синие округлые, единичные или множественные включения, образованные из денатурированного гемоглобина. Выявляются при суправитальной окраске кристал-виолет-ацетил-фенил-гидразином	При недостаточности Г-6-ФД эритроцита, действии гемолитических ядов
<i>Тельца Паппенгеймера</i> (сидерозные гранулы) – темно-синие гранулы трех-атомного железа. Содержащие их эритроциты – сидероциты. Увеличение сидерозных гранул – признак переполнения организма железом или неспособности его утилизировать. Отсутствие – признак железодефицита	Увеличение при сидеробластной, гемолитической анемиях, гиперспленизме; отсутствие при железодефицитных анемиях
Изменения окраски	
<i>Гипохромия</i> – бледно окрашенные эритроциты, имеют форму кольца (анулоциты). Уменьшение <i>MCH</i>	Следствие ненасыщения нормальных по объему эритроцитов гемоглобином либо микроцитоза (ложная гипохромия). Показатель дефицита железа в организме или его неусвоения эритроцитами при нарушении синтеза гема. При всех железодефицитных и железонасыщенных (сидеробластных, сидероахрестических) анемиях
<i>Гиперхромия</i> – интенсивно окрашенные эритроциты. Увеличение <i>MCH</i> зависит от увеличения <i>MCV</i> , но не от повышенного насыщения эритроцитов гемоглобином. Всегда сочетается с макромегалоцитозом	При мегалобластных и макроцитарных анемиях

Генетические заболевания, ассоциированные с анемией

Синдром	Тип наследования	Гематологический фенотип
Синдром Даймонда-Блекфэна	Аутосомно-рецессивное; описаны спорадические мутации и аутосомно-доминантное наследование	Чувствительная к стероидам гипопластическая анемия
Панцитопения Фанкони	Аутосомно-рецессивное. Аномалии множества генов (идентифицировано по крайней мере 8 генетических подтипов)	Чувствительная к андрогенам гипопластическая анемия с некоторым макроцитозом эритроцитов; клетки гиперчувствительны к кластогенным агентам
Синдром Аазе	Аутосомно-рецессивное, возможно аутосомно-доминантное	Чувствительная к стероидам гипопластическая анемия, которая уменьшается с возрастом
Синдром Пирсона	Аномалии митохондриальной ДНК, X-сцепленное или аутосомно-рецессивное	Гипопластическая сидеробластная анемия, нечувствительная к пиридоксину
Летальный остеопетроз	Аутосомно-рецессивное, вызвано дефектной резорбцией незрелой кости	Гипопластическая анемия из-за недостаточности костного мозга
Врожденные дизэритропоэтические анемии	Аутосомно-рецессивное	Тип I: мегалобластоидность эритрона и ядерные хроматиновые мостики между клетками Тип II: многоядерные эритробласты и положительный тест с подкисленной сывороткой Тип III: многоядерные эритробласты и макроцитоз
Синдром Пейтца-Егерса	Аутосомно-рецессивное	Железодефицитная анемия из-за хронической потери крови
Врожденный дискератоз	X-сцепленное рецессивное, локус на Xq28; некоторые случаи с аутосомно-доминантным наследованием	Гипопластическая анемия, обычно отмечают между 5 и 15 годами жизни
X-сцепленная α -талассемия /задержка умственного развития (АТР-X и АТР-16 синдромы)	АТР-X: X-сцепленное рецессивное, Xq13.3 АТР-16: 16p13.3, делеция α -глобулинового локуса	АТР-X: гипохромная, микроцитарная анемия, умеренная форма гемоглобинопатии H АТР-16: более значительные гемоглобинопатия H и анемия
Тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (ТАР-синдром)	Аутосомно-рецессивное	Постгеморрагическая анемия; возможна также гипопластическая анемия
Геморрагическая телеангиоэктазия Ослера	Аутосомно-доминантное, 9q33-34	Постгеморрагическая анемия

Учебное издание

Прилуцкая Вероника Анатольевна
Ткаченко Александр Кириллович

**АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск
Редактор
Компьютерная верстка