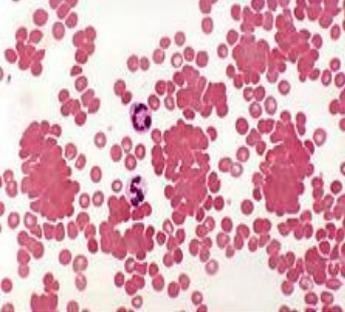


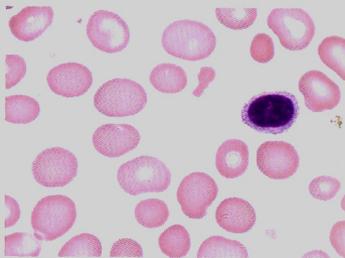
АО «Медицинский Университет Астана»

Кафедра внутренних болезней интернатуры

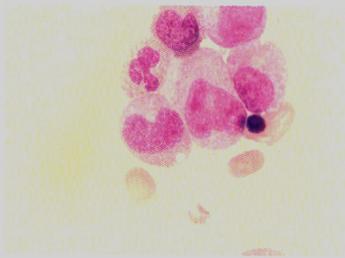
АНЕМИИ



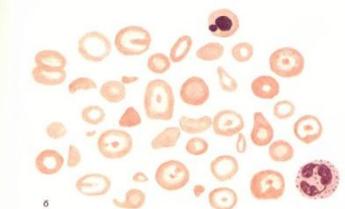
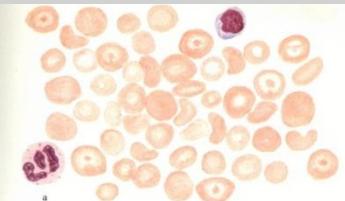
ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ



Мазок периферической крови



Мазок красного костного мозга



Астана 2018

Железодефицитная анемия

Определение

- это анемия, обусловленная дефицитом железа в сыворотке крови, костном мозге и депо.

Эпидемиология

- Люди, страдающие скрытым дефицитом железа и железодефицитной анемией, составляют 15-20% населения Земли.
- По данным официальной статистики в Астане, Алматы и многих других городах Казахстана анемия беременных встречается от 37 до 62% у будущих матерей.
(Каюпова Н.А. Медицинские проблемы демографии // Акуш., гин. и перинатол. – 2007. – 1.- С. 5–10.)

Классификация по МКБ-10

- D50-Железодефицитная анемия
- D50.0 -Железодефицитная анемия вторичная вследствие потери крови (хроническая)
- D62 -Острая постгеморрагическая анемия
- P61.3- Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода
- D50.8 -Другие железодефицитные анемии
- D50.9 -Железодефицитная анемия неуточненная.

Этиология

I. Хронические кровопотери:

- Маточные кровопотери
- Хронические кровопотери из ЖКТ
- Носовые кровотечения
- Геморрагический диатез
- Кровопотери при заболеваниях легких
- Ятрогенные кровопотери.

II. Повышение потребности в железе:

- Беременность
- Роды и лактация
- Период полового созревания
- Интенсивные занятия спортом
- Повышение потребности в железе у больных В12-дефицитной анемии.

III. Недостаточное поступление железа с пищей:

- Алиментарная (у вегетарианцев)
- Употребление крепкого чая.

IV. Нарушение всасывание железа:

- Хронические энтеропатии с синдромом мальабсорбции
- Резекция тонкой кишки
- Резекция желудка по методу Бильрот 2 («конец в бок»), когда происходит выключение части 12-перстной кишки.

V. Нарушение транспорта железа:

- Врожденный гипо- и атрансферринизм
- Гипопротеинемии разного генеза
- Антитела к трансферрину и его рецепторам.

Диагностические критерии:

Клиника

- I. Анемический синдром:
 - Утомляемость
 - Снижение работоспособности
 - Головокружение
 - Шум в ушах
 - Мелькание мушек перед глазами
 - Сердцебиение
 - Одышка при физической нагрузке
 - Бледность кожных покровов



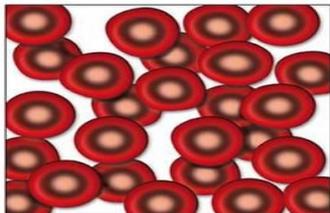
II. Сидеропенический синдром:



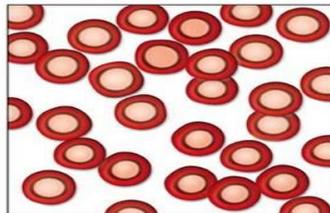
- Извращение вкуса (мел, зубной порошок, уголь, песок, глина)
- Пристрастие к острой, соленой, кислой пище
- Извращения обоняния (бензин, керосин, ацетон, запах лаков, красок, гуталина, нафталина)
- Дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, тусклость, ломкость, симптом койлонихии-ложкообразная вогнутость ногтей)
- Ангулярный стоматит (у 10-15% больных)
- Глоссит (в 10%больных)
- Атрофические изменения слизистой оболочки ЖКТ (боли при глотании)
- Симптом «синих склер»
- Снижение репаративных процессов в коже, слизистых оболочках.
- Императивные позывы на мочеиспускание (невозможность удержать мочу при чихании, кашле, смехе)

Гемограмма:

- Снижение гемоглобина и эритроцитов в крови, причем характерно преимущественное снижение эритроцитов
- Снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах
- Снижение цветового показателя
- Гипохромия эритроцитов
- Микроцитоз – преобладание в мазке периферической крови эритроцитов уменьшенного диаметра



Нормальные эритроциты



Эритроциты при
железодефицитной
анемии

Например:

Эритроциты – $1,9 \cdot 10^{12}/л$ (ж: $3,7-4,7 \cdot 10^{12}$;
м: $4-5,1 \cdot 10^{12}$);

Гемоглобин - 60 г/л (м: 130-160г/л; ж:
120-140г/л);

Цветовой показатель – 0,94 (0,85-1,15);

Ретикулоциты – 1% (0,2-1,2);

MCV – 94 фл (79-103фл);

MCH – 14г (<24);

MCHC – 15 г/д (30-38г/дл);

Тромбоциты - $280 \cdot 10^9/л$ ($180-320 \cdot 10^9/л$);

Лейкоциты – $5,3 \cdot 10^9/л$ ($4-9 \cdot 10^9/л$);

Эозинофилы - 1% (0-5%);

Базофилы - 0% (0-1%);

С/ядерные нейтрофилы - 37% (47-72%);

Лимфоциты - 61% (18-40%);

Моноциты - 1% (2-9%);

СОЭ - 20мм/ч (2-15);

Заключение: гипохромная анемия тяжелой степени, увеличение СОЭ.

Биохимический анализ крови:

- Уменьшение концентрации ферритина (норма: у мужчин 85-130 мкг/л, у женщин 58-150 мкг/л);
- Уменьшение концентрации сывороточного железа (норма: у мужчин 9-28 ммоль/л, у женщин 7-26 ммоль/л);
- Повышение ОЖСС (норма: 44,8-70 ммоль/л);
- Уменьшение насыщения трансферрина железом (норма: 25-40%).

Инструментальные исследования:

- **ЭКГ:** изменения обусловленные миокардиодистрофией: снижение амплитуды зубца Т, в более выраженных случаях – сглаженный или даже отрицательный зубец Т в нескольких грудных отведениях.
- **ЭхоКГ:** при резко выраженной анемии возможны увеличение размеров левого желудочка, гипертрофия межжелудочковой перегородки, снижение фракции выброса.

Принципы лечения ЖДА:

- Диетой нельзя вылечить железодефицитную анемию.
- Применение лекарственных средств, строго соответствующих определенному патогенетическому варианту анемии, то есть используется только препараты железа.
- Используется преимущественно препараты орального применения.
- Лечение адекватно высокими суточными дозами одного препарата с хорошей переносимостью.
- Назначение трансфузии эритроцитов только по жизненным показаниям.
- Оценка эффекта лечения по клинико-лабораторным признакам, в том числе по ретикулоцитарному кризу на 5-7 день от начала терапии.

Общие подходы к лечению ЖДА:

Расчет суточного количества для пероральных препаратов:

$$\text{СКП} = \text{НСД} / \text{СЖП}$$

- СКП - уточное количество препарата;
- НСД – необходимая суточная доза двухвалентного или трехвалентного железа (у взрослых - 200 мг в сутки, у детей – 30-100 мг в сутки);
- СЖП – содержание двухвалентного или трехвалентного железа в единице препарата (таблетке, капсуле, капле раствора, мл сиропа)

Расчет ориентировочной курсовой дозы для парентеральных препаратов:

$$A = M \times (\text{Hb1} - \text{Hb2}) \times 0,24 + D$$

- Где A – количество железа в мг;
- M – масса тела в кг;
- Hb1 – нормативная величина гемоглобина для массы тела не менее 35 кг 130 г/л, более 35 кг – 500 мг;
- Hb2 – уровень гемоглобина у пациента в г/л;
- D – расчетная величина депо железа для массы тела менее 35 кг - 15 мг/кг, более 35 кг – 500мг

Пример рекомендации:

1. Употреблять продукты богатые железом: мясо, морская капуста, гречка, граната и т.д.
2. Принимать сорбифер дурулес по 1 таб x 2 раза в день до нормализации Нв (120г/л), затем по 1 таб в день, 3 месяца
3. Контроль ретикулоцитов на 5-8 день (при эффективной терапии должны получить ретикулоцитоз!)
4. Контроль ОАК с тромбоцитами через 3 недели
5. Не запивать таблетки молоком, кефиром, чаем

Ферропрепараты

Международное непатентованное название	Состав, форма выпуска	Содержание Fe
Железа сульфат + серин (Актиферрин)	Таблетки	34,5 мг Fe ⁺⁺
Железа сульфат (Гемофер Пролонгатум)	Драже	105 мг Fe ⁺⁺
Железа сульфат + аскорбиновая кислота (Сорбифер Дурулес)	Таблетки 320/60мг	100 мг Fe ⁺⁺
Железа сульфат + мукопротеоза + аскорбиновая кислота (Тардиферон)	Таблетки	80 мг Fe ⁺⁺
Декстрановый комплекс (Космофер)	Раствор	В 1 ампуле 5 мл, 100 мг Fe ⁺⁺⁺
Железа полимальтозат (Феррум Лек)	Раствор	В 1 ампуле 2 мл 100 мг Fe ⁺⁺⁺

В₁₂-дефицитная анемия

(Пернициозная анемия/ Болезнь Аддисона-Бирмера /Мегалобластная анемия)

Определение

- это анемия, обусловленная нарушением синтеза ДНК в эритрокариоцитах вследствие дефицита витамина В₁₂ и характеризующихся мегалобластным типом кроветворения.

Эпидемиология

- В течение жизни В₁₂ дефицитной анемией страдает 1% населения.
- Дефицит витамина В₁₂ в крови отмечается у 10% людей старше 70 лет. Обычно встречается в пожилом и старческом возрасте, чаще у мужчин.
- Развивается постепенно.

Классификация по МКБ-10

- D 51.0 Витамин В₁₂ дефицитная анемия вследствие дефицита внутреннего фактора (Пернициозная анемия Аддисона-Бирмера).
- D 51.8 Другие витамин В₁₂ дефицитные анемии.

Этиология:

I. Нарушение секреции желудком «внутреннего фактора» — гастромукопротеина:

1. Атрофический аутоиммунный гастрит с продукцией антител к париетальным клеткам и гастромукопротеину.
2. Тотальная гастрэктомия (реже — субтотальная резекция желудка).
3. Врожденное нарушение секреции гастромукопротеина.
4. Рак желудка.
5. Полипоз желудка.
6. Токсическое действие высоких доз алкоголя на слизистую оболочку желудка.

II. Нарушение всасывания витамина В₁₂ в тонком кишечнике:

1. Резекция участка подвздошной кишки (более 60 см).
2. Синдром мальабсорбции различного генеза (ферментные энтеропатии, целиакия, тропическое спру, энтериты, болезнь Крона, амиоидоз кишечника).
3. Рак тонкого кишечника, лимфома тонкой кишки.
4. Хронический панкреатит с нарушением секреции трипсина.
5. Врожденное отсутствие рецепторов к комплексу «витамин В₁₂+гастромукопротеин» в подвздошной кишке (болезнь Иммерслунд-Грэнбека).
6. Нарушение всасывания витамина В₁₂, вызванное лекарственными средствами (колхицин, неомицин, бигуаниды, циметидин, ПАСК и др.).

III. Конкурентное расходование витамина В₁₂:

1. Инвазия широким лентецом, власоглавом, паразитирующим в нижних отделах подвздошной кишки и в слепой кишке.
2. Множественные дивертикулы тонкого кишечника с дивертикулитом.
3. Операции на тонкой кишке с образованием «слепых петель».

IV. Повышенный расход витамина В₁₂:

1. Многоплодная беременность.
2. Хроническая гемолитическая анемия.
3. Множественная миелома и другие новообразования.
4. Миелопролиферативные заболевания.
5. Тиреотоксикоз.

V. Нарушение поступления витамина В₁₂ с пищей:

Строгое вегетарианство.

VI. Снижение запасов витамина В₁₂:

Выраженный цирроз печени.

VII. Нарушение транспорта витамина В₁₂:

Отсутствие транскобаламина II или появление антител к нему.

Диагностические критерии:

Клиника

I. Поражение пищеварительной системы:

- снижение или отсутствие аппетита
- ощущение тяжести и полноты в подложечной области после еды
- отрыжку съеденной пищей и воздухом
- боль и жжение в языке, в области десен, губ, иногда в области прямой кишки
- гладкий «лакированный» язык
- слизистая оболочка полости рта бледна, могут отмечаться явления афтозного стоматита
- нередко наблюдается увеличение печени и селезенки.

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва, 2003;
2. Мамаева Н.Н., Рябова С.И. Гематология. Москва, 2008;

II. Поражение кроветворной системы

Анемический синдром:

- общая слабость
- Сердцебиение
- Головокружение
- шум в ушах
- обморочные состояния
- при осмотре кожа бледная, часто с *лимонно - желтым оттенком* (гипербилирубинемия в связи с гемолизом).

Синдром миокардиодистрофии:

- тахикардия
- экстрасистолическая аритмия
- приглушенность тонов сердца
- негромкий систолический шум в области верхушки
- одутловатость лица
- пастозность голеней и стоп.
- Иногда поддерживается субфебрильная температура.

III. Поражение нервной системы

Фуникулярный миелоз:

- слабость на ногах
- ощущения ползания мурашек по ногам
- онемение ног
- больным кажется, что они не чувствуют при ходьбе опоры под ногами.
- сенсорная атаксия
- затруднения при ходьбе
- снижаются сухожильные рефлексы;
- наблюдается атрофия мышц нижних конечностей.
- недержание мочи, недержание кала.
- нижний спастический парапарез с резким повышением сухожильных рефлексов и тонуса мышц нижних конечностей;
- нарушение функции тазовых органов характеризуется задержкой мочеиспускания и дефекации.

Очень редко:

- нарушения обоняния, слуха, функции верхних конечностей, а также психические расстройства (бред, галлюцинации, психозы, депрессия).

Гемограмма:

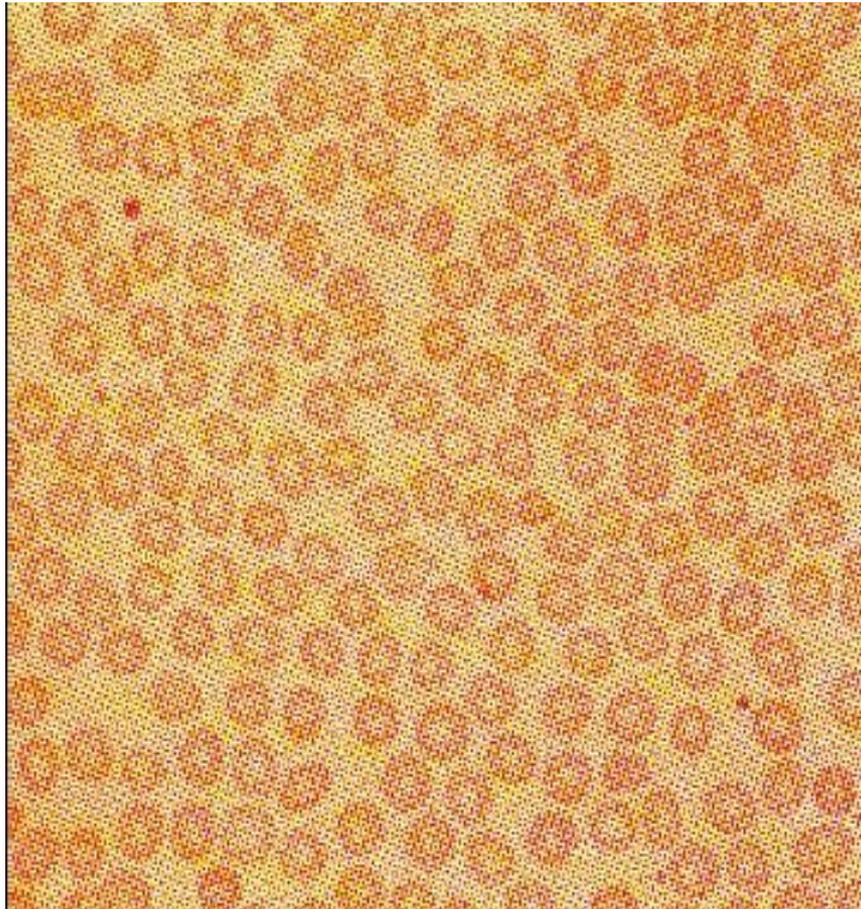
- развитие гиперхромной макроцитарной анемии
- иногда может быть нормохромной
- эритроциты большие (макроциты)
- анизоцитоз (разная величина эритроцитов)
- пойкилоцитоз (изменение формы эритроцитов)
- обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебот).
- возможно наличие базофильной пунктуации
- лейкопения
- нейтропения
- эозинопения
- относительный лимфоцитоз
- появление больших сегментоядерных нейтрофилов с полисегментированным ядром (гиперсегментированные нейтрофилы).
- тромбоцитопения

Например:

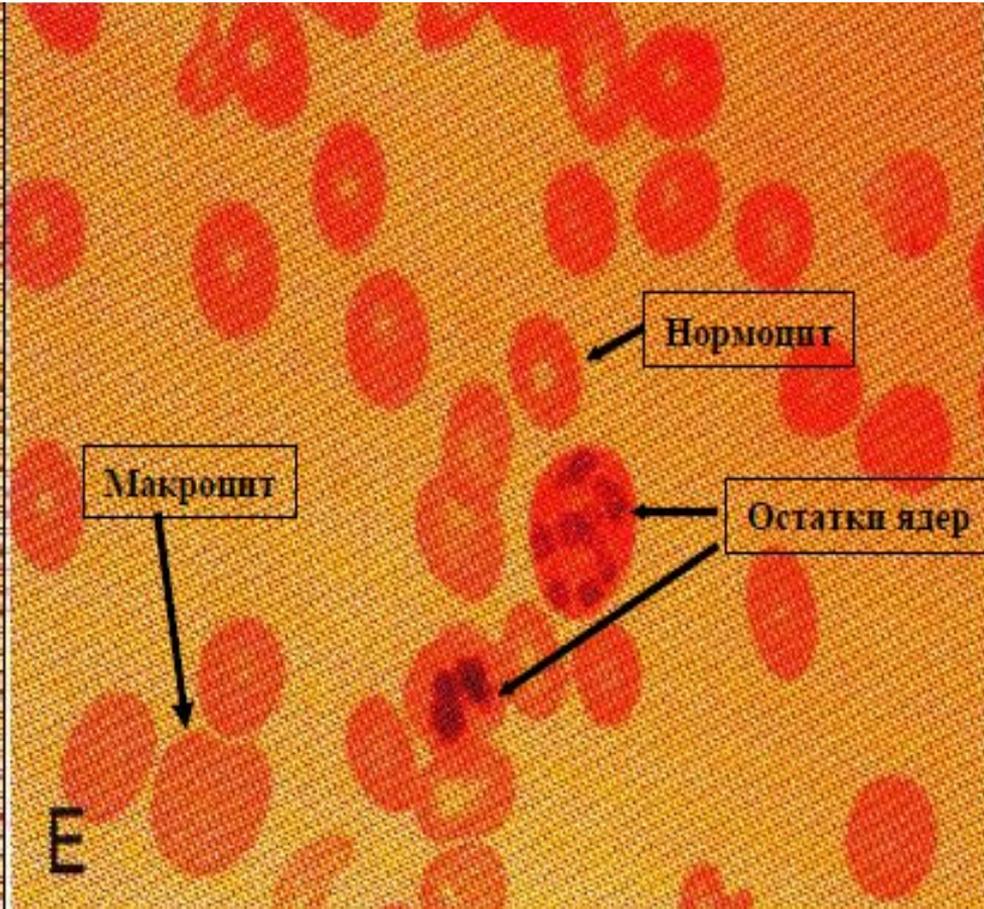
Эритроциты – $1,9 \cdot 10^{12}/л$;
Гемоглобин - 70 г/л;
Цветовой показатель – 1,14;
Ретикулоциты – 0,1 %;
MCV – 115 фл;
MCH – 53 пг;
MCHC – 40 г/д;
Тромбоциты - $100 \cdot 10^9/л$;
Лейкоциты – $2,9 \cdot 10^9/л$;
Эозинофилы - 1%;
Базофилы - 0%;
Нейтрофилы - 37%
Лимфоциты - 61%;
Моноциты - 1%
СОЭ - 5мм/ч;

***Заключение:** гиперхромная анемия средней степени, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, макроциты, тельца Жолли, кольца Кебота.*

**Картина нормальной
периферической крови**

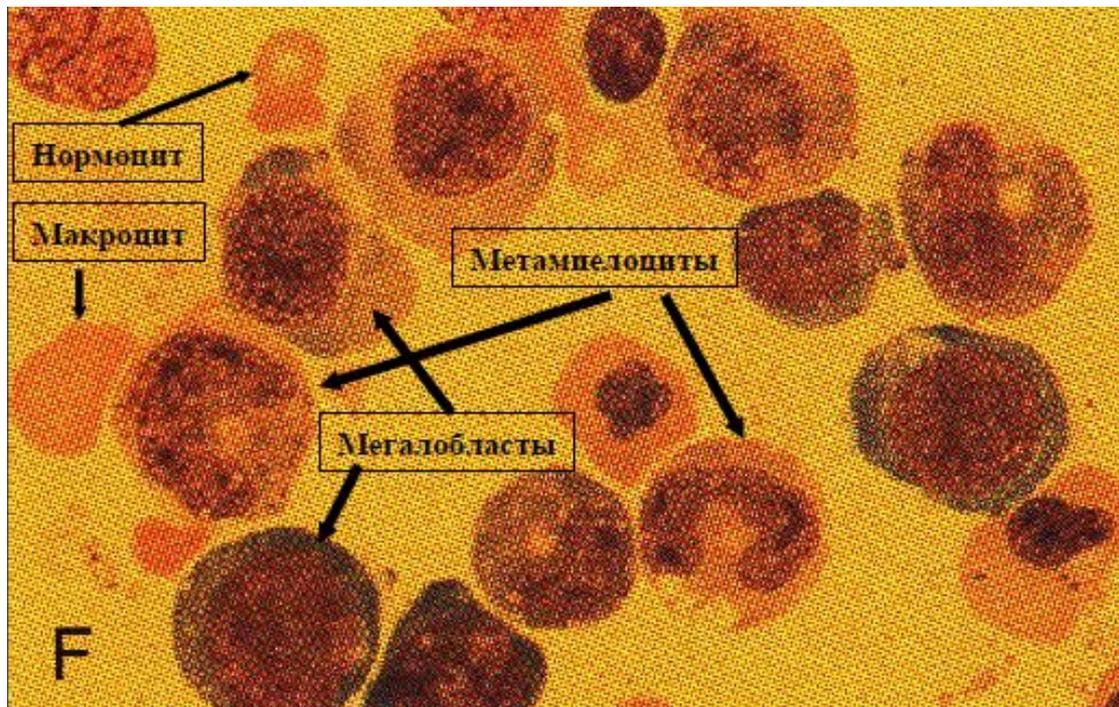


**B_{12} дефицитная анемия
(макроцитоз, гиперхромия)**



Миелограмма:

- раздражение красного кроветворного ростка, его гиперплазия; клетки красного ряда преобладают над клетками белого ряда, отношение лейко/эритро становится равным 1:2, 1:3 (при норме 3:1, 4:1);
- появление мегалобластного типа кроветворения
- в разгаре заболевания преобладают базофильные мегалобласты, их цитоплазма окрашивается в синий цвет («синий костный мозг»). Оксифильные мегалобласты в большей мере насыщены гемоглобином, их цитоплазма окрашивается в красный цвет. При преобладании оксифильных мегалобластов в препаратах костного мозга он выглядит красным («красный» костный мозг). Характерной особенностью мегалобластов является ранняя гемоглобинизация цитоплазмы и задержка созревания ядра;
- изменение клеток миелоидного ряда — они увеличиваются в размерах, встречаются большие метамиелоциты (юные), палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы; характерно появление гиперсегментированных нейтрофилов;



Биохимический анализ крови:

- Неконъюгированная гипербилирубинемия.
- Возможно повышение ЛДГ1 и ЛДГ 2.
- Повышение сывороточного железа (при развитии синдрома гемолиза).

Определение витамина В₁₂ в крови:

- Низкое содержание витамина В₁₂ в крови ниже 150 пг/мл.

Инструментальные исследования:

- ЭФГДС: атрофический гастрит, атрофический дуоденит, атрофический эзофагит (значительно реже). Биопсия слизистой оболочки: атрофический гастрит.
- **Исследование желудочной секреции:** резкое уменьшение количества желудочного сока, отсутствие соляной кислоты (ахилия) и пепсина.
- **рН-метрия:** Гипоацидный гастрит.

Лечение:

Этиологическая терапия:

- при глистной инвазии - **дегельминтизация** (для изгнания широкого лентеца назначают фенасал по определенной схеме или экстракт мужского папоротника).
- при органических заболеваниях кишечника и поносах - **ферментные препараты** (панзинорм, фестал, панкреатин), а также закрепляющие средства (карбонат кальция в сочетании с дерматолом).
- для нормализации кишечной флоры - **ферментные препараты** (панзинорм, фестал, панкреатин), а также подбор диеты, способствующей ликвидации синдромов гнилостной или бродильной диспепсии.
- **хирургическое удаление** опухоли желудка.
- **сбалансированное питание** с достаточным содержанием витаминов, белка, безусловным запрещением алкоголя .

Заместительная терапия:

- **Цианокобаламин** по 500 мкг в/м 1 р/день. Длительность курса 4-6 недель.
- На 5-7 день лечения контроль ретикулоцитов.
- Закрепляющая терапия: цианокобаламин 1 р/нед. в течение 2 месяцев, затем постоянно 2 р/месяц по 400-500 мкг.
- **Оксикобаламин** по 1 мг/сут через день. Можно вводить реже: в течение 3 месяцев 1 р/нед, а затем постоянно 1 р/месяц по 500 мкг.
- При **фуникулярном миелозе** витамин В₁₂ (1000 мкг ежедневно) + кобамамид (500 мкг 1 раз в день в/м) до исчезновения клиники миелоза.

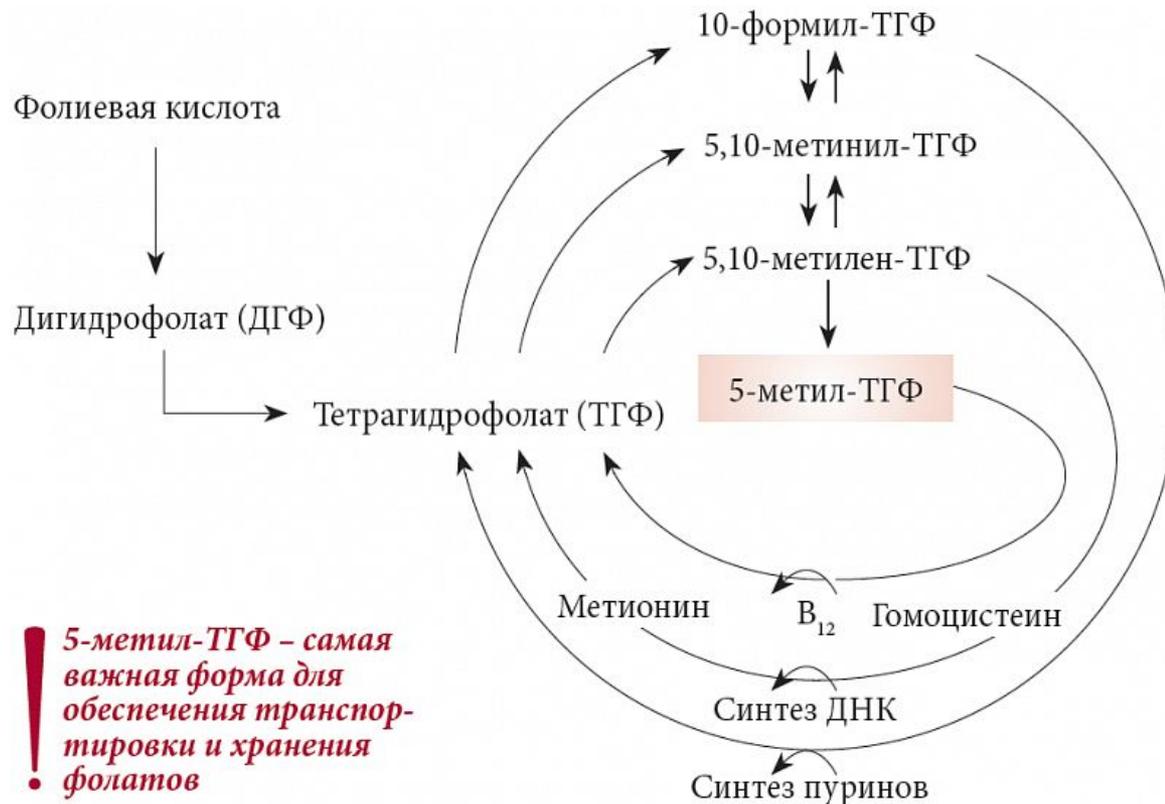
Прогноз: Благоприятный при адекватном лечении анемии и устранении причины заболевания.

Фолиеводефицитная анемия

Определение

- анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты, характеризующаяся трансформацией гемопоэза в костном мозге по мегалобластному типу, вследствие нарушения синтеза ДНК и замедления созревания клеток.

Метаболизм фолиевой кислоты



Этиология

- **Недостаточное поступление фолатов с пищей** (развивается при недостаточном употреблении в пищу овощей и фруктов, мяса и других продуктов, содержащих фолаты, у детей грудного возраста при вскармливании козьим молоком.)
- **Нарушение всасывания фолатов в тонком кишечнике**
- **Повышенная потребность в фолатах** (часто у детей первого года жизни, в периоды интенсивного роста, полового созревания. Повышенная потребность в фолатах характерна для беременности, хронических воспалительных заболеваний, хронических гемолитических анемий, эксфолиативного дерматита, злокачественных новообразований, в том числе гемобластозов.)
- **Хроническая алкогольная интоксикация** (алкоголь нарушает всасывание фолатов в тонком кишечнике)
- **Повышенная потеря фолатов** (может наблюдаться при тяжело протекающем циррозе печени (уменьшается депо фолатов в печени), гемодиализе, сердечной недостаточности.)
- **Прием лекарственных препаратов**
- **Наследственный дефицит ферментов** (наследственный дефицит ферментов дигидрофолатредуктазы, 5-ТН-трансферазы, формиминотрасферазы приводит к нарушению всасывания и метаболизма фолатов и развитию фолиеводефицитной анемии.)

Классификация по МКБ-10

Фолиеводефицитная анемия (D52)

- **D52.0** Фолиеводефицитная анемия, связанная с питанием

Мегалобластная алиментарная анемия

- **D52.1** Фолиеводефицитная анемия медикаментозная

При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

- **D52.8** Другие фолиеводефицитные анемии

- **D52.9** Фолиеводефицитная анемия неуточненная

Анемия, обусловленная недостаточным поступлением в организм фолиевой кислоты.

Клиническая картина

проявлениями анемического синдрома являются:

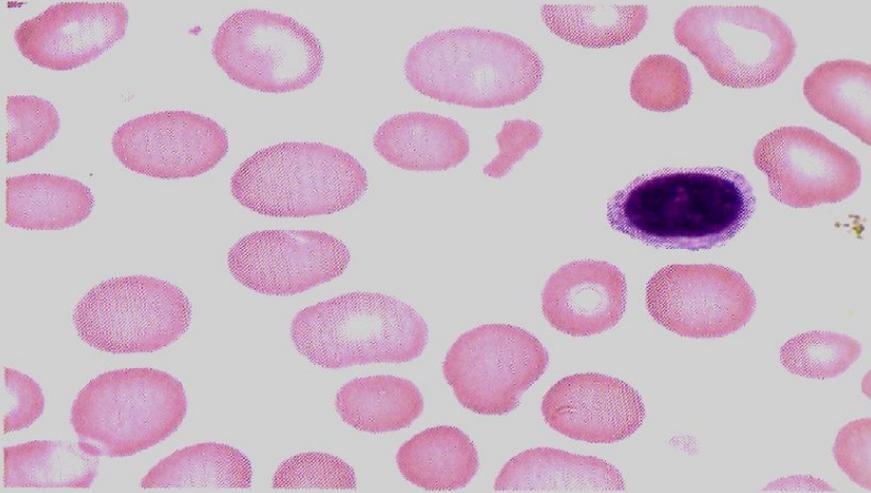
- слабость;
- головокружение;
- шум в ушах;
- одышка;
- тахикардия;
- пальпитации; (*беспорядочное усиленное сердцебиение*)
- бледность кожи с желтушным оттенком (за счет гемолиза)
- ломкость ногтей и сухость кожи.

проявлениями желудочно-кишечного синдрома являются :

- анорексия;
- ощущение тяжести и боли в животе;
- запоры;
- диарея;
- глоссит.

Гематологический синдром

ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ



Мазок периферической крови



Мазок красного костного мозга

- нарушение клеточного деления приводит к формированию крупных клеток крови: мегалобластов, мегалоцитов, гигантских мегакариоцитов;
- нейтропения со сдвигом влево до миелоцитов и более молодых форм, а также наличие гигантских нейтрофилов с полисегментированными ядрами
- появляются тельца Жолли (остатки ядерной субстанции) и кольца Кэбота (остатки ядерной оболочки), базофильная пунктация эритроцитов;
- цветовой показатель всегда более 1,1 (до 1,4)

Общий анализ крови

Эритроциты $2,0 \times 10^{12}$ /л

Гемоглобин 90 г/л

ЦП 1,35

Ретикулоциты 0,1%.

МСV 110 фл

МСН 40 пг

Лейкоциты $3,0 \times 10^9$ /л

(б 1%, э 2%, п/я 1%, с/я 60%, л 30%, м 6%)

Тромбоциты 140×10^9 /л

СОЭ 10 мм/час

Заключение:

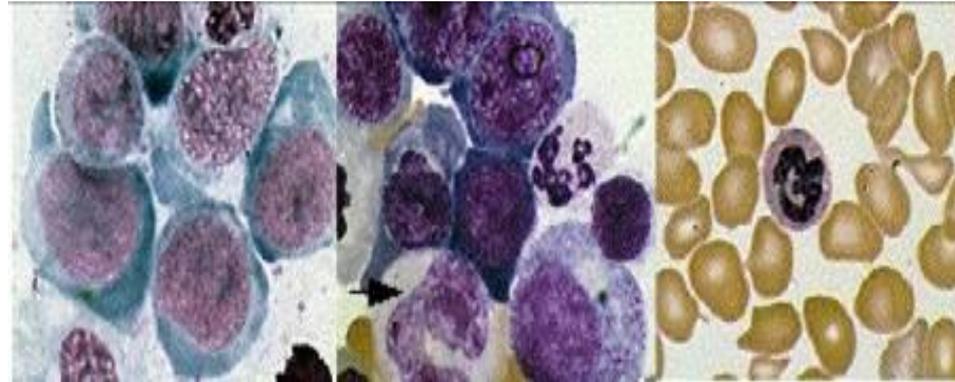
- гиперхромная анемия
- макроцитоз эритроцитов
- снижение количества ретикулоцитов
- лейкопения
- тромбоцитопения
- гиперсегментация нейтрофилов

Биохимический анализ крови

"Фолиевая кислота"

В норме: 4,5 – 21,0 нмоль/л

Миелограмма — характерна гиперплазия красного кроветворного ростка, появление большого количества мегалобластов, гиперсегментированных нейтрофилов.



Диагноз и дифференциальный диагноз

Клиническая картина и лабораторные данные при фолиеводефицитной анемии в целом соответствуют таковым при В12- дефицитной анемии. Дифференциально-диагностические различия между ними представлены в табл.

Табл. Дифференциально-диагностические различия между В12- и фолиеводефицитной анемиями

Признаки	В12-дефицитная анемия	Фолиеводефицитная анемия
Гастрэктомия в анамнезе	Часто	Нет
Возраст больных	Обычно пожилой	Чаще молодой
Атрофический глоссит Hunter	Характерен	Не характерен
Атрофический гастрит с ахилией и снижением уровня пепсина в желудочном соке	Характерен	Не характерен
Фуникулярный миелоз	Характерен	Не характерен
Влияние витамина В12 на содержание ретикулоцитов в периферической крови	Значительно увеличивает	Не влияет
Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах	В сыворотке крови повышено, в эритроцитах — незначительно снижено или нормальное	Снижено
Содержание в крови витамина В12	Значительно снижено	Нормальное
Окраска стернального пунктата ализариновым красным	Мегалобласты окрашиваются	Мегалобласты не окрашиваются
Суточная экскреция с мочой метилмалоновой кислоты	Значительно увеличена	Нормальная
Проба с гистидином	Отрицательная	Положительная

Лечение

Лечение фолиеводефицитной анемии предполагает следующие методы:

- устранение причины анемии;
- восстановление уровня эритроцитов;
- лечение препаратами фолиевой кислоты;
- На 5-7 день лечения контроль ретикулоцитов.
- профилактика анемии

Препараты:

- **Фолиевая кислота (*Folic acid*)**

Внутрь. Фолиеводефицитная анемия: взрослым и детям любого возраста начальная доза — 1 мг/сут.

Поддерживающее лечение: для новорожденных — 0,1 мг/сут; для детей до 4 лет — 0,3 мг/сут; для детей старше 4 лет и взрослых — 0,4 мг/сут; при беременности и лактации — от 0,1 до 0,8 мг/сут.

При гипо- и авитаминозе фолиевой кислоты (в зависимости от тяжести авитаминоза): взрослым — до 5 мг/сут; детям — в меньших дозах в зависимости от возраста. Курс лечения составляет 20–30 дней.

- **Аскофол (*Ascofol*)**

Внутрь, после еды, по 1–2 табл. 3 раза в день. Ежедневно в течение 20–30 дней.

- **Фолацин (*Folacin*)**

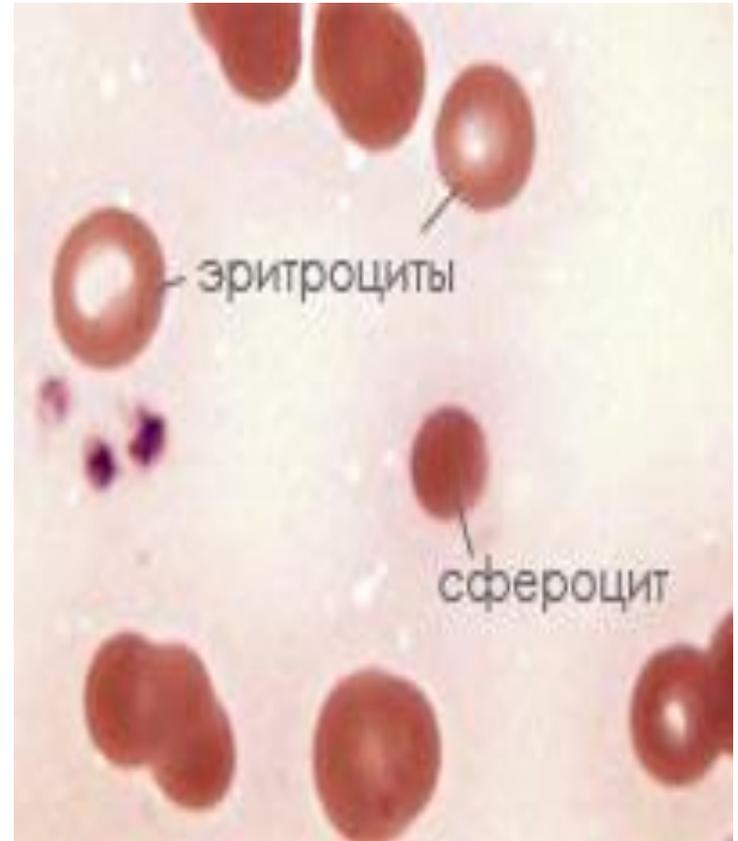
Внутрь. Лечение мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом фолиевой кислоты, — по 5 мг/сут в течение 4 мес, профилактика — по 2,5 мг/сут. Профилактика и лечение макроцитарной анемии при мальабсорбции, воспалительных заболеваниях кишечника и несбалансированном или неполноценном питании — по 15 мг/сут, пациентам со спру — по 5–15 мг/сут. Профилактика развития у плода дефектов нервной трубки — по 2,5 мг/сут в течение 4 нед до предполагаемой беременности, в течение первого триместра беременности продолжить прием.

Прогноз. Благоприятный при адекватном лечении анемии и устранении причины заболевания.

Гемолитические анемии

Болезнь Миньковского—Шоффара (наследственный микросфероцитоз)

Микросфероцитарная гемолитическая анемия (болезнь Миньковского — Шоффара) — наследственное заболевание, обусловленное дефектом белков мембраны эритроцитов, приобретающих сферическую форму с последующим их разрушением макрофагами селезенки. (Немецкий терапевт О. Миньковский (1900) первым дал описание семейной гемолитической анемии; М.А. Шоффар (1907), французский терапевт, обнаружил у больных снижение резистентности эритроцитов и связанное с этим усиление гемолиза.)

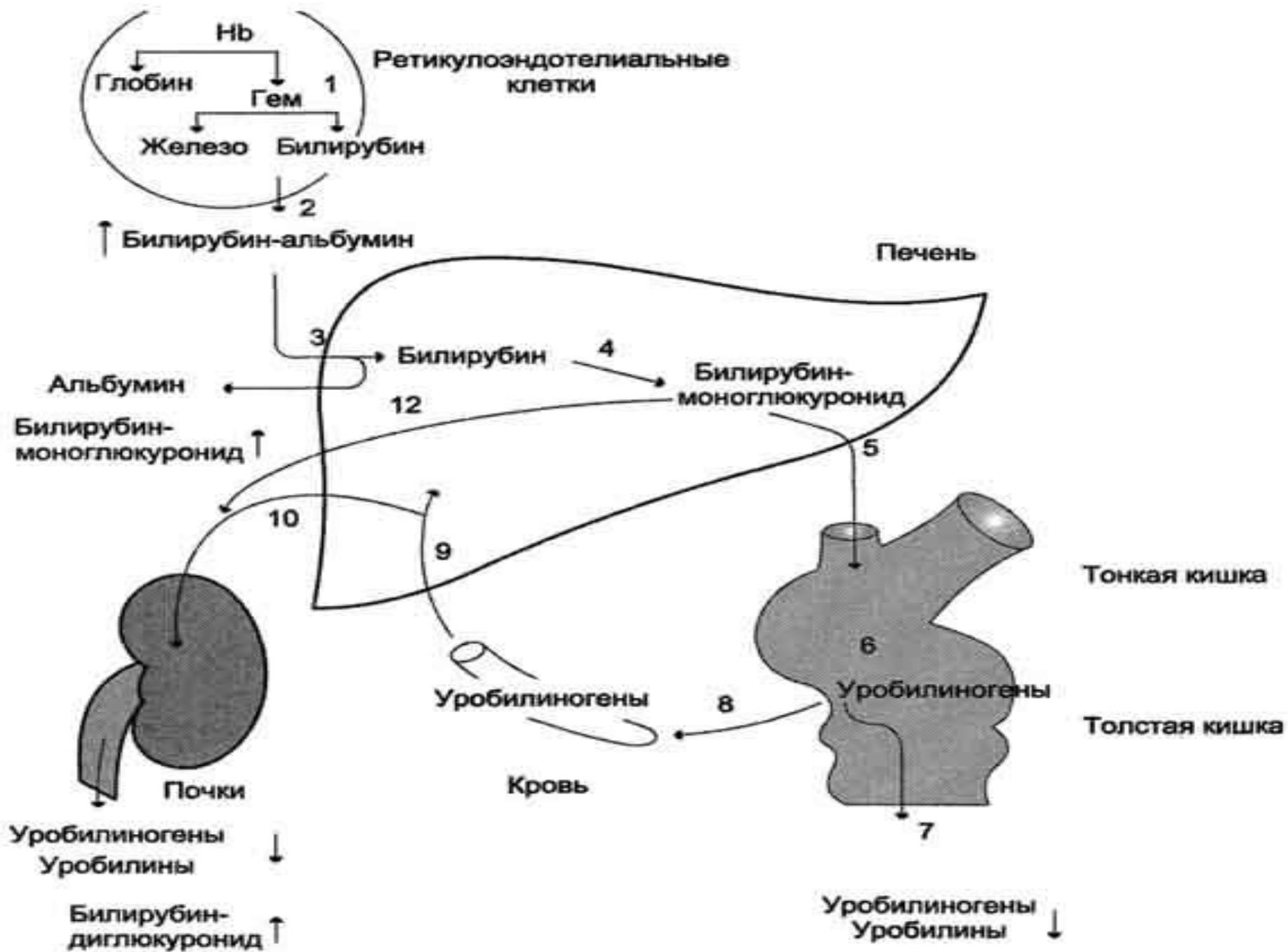


Эпидемиология и этиология

- Заболевание распространено повсеместно, частота встречаемости составляет 1:5 000 в популяции. Передается по аутосомно-доминантному типу; около 25 % случаев спорадические, обусловленные возникновением новой мутации.
- Чаще встречается у жителей Северной Европы, где распространённость заболевания составляет 1 на 5000 населения.
- Микросфероцитарная гемолитическая анемия наследуется по аутосомно-доминантному типу, встречается в основном гетерозиготная форма заболевания.

Патогенез

- Микросфероцитоз - генетический обусловленный дефект мембраны эритроцитов (дефицит определённых структурных белков **спектрины, анкирины, актины**). Эти белки служат для поддержания двояковогнутой формы эритроцитов и в то же время позволяют им деформироваться при прохождении через узкие капилляры.
- Дефицит этих белков приводит к дестабилизации липидной структуры мембраны эритроцитов, **нарушается работа натрий-калиевого насоса** мембраны. Повышается проницаемость эритроцита для ионов натрия. Поступая в клетку, натрий тянет за собой воду.
- Эритроцит приобретает **сферическую форму** - наиболее энергетически выгодную. При этом он уменьшается в диаметре, но увеличивается его толщина.
- Эритроцит вследствие изменённой структуры мембраны **не способен к трансформации** при прохождении мелких межсинусоидальных пространств селезёнки, где снижена концентрация глюкозы и холестерина, что способствует ещё большему набуханию эритроцита.
- Прохождение сопровождается **отрывом липидных структур**.
- Эритроцит становится всё более дефектным и маленьким.
- Такой эритроцит воспринимается **макрофагами селезёнки как чужеродный**, захватывается и разрушается.
- Происходит **внутриклеточный гемолиз**.



Клиника

- **Анемический синдром:**
 - Бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек
 - слабость, снижение работоспособности;
 - головокружение;
 - обморочные состояния;
 - шум в ушах;
 - мелькание « мушек» перед глазами;
 - одышка (учащенное дыхание) и сердцебиение при незначительной физической нагрузке.
- **Синдром гемолиза.** Разрушение эритроцитов приводит к образованию большого количества билирубина в крови, желчи, моче и кале. Симптомы:
 - желтая окраска кожи (лимонный оттенок), глаз, слизистой оболочки полости рта;
 - изменение окраски мочи на более темную (от ярко-желтой до коричневатой), потемнение кала, появление желтой окраски слез и слюны;
 - боли в левом подреберье за счет увеличения селезенки;
 - боли в правом подреберье за счет увеличения печени и появления камней в желчном пузыре и желчных протоках.

- ***Тромботический синдром*** – образование тромбов преимущественно внутри мелких сосудов в результате стимуляции свертывания крови при разрушении эритроцитов. Выделяют несколько симптомов.
 - Образование язв (глубоких дефектов) передней поверхности голеней.
- ***Синдром аномалий (нарушений) развития.*** Появляется с момента рождения, усиливается в детском возрасте. Симптомы:
 - башенный (то есть вытянутый в высоту) череп;
 - выступающие скуловые дуги;
 - узкие глазницы;
 - утолщение участков ребер в месте их прикрепления к грудице (центральной кости передней поверхности грудной клетки);
 - укорочение пальцев;
 - искривление голеней.

Гемограмма

Общий анализ крови (ОАК) – нормохромная, микросфероцитарная, гиперрегенераторная анемия, ретикулоцитоз, лейкоцитоз, ускорение СОЭ.

Пример:

Эритроциты — $2,1 \cdot 10^{12}/л$

Нв — 68 г/л

ЦП — 1,0

Ретикулоциты — 56 ‰

Тромбоциты — $260 \cdot 10^9/л$

Лейкоциты — $11,1 \cdot 10^9/л$

Эозинофилы — 1%

п/я — 8%

с/я — 60, %

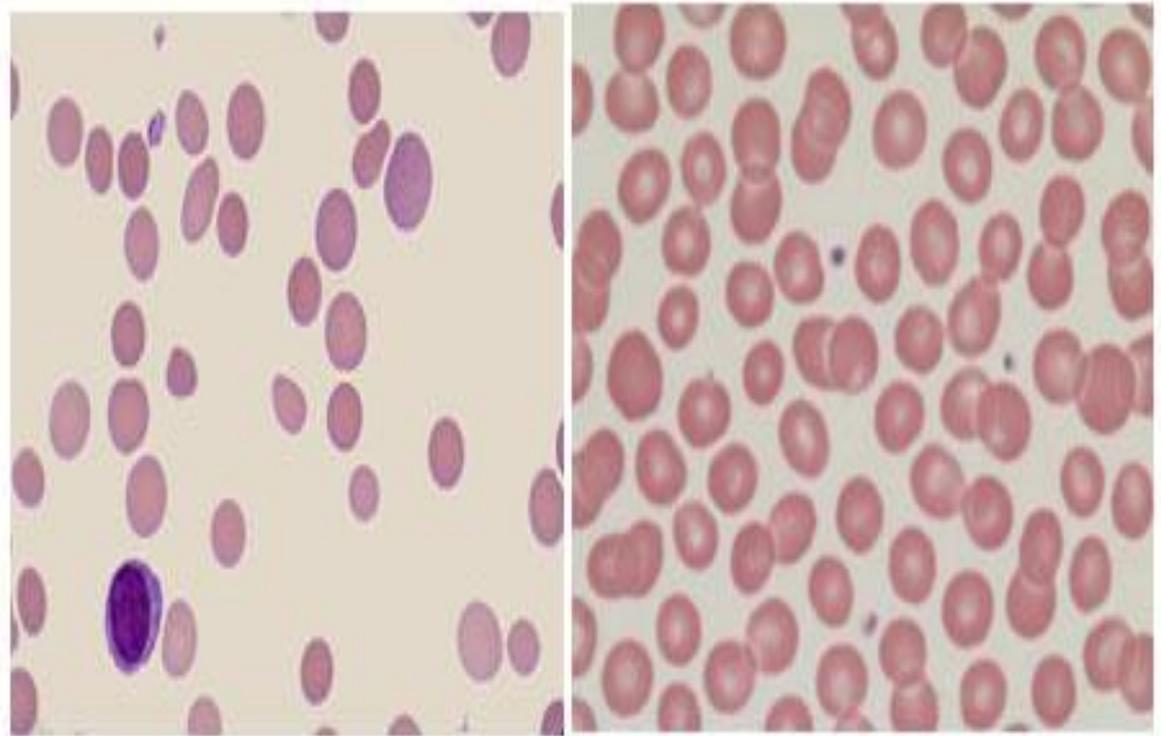
Лимфоциты — 30%

Моноциты — 2%

СОЭ — 22 мм/ч

Анизоцитоз +++

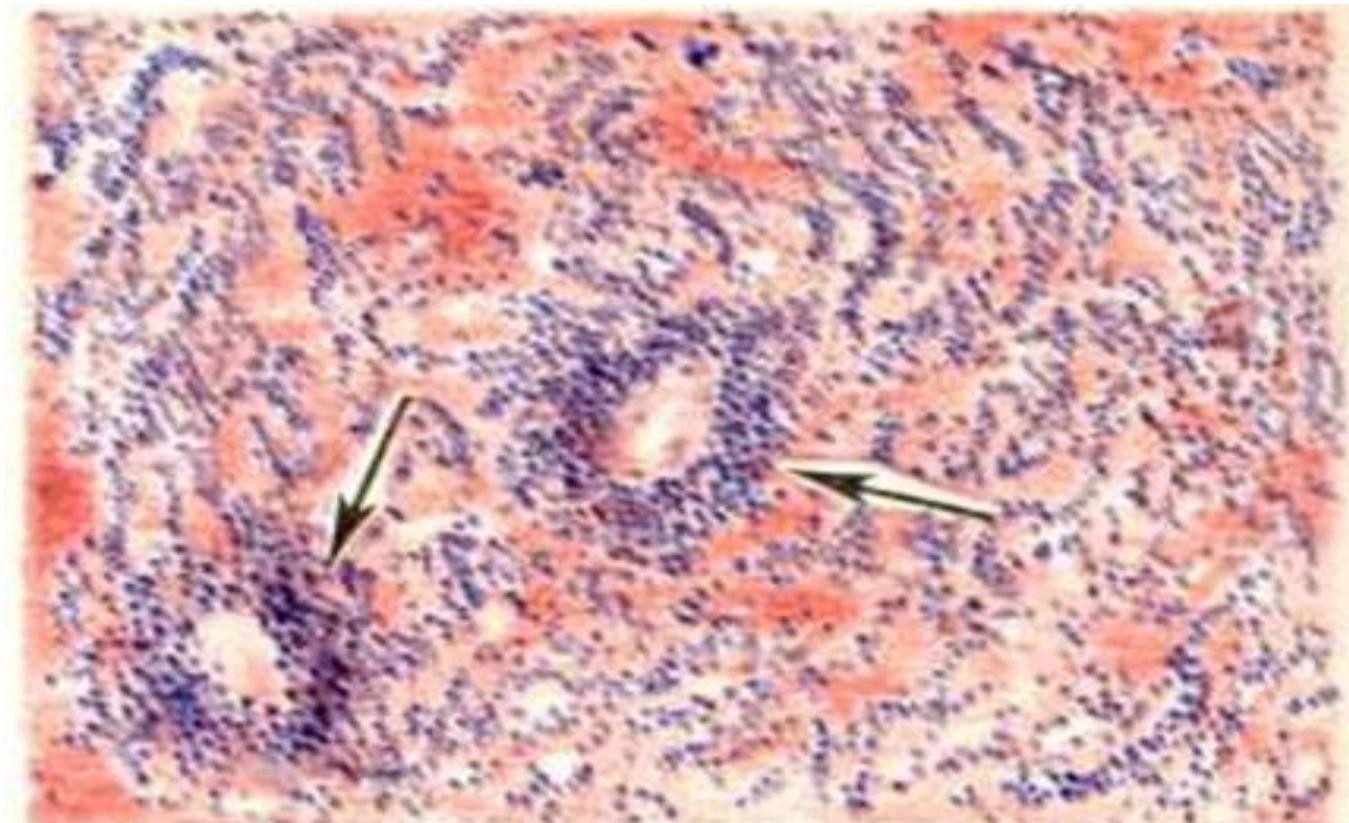
Ht — 30 %



Морфология микросфероцитов в мазках периферической крови больного (слева), здорового (справа).

- **Общий анализ мочи (ОАМ)** – уробилинурия, а во время гемолитического криза – альбуминурия, микрогематурия;
- **Биохимический анализ крови:**
 - гипербилирубинемия за счет непрямой фракции
 - а во время криза повышение активности аланинаминотрансферазы и содержания сывороточного железа, ферритина.
- **Осмотическая резистентность эритроцитов** - снижено. В норме гемолиз начинает происходить при концентрации хлорида натрия 0,46 - 0,42% и полный гемолиз при 0,32 - 0,3%.

- В миелограмме определяются признаки гиперплазии красного кровяного ростка – увеличение количества эритрокариоцитов (компенсаторный механизм).



Диагностическими критериями наследственной микросфероцитарной анемии являются:

- I. Клиническая: 1) анемический синдром; 2) синдром гемолиза; 3) тромботический синдром; 4) синдром аномалий (нарушений) развития.
- II. Гемолитическая триада: 1) ретикулоцитоз в периферической крови; 2) микросфероцитоз эритроцитов; 3) снижение осмотической стойкости эритроцитов.
- III. Гиперплазия красного кроветворного ростка по данным миелограммы.
- IV. Повышение содержания железа в крови.
- V. Укорочение продолжительности жизни эритроцитов.
- VI. Эффективность спленэктомии.

Лечение

- ***Спленэктомия*** (основной метод лечения наследственного микросфероцитоза) + ***Холецистэктомия***.
- Переливание эритроцитарной массы производится только по жизненным показаниям — при крайне тяжелой степени анемии, в период тяжелых гемолитических кризов.
- Десферал суточная доза 20-40 мг/кг, во время повышение активности аланинаминотрансферазы и содержания сывороточного железа, ферритина.
- Назначают фолиевую кислоту по 1 мг в сут в период гемолиза.
- При апластическом кризе Ig человека для в/в введения в дозе 1 - 2 г/сут. в течение 5 дней.

Прогноз при наследственном микросфероцитозе благоприятный.

Талассемия

Определение

Термином «талассемия» обозначается группа заболеваний крови, характеризующихся пониженным синтезом одного или двух типов полипептидных цепей (α или β), формирующих нормальную молекулу гемоглобина взрослого человека ($HbA, \alpha_2\beta_2$), результатом которого является снижение уровня наполнения эритроцитов гемоглобином и анемия

(Руководство по клиническому лечению талассемии, II издание Мария–Доменика Каппеллини (Maria-Domenica Cappellini) и соавторы

Эпидемиология

Альфа-талассемия распространена в Западной Африке и Южной Азии. Бета-талассемия часто встречается в странах Средиземноморья, Западной Азии и Северной Африки. Это регионы, где распространена малярия. Гетерозиготные носители мутаций в генах альфа- и бета цепей гемоглобина являются более устойчивыми к малярийному плазмодию. Имеются очаги талассемии в [Азербайджане](#), в равнинных районах которого гетерозиготная бета-талассемия наблюдается у 7—10 % населения

Классификация

β -талассемия — в основе лежит поражение бета-цепей.

- В 0 - талассемия гомозиготная (болезнь Ку-ли);
 - В- талассемия гетерозиготная;
 - В- талассемия промежуточная;
 - β - δ -талассемия – поражаются бета- и дельта-цепи.
 - ϵ - В- талассемия.
- α -талассемия — поражаются альфа-цепи:
 - гетерозиготное носительство немого гена (α -th₂);
 - гетерозиготное носительство манифестного гена (α -th₁);
 - гемоглобинопатия H;
 - гомозиготная α -талассемия (водянка плода с HbBart's).
 - γ -талассемия – поражаются гамма-цепи.
 - δ -талассемия – поражаются дельта-цепи.
 - Талассемия, связанная со структурными нарушениями гемоглобина:
 - Lepore-гемоглобинопатия;
 - гемоглобинопатия Constant Spring (GS)

Классификация по МКБ 10

- **Талассемия (D56)**
- **D56.0 Альфа-талассемия**
- Исключена: водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью (
- **D56.1 Бета-талассемия**
- Анемия Кули Тяжелая бета-талассемия Серповидно-клеточная бета-талассемия Талассемия: . промежуточная . большая
- **D56.2 Дельта-бета-талассемия**
- **D56.3 Носительство признака талассемии**
- **D56.4 Наследственное персистирование фетального гемоглобина [HbF]**
- **D56.8 Другие талассемии**
- **D56.9 Талассемия неуточненная**
- Средиземноморская анемия (с другой гемоглобинопатией) Талассемия (малая) (смешанная) (с другой гемоглобинопатией)

Этиология и патогенез

У больных талассемиями имеется генетический дефект в виде делеции генов, контролирующих синтез цепей глобина, а в ряде случаев наблюдается аномалия РНК. За синтез α -цепи глобина ответственны 4 гена, расположенных в хромосоме 16. Синтез β -цепи глобина контролируется геном, локализованным в хромосоме 11.

Вследствие указанных генетических дефектов развивается дефицит мРНК и нарушается синтез полипептидных цепей гемоглобина. Дефект синтеза может наблюдаться в любой полипептидной цепи (α , β , γ , δ), при этом образование одной цепи резко снижено или даже отсутствует, а другие цепи синтезируются в избытке, подвергаются агрегации на мембране эритроцитов.

Указанные процессы сопровождаются активацией перекисного окисления липидов мембраны эритроцитов, кроме того, синтезируемые в избытке полипептидные цепи самоокисляются, что приводит к образованию агрессивных свободных кислородных радикалов. В конечном итоге наступает разрушение эритроцитов преимущественно в селезенке, развивается гемолитическая анемия

Клиника

Клинические проявления заболевания при всех формах сходны, но варьируют по своей выраженности

- при малой форме (гетерезиготная) они выражены менее, при большой талассемии (гомозиготная) признаки заболевания максимальны.

- Как и при других наследственных гемолитических анемиях, имеются выраженные изменения лицевого скелета, черепа, длинных трубчатых костей (что сопровождается их переломами)

- Физическое и половое развитие ребенка может сильно замедляться, характерен низкий рост.

- Постоянный гемолиз способствует гемосидерозу печени (цирроз), миокарда (сердечная недостаточность), развитию холелитиаза.

- Характерна спленомегалия, иногда селезенка достигает значительных размеров.

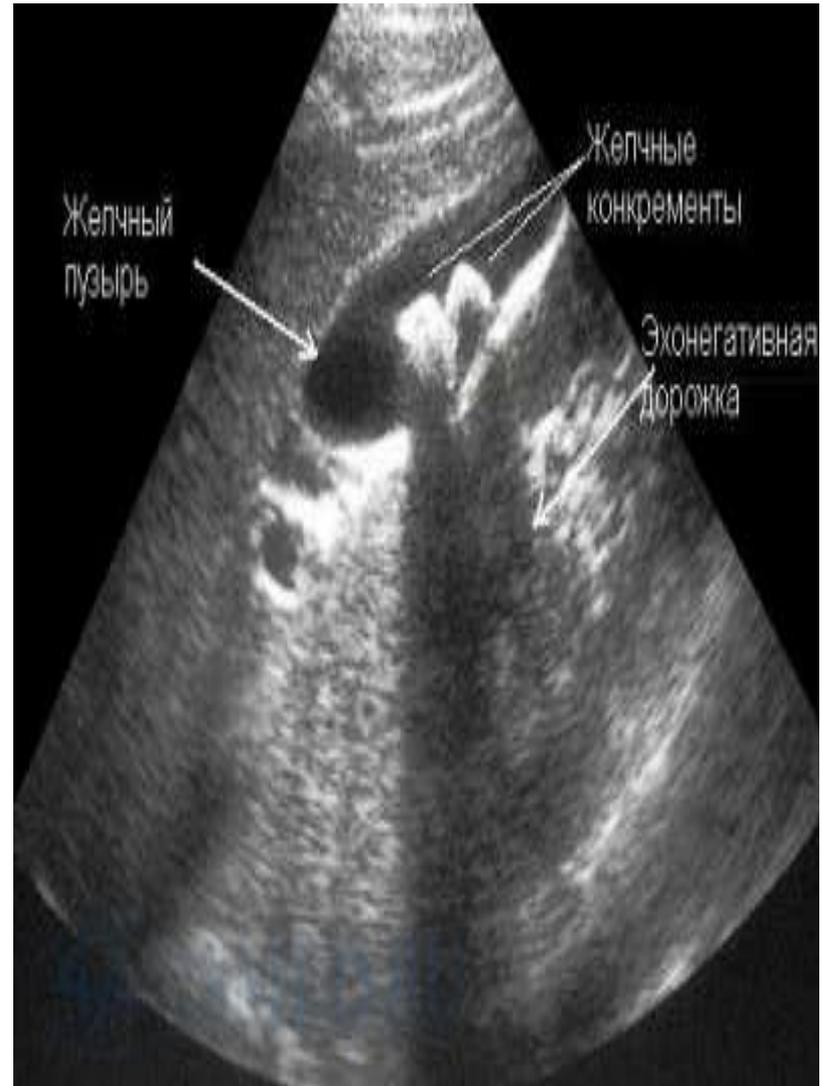
Клинические признаки-гомозиготная форма

- Седловидная (сильно сплюснутая) переносица.
- Патологически увеличенная верхняя челюсть.
- Непропорционально увеличенная верхняя челюсть
- Выраженная бледность или желтушность кожных покровов.
- Форма черепа близка к квадратной.
- Сильное суженый разрез глаз даже у представителей европеоидной расы.



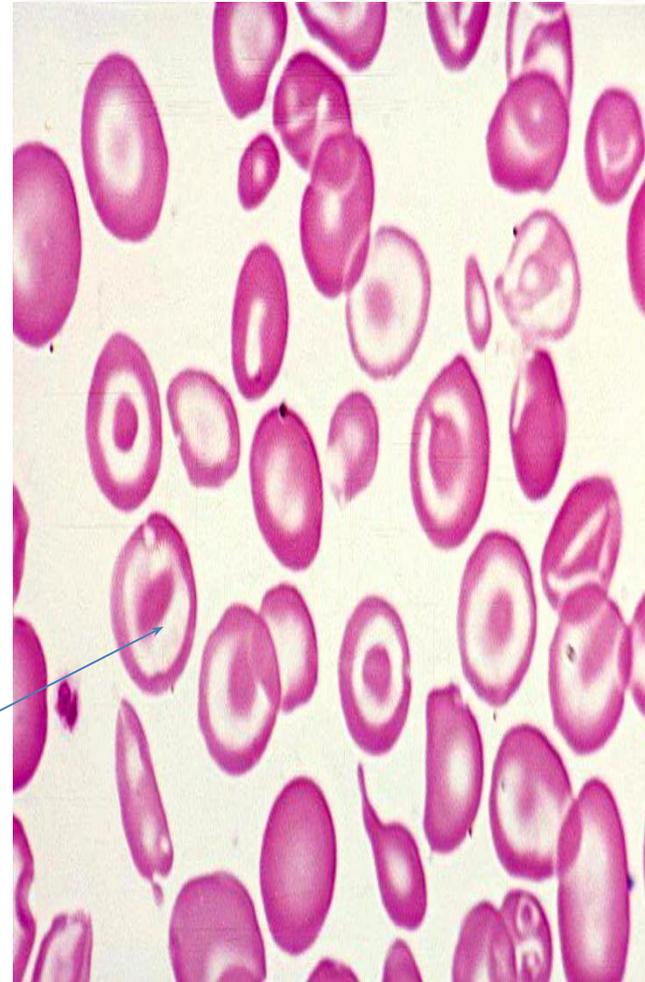
Клинические признаки-гомозиготная форма

- Увеличенная селезёнка и печень.
- Билирубиновые камни в жёлчных путях.
- Значительное отставание в развитии (как физическом, так и половом).
- Повышенная утомляемость и слабость даже при отсутствии физических нагрузок.
- Язвочки в зоне голеней.
- Водянка плода.
- Падение иммунного ответа, из-за чего организм перестаёт сопротивляться вирусам и бактериям.



Гемограмма

- выраженная гипохромная анемия (уровень гемоглобина падает до 30-40 г/л), цветовой показатель снижается до 0.5-0.8;
 - анизоцитоз эритроцитов, присутствие микроцитов, фрагментированных пойкилоцитов, мишеневидных эритроцитов, наличие базофильной зернистости эритроцитов, иногда овалоцитов. Мишеневидные эритроциты - это плоские, бледные эритроциты с центральным расположением гемоглобина в виде мишени ; у мишеневидных эритроцитов и овалоцитов повышена осмотическая стойкость;
 - появление в периферической крови нормобластов, иногда — эритробластов;
 - увеличение количества ретикулоцитов;
 - лейкопения, лимфоцитоз
-
- Мишеневидные клетки



ОАК больного

RBC	4,93	$3,8-5,5 \times 10^{12}/л$
Hb	99	130-155 г/л
MCV	63,5	80-95 фл
MCH	20,3	27-31 пг
MCHC	316	30,0-38,0 г/л
RDW	18,1	11,5-14,5%

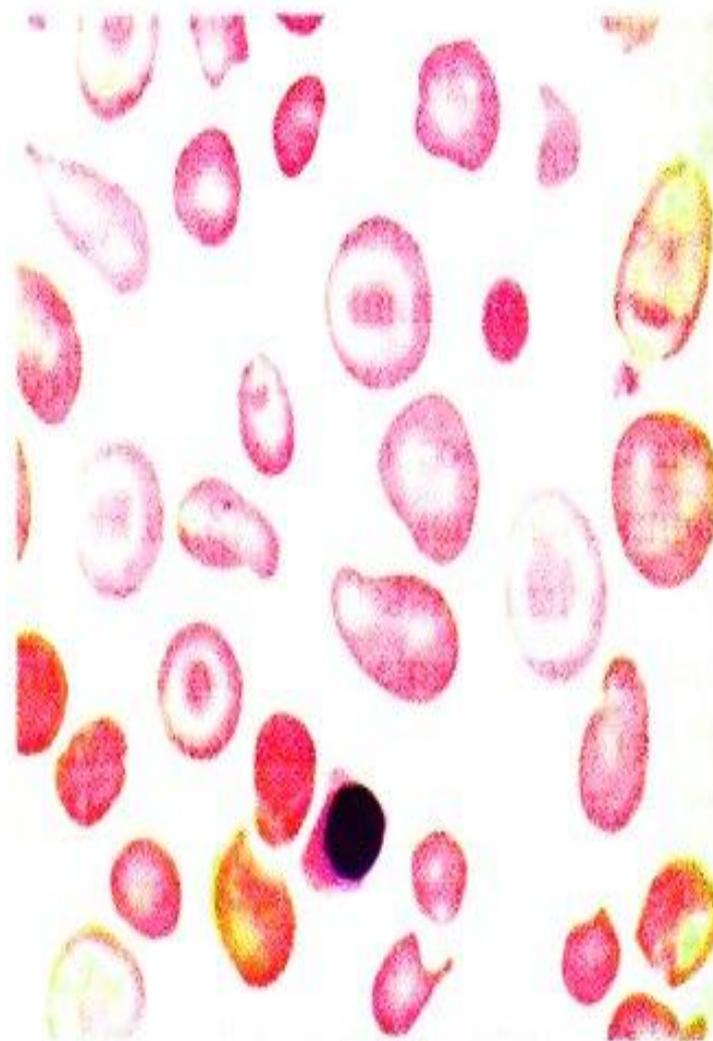
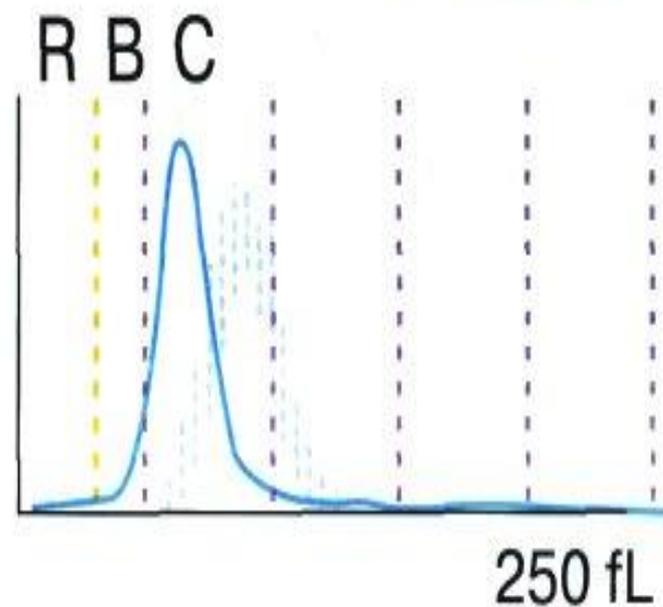
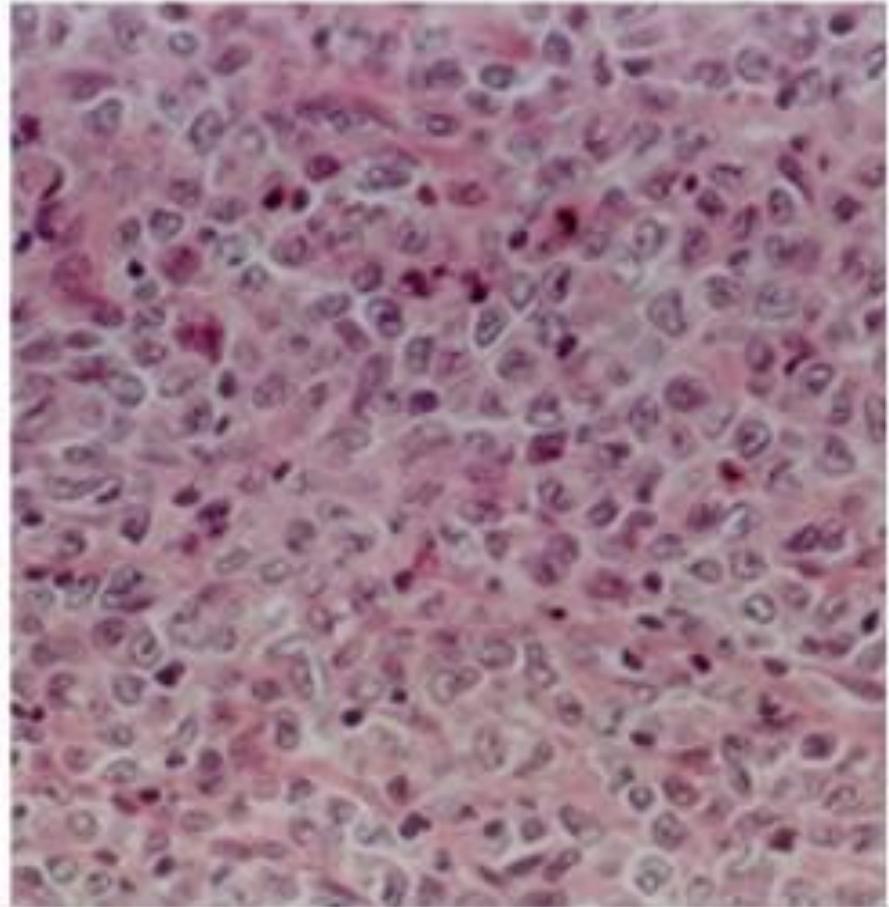


Рис. 61. Талассемия. Периферическая кровь. $\times 900$.

Миелограмма (анализ стернального пунктата) —

- гиперплазия красного кроветворного ростка,
- значительное увеличение количества базофильных эритробластов и нормобластов



Данные электрофореза гемоглобина при талассемиях

	A	F	A2	S	другие
Норма	97	<1	2-3	-	-
β -талассемия малая	80-95	1-5	3-7	-	-
β -талассемия промежуточная	30-50	50-70	0-5	-	-
β -талассемия большая	0-20	80-100	0-13	-	-
α -талассемия малая	85-95	-	-	-	Гемоглобин Барта 0–10% при рождении
Гемоглобинопатия H (α -талассемия промежуточная)	60-95	-	-	-	Гемоглобин H 5–30%, гемоглобин Барта 20–30% при рождении
Внутриутробная водянка (болезнь Барта)	-	-	-	-	Гемоглобин Барта 80–90%

Рентгенограмма

- На рентгенограмме черепа определяется истончение кортикального слоя, расширение диплоических пространств со структурой в виде «солнечных лучей» и появление гранул или феномен «ground glass» («матовое стекло»). Трубчатые кости могут иметь истончение кортикального слоя, расширение костномозгового пространства и очаги остеопороза. Тела позвонков могут характеризоваться наличием гранул или феноменом «ground glass». Фаланги пальцев могут быть выпуклой или прямоугольной формы.



Диагностические критерии

- Наследственный характер анемии и принадлежность больных к определенной этнической группе (жители побережья Средиземного моря, Средней Азии, Кавказа, Африки)
- Гипохромная анемия, ретикулоцитоз; наличие нормобластов, мишеневидных эритроцитов, базофильной зернистости и других морфологических изменений эритроцитов. Анемия значительно более выражена при гомозиготной β -талассемии, при α -талассемии (особенно при гетерозиготных формах) анемия выражена меньше
- Повышенный уровень сывороточного железа. • Неконъюгированная гипербилирубинемия.
- Увеличение селезенки.
- Желтуха (Интенсивность желтухи различная в зависимости от формы талассемии и выраженности гемолиза.)
- Гиперплазия красного кровяного ростка, увеличение количества нормобластов и эритробластов (по данным миелограммы).
- Изменение соотношения фракций гемоглобина (по данным электрофореза гемоглобина).
- Повышение осмотической стойкости эритроцитов

Принципы лечения

1. Регулярные трансфузии эритроцитарной массы (1–3 дозы каждые 3–5 недель): целевой уровень гемоглобина составляет 100–120 г/л.
2. Профилактика и лечение трансфузионной перегрузки железом при уровне ферритина более 1000 нг/мл.
 - Десферал 500 мг № 10 (Desferrioxamine) вводят по 50 мг/кг подкожно в течение 8–12 ч или внутривенно капельно 5 дней в неделю. Возможные побочные эффекты: повреждение сетчатки, катаракта иерсиниозная инфекция.
 - Эксиджад 250 (500) мг № 28 (Deferasirox) принимают в дозе 10–30 мг/кг один раз в день внутрь в виде раствора шипучей таблетки длительно, не менее 1 года.
3. Заместительная гормональная терапия: использование гормонов роста, половых, тиреоидных гормонов, ингибиторов остеокластов (богатая кальцием диета, саплементация кальцием, при необходимости в сочетании с витамином Д, бисфосфонаты).
4. Спленэктомия в случае массивной спленомегалии и повышения трансфузионной зависимости.
5. Аллогенная трансплантация костного мозга.

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Определение

Аутоиммунные гемолитические анемии — это группа гемолитических анемии, обусловленные образованием аутоантител направленных против поверхностных антигенов аутологичных эритроцитов

Эпидемиология

Распространенность аутоиммунных гемолитических анемий — 1:500000 населения. Заболевание наблюдается у лиц обоего пола, но чаще у женщин с частотой 1 на 75-80 тысяч человек.

Этиология

Идиопатическая: аутоиммунная гемолитическая анемия, возникающая без известной причины

Симптоматическая: аутоиммунные гемолитические анемии развиваются на фоне других заболеваний - СКВ, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, хронический лимфолейкоз, СПИД, инфекционные заболеваний (микоплазменная пневмония, сифилис, вирусные инфекции) и др.

Классификация (по МКБ 10)

D5959. Приобретённая гемолитическая анемия

D59.059.0 Медикаментозная аутоиммунная гемолитическая анемия

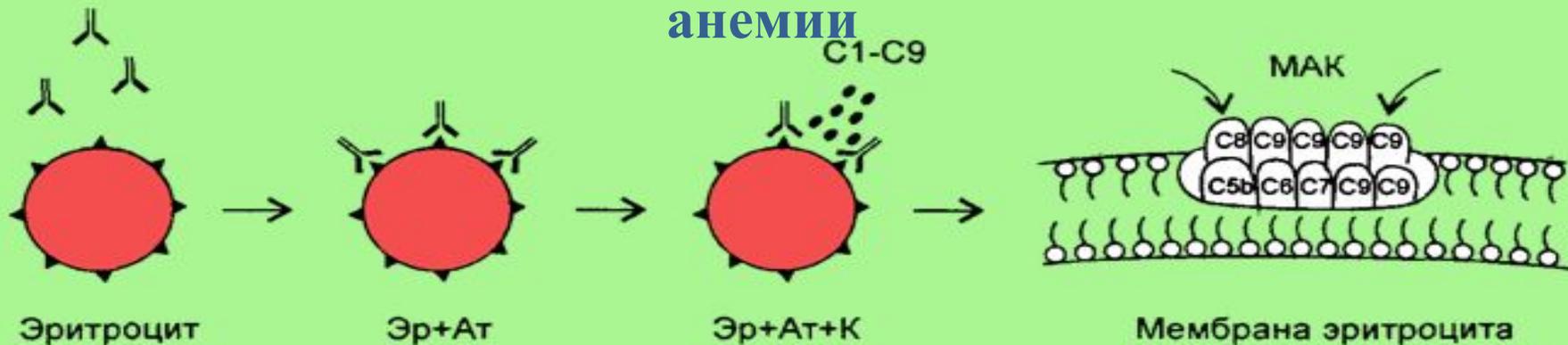
D59.1 Другие аутоиммунные гемолитические анемии

- Аутоиммунная гемолитическая болезнь (холодовый тип), (тепловой тип).
- Хроническая болезнь, вызываемая холодowymi гемагглютинаинами.
- "Холодовая агглютининовая" болезнь.гемоглобинурия.Гемолитическая анемия: холодový тип (вторичная) ,(симптоматическая) . Тепловой тип (вторичная) ,(симптоматическая).

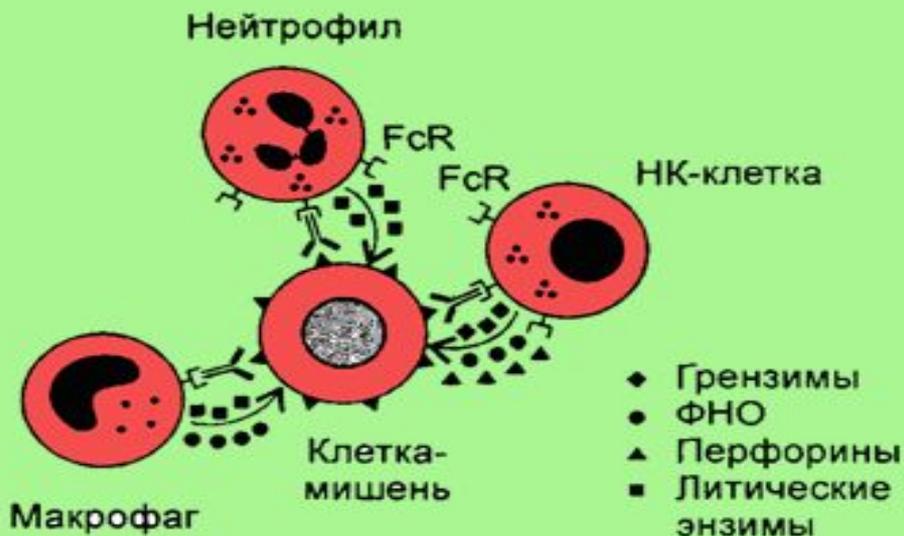
* Исключения: синдром Эванса (D69.3) гемолитическая болезнь плода и новорожденного (P55.-) пароксизмальная холодová гемоглобинурия (D59.6)

Патогенез аутоиммунной гемолитической анемии

Антиэритроцитарные антитела IgG, IgM



Комплементзависимая цитотоксичность



Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность

Клиника

Синдром гемолиза (характеризуется разрушением эритроцитов в клетках ретикулоэндотелиальной системы: селезенка, печени, костном мозге)

- желтушная окрашивание склер, кожи
- эритроцитопения
- повышение билирубиния за счет непрямой фракции
- ретикулоцитоз
- темный цвет мочи и кала
- спленомегалия

Анемический синдром (то есть связанный со снижением уровня гемоглобина – особого вещества эритроцитов (красных клеток крови), переносящего кислород):

- слабость, снижение работоспособности;
- головокружение;
- обморочные состояния;
- шум в ушах;
- мелькание « мушек» перед глазами;
- одышка (учащенное дыхание) и сердцебиение при незначительной физической нагрузке;

Интоксикационный синдром

- лихорадка или субфебрильная температура тела
- общая слабость
- ГОЛОВНЫЕ и мышечные боли
- снижение или отсутствие аппетита

Гемограмма

Характеристика	Пример
<ul style="list-style-type: none">• Снижение уровня гемоглобина до 50-70 г/л (при гемолитических кризах содержание гемоглобина может быть ниже 50 г/л),• Снижение количества эритроцитов,• Нормохромная анемия• Ретикулоцитоз• Микросфероцитоз;• В мазке фрагменты разрушенных эритроцитов в мазке.• Увеличение СОЭ и снижение осмотической стойкости эритроцитов.• Лейкоцитоз• Сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Иммуноцитопения (не у всех больных).	<p>гемоглобин - 62 г/л; эритроциты - $2,2 \cdot 10^{12}/л$; цветовой показатель - 0,85; ретикулоциты - 24%; лейкоциты - $17 \cdot 10^9/л$; нейтрофилы: палочкоядерные - 9%; сегментоядерные - 46% эозинофилы - 1%; базофилы - 0%; лимфоциты - 40% моноциты - 4% тромбоциты - $260 \cdot 10^9/л$; СОЭ - 34 мм/ч;</p> <p>Залючение: нормохромная анемия тяжелой степени, ретикулоцитоз, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево</p>

Миелограмма

Показатель миелограммы	Среднее значение	Пределы нормальных колебаний
Ретикулярные клетки	0,9	0,1-1,6
Бласты	0,6	0,1-1,1
Миелобласты	1	0,2-1,7
Нейтрофильные клетки		
Промиелоциты	2,5	1,0-4,1
Миелоциты	9,6	7,0-12,2
Метамиелоциты	11,5	8,0-15
палочкоядерные	18,2	12,8-23,7
Сегментоядерные	18,6	13,1-24,1
Все нейтрофильные элементы	60,8	52,7-68-9
Эозинофилы (всех генераций)	3,2	0,5-5,8
Базофилы	0,2	3
Эритробласты	0,6	0,2-1,1
пронормоциты	0,6	0,1-1,2
нормоциты:		
Базоильные	3	1,4-4,6
Полихроматофильные	12,9	8,9-16,9
оксифильные	3,2	0,8-5,6
Все эритроидные элементы	20,5	14,5-26,5
Лимфоциты	9	4,3-13,7
Моноциты	1,9	0,7-3,1
Плазматические клетки	0,9	0,1-1,8

Морфологическая картина костного мозга отражает гиперрегенераторный характер анемии: красный росток резко раздражен, достигая 30—40%, соотношение лейко/эритро составляет 2/1 или 1/1 при норме 3/1—4/1. Тип кроветворения нормобластический.

Биохимическое исследование крови.

- Гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина
- Незначительное увеличение фракции гамма-глобулинов, что обусловлено повышенным синтезом антител.

Общий анализ мочи. Общий анализ без патологии. При исследовании мочи на уробилин и желчные пигменты обычно отмечают повышение содержания **уробилина**. Билирубин не обнаруживается, так как не прямой билирубин, повышенный уровень которого характерен для АИГА, нерастворим в воде и в мочу не выделяется.

Общий анализ кала гиперхромный за счет выделения повышенного количества **стеркобилина** — конечного продукта пигментного обмена. Если в норме выделяется около 200 мг стеркобилина, то при усиленном разрушении эритроцитов его суточное количество в кале может увеличиваться до 1000 мг и более.

Осмотическая резистентность эритроцитов нормальная: начало гемолиза - 0,42, конец гемолиза - 0,32. Снижение осмотической резистентности эритроцитов - патогномичный признак наследственного микросфероцитоза (болезни Минковского - Шоффара).

Серологическое исследование направлено на выявление IgG (АТ тепловые), IgM (АТ холодные).

Реакция Кумбса

(антиглобулиновый тест)

Положительная прямая проба Кумбса абсолютно подтверждает факт фиксации аутоантител на поверхности эритроцита, верифицируя таким образом аутоиммунный характер патологии. Отрицательная прямая проба Кумбса не снимет диагноза АИГА. Реакция Кумбса проводится в двух вариантах:

1. прямая

2. непрямая.

При постановке **прямой реакции** объектом исследования служат эритроциты больного.

С ее помощью выявляются антитела фиксировавшиеся *in vivo* на эритроцитах.

Непрямой реакцией Кумбса определяются антитела, находящиеся в сыворотке. Характер этих антител у одного и того же больного различен: на поверхности эритроцитов абсорбированы аутоантитела, а в сыворотке находятся изоантитела, являющиеся следствием изоиммунизации данного больного предыдущими гемотрансфузиями или беременностями.



Лечение

I. Патогенетическая терапия

1. Глюкокортикоидная терапия

- При острых формах преднизолон в суточной дозе 1-2 мг/кг.
- Суточная доза распределяется на 3 приема в соотношении 3:2:1.
- Доза преднизолона постепенно снижается (по 2.5-5 мг в день) до половины исходной. Далее дозу преднизолона снижают на 2.5 мг каждые 4-5 дней, затем назначают в еще меньших дозах и с большими интервалами, после чего отменяют.
- При хронической аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами преднизолон применяют в суточной дозе 20-40 мг, а по мере улучшения состояния больного и уменьшения анемии переходят на поддерживающую терапию (5 - 10 мг в день).
- Лечение глюкокортикоидами эффективно у больных, но рецидивы возникают часто.

2. Спленэктомия

Спленэктомия рекомендуется больным, у которых лечение глюкокортикоидами неэффективно или возникла необходимость в постоянном приеме препарата, а также в случае рецидива гемолиза после отмены преднизолона или при развитии осложнений глюкокортикоидной терапии. Спленэктомия дает положительные результаты у **60%** больных.

3. Лечение цитостатиками

Азителиоприн (имуран) в суточной дозе 100-150 мг; циклофосфамид в дозе 400 мг через день; винкристин по 2 мг 1 раз в неделю; хлорбутин в суточной дозе 2.5-5 мг. Лечение проводится до уменьшения гемолиза, чаще всего в сочетании с преднизолоном, затем больной переводится на прием поддерживающей дозы, которая составляет около 1/2 первоначальной дозы. Курс лечения может продолжаться до 2-3 месяцев.

II. Симптоматическая терапия

1. Переливание эритроцитарной массы. Переливание эритроцитарной массы производят в стадии глубокого гемолитического криза, а также вне криза, но при быстром и выраженном снижении гемоглобина до 30-40 г/л с гипоксией головного мозга и миокарда. Переливаются отмытые эритроциты, подобранные с помощью непрямой пробы Кумбса. Переливание массы без индивидуального подбора опасно.

2. Плазмаферез. Плазмаферез применяется при развитии ДВС-синдрома (споследующим замещением свежесамороженной плазмой), а также при выраженном иммунном гемолизе при отсутствии эффекта от глюкокортикоидной и иммунодепрессантной терапии.

3. Лечение гемолитико-уремического синдрома. Аутоиммунная гемолитическая анемия может осложниться тяжелым поражением почек — гемолитико-уремическим синдромом. Лечение этого синдрома включает применение преднизолона, свежесамороженной плазмы, плазмафереза, гемодиализа, трансфузии отмытых эритроцитов. Прогноз при развитии гемолитико-уремического синдрома неблагоприятный.

Прогноз и профилактика

Благоприятные при адекватном лечении. Если анемия вторична, прогноз определяется течением основного заболевания.

Профилактика. Следует избегать температурных воздействий, приёма лекарственных средств, индуцирующих гемолиз



Апластическая анемия

(Апластическая анемия / Арегенераторная анемия / Геморрагическая алейкия / Миелопарез Миелофтиз / Панмиелофтиз / Прогрессирующая гипоцитемия)

Определение

- это заболевание, которое характеризуется угнетением всех ростков гемо- поэза в костном мозге в результате повреждения стволовой клетки, с развитием панцитопении, обуславливающей основные симптомы болезни.

Эпидемиология

- Мужчины и женщины болеют АА с одинаковой частотой.
- Летальность при апластических анемиях достигает 60 % и более.
- Ее частота составляет порядка 2-6 случаев на миллион жителей в год.
- А может возникнуть как у детей, так и у взрослых; считается, что пики заболеваемости наблюдаются в молодом возрасте (15-30 лет) и затем в пожилом (свыше 60 лет).

(1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва, 2003; 2. Мамаева Н.Н., Рябова С.И. Гематология. Москва, 2008; 3. Романова А.Ф., Выговская Я.И., Логинский В.Е., Дягиль И.С., Абраменко И.В. Справочник по гематологии. Ростов-на-Дону, 2000. ТУЖ)

Классификация

По степени тяжести:

- **Тяжелая АА** (Camitta et al., 1975)

Клеточность костного мозга менее 25% или 25-50% с менее 30% резидуальных гемопоэтических клеток 2 из 3 следующих признаков:

Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

Тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$

Ретикулоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$

- **Сверхтяжелая АА**

(Vasigaluro et al., 1988) Те же критерии, что при тяжелой АА + нейтрофилы менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$

- **Нетяжелая АА** При отсутствии критериев тяжелой и сверхтяжелой АА

Классификация (по МКБ-10)

- **D61.0 Конституциональная апластическая анемия**
- Аплазия (чистая) красноклеточная: . врожденная . детская . первичная
Синдром Блекфена-Дайемонда Семейная гипопластическая анемия
Анемия Фанкони Панцитопения с пороками развития
- **D61.1 Медикаментозная апластическая анемия**
- При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).
- **D61.2 Апластическая анемия, вызванная другими внешними агентами**
- При необходимости идентифицировать причину используют дополнительный код внешних причин (класс XX).
- **D61.3 Идиопатическая апластическая анемия**
- **D61.8 Другие уточненные апластические анемии**
- **D61.9 Апластическая анемия неуточненная**
- Гипопластическая анемия БДУ Гипоплазия костного мозга
Панмиелофтиз



Клиника

Анемический синдром :

- Бледность кожных покровов
- слабость, снижение работоспособности;
- головокружение;
- обморочные состояния;
- шум в ушах;
- мелькание « мушек» перед глазами;
- одышка (учащенное дыхание) и сердцебиение при незначительной физической нагрузке;
- колющие боли в грудной клетке.

Геморрагический синдром (по петихиально-пятнистому типу) развивается при снижении количества тромбоцитов :

- Кровоизлияния (петехии и синяки) на коже и слизистых оболочках;
- носовые кровотечения;
- кровотечения из десен;
- почечные и другие кровотечения;
- Обильные месячные;
- кровоизлияния в головной мозг (редко).

Синдром инфекционных осложнений развивается при снижении количества лейкоцитов в виде бактериальной, вирусной и/или грибковой инфекции.

- инфекции кожи;
- инфекции дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей и др.

("Руководство по внутренним болезням" Ф.И. Комаров, 2007)

Гемограмма

- Снижение гемоглобина значительно и может достигать критического уровня 20 - 30 г/л
- Цветовой показатель обычно равен единице, но в ряде случаев может быть гиперхромия и макроцитоз эритроцитов.
- Количество ретикулоцитов резко снижено.
- Характерна выраженная лейкопения (агранулоцитоз).
- Абсолютное содержание лимфоцитов не изменено или снижено.
- Количество тромбоцитов всегда снижено, в некоторых случаях не удается обнаружить их вообще.
- В большинстве случаев увеличивается СОЭ (до 40 - 60 мм/час).

Например

эритроциты - $0,88 \cdot 10^{12}/л$;

гемоглобин - 40 г/л;

цветовой показатель - 0,92;

ретикулоциты - 0%;

СОЭ - 43 мм/ч;

тромбоциты - $20 \cdot 10^9/л$;

лейкоциты - $1,76 \cdot 10^9/л$;

эозинофилы - 0%;

базофилы - 1%;

нейтрофилы:

юные - 0%;

палочкоядерные - 1%;

сегментоядерные - 20%

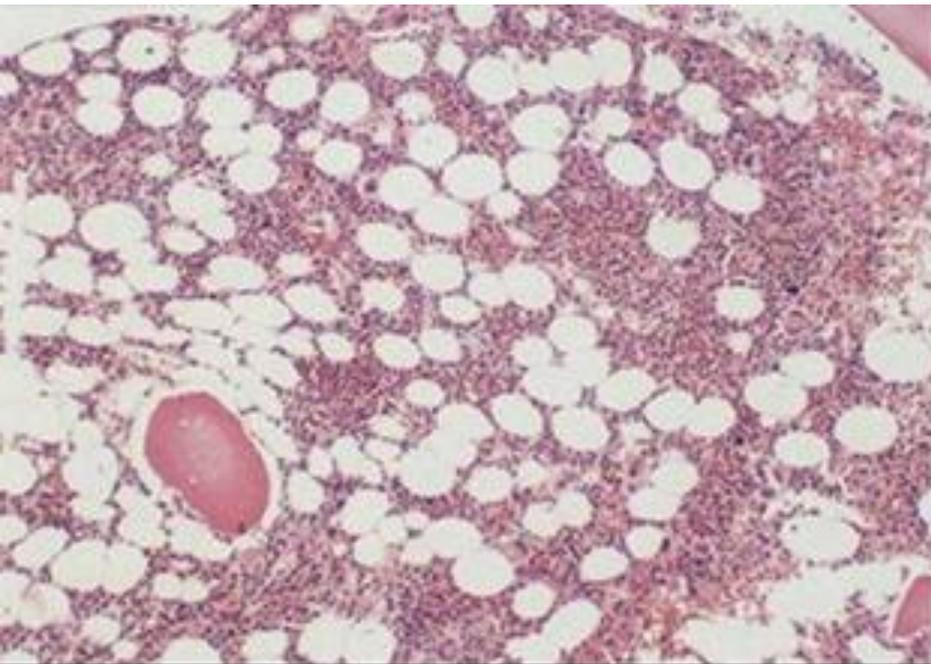
лимфоциты - 76%;

моноциты - 2%

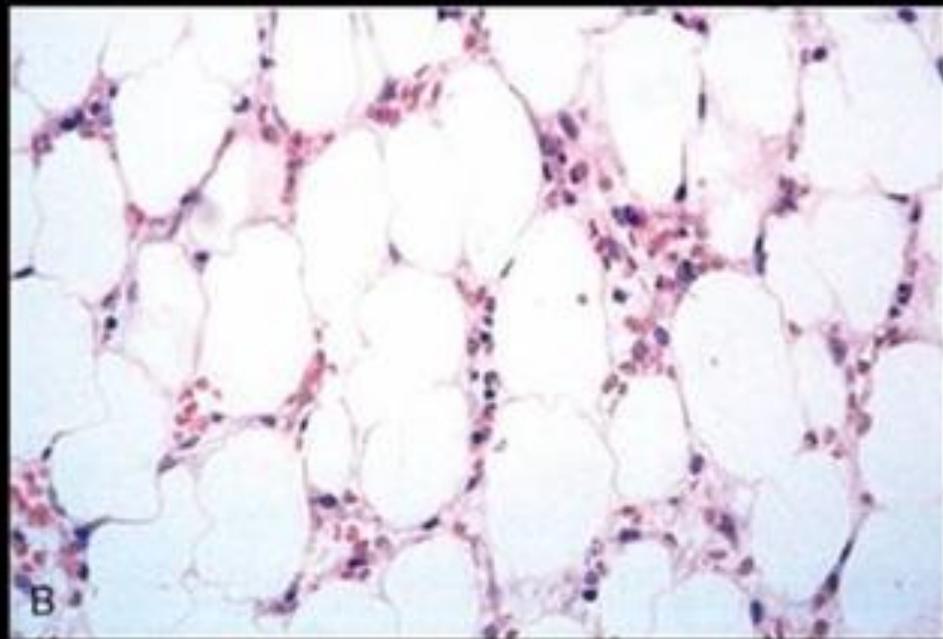
Заключение: нормохромная анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, лейкопения относительный лимфоцитоз, повышенное СОЭ

Трепанобиопсия

В желтовато-белом трепанобиоптате практически весь объем межбалочных пространств **заполнен жировой тканью**, среди клеток которой встречаются рассеянные лимфоциты, плазматические клетки, единичные тучные клетки и макрофаги с цитоплазмой, содержащей гемосидерин.



Нормальный костный мозг



При апластической анемии

Вирусологические исследования.

Обязательным является определение наличия или отсутствия антител к цитомегаловирусу (CMV). Это связано с тем, что больные, не имеющие антител к CMV, должны получать CMV-отрицательные компоненты крови. Кроме того, необходимо проведение исследований на вирусы гепатита А, В, С и ВИЧ-инфекцию.

Цитогенетические исследования.

Цитогенетические исследования необходимы для исключения анемии Фанкони, миелодиспластического синдрома и острого лейкоза, которые характеризуются цитогенетическими аномалиями.

Цитогенетическое исследование костного мозга: в пунктате костного мозга обнаруживают многочисленные костные пластинки, пространства между которыми **заполнены жировой тканью** и единичными кроветворными клетками. Костный мозг опустошен вследствие резкого сокращения численности клеток всех ростков кроветворения. Морфология клеток обычно не изменена, за исключением эритроидного ростка, в котором иногда обнаруживают мегалобласты. Дисплазия свидетельствует в пользу миелодиспластического синдрома с гипоплазией.

(Кузнецова Е.Ю., Тимофеева Л.Н. (сост.) Внутренние болезни: гематология. Красноярск: КрасГМУ, 2010.)

Лечение

Этиологическая терапия - нет

Патогенетическая терапия:

НЕТЯЖЕЛАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

- 1 линия: циклоспорин А (сандиммун, экорал) стартовой суточной дозе препарата 3-5 мг/кг/с не менее 3х месяцев. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания его в сыворотке крови
- Антитимоцитарный иммуноглобулин (Атгам).

ТЯЖЕЛАЯ И СВЕРХТЯЖЕЛАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

- 1 линия: аллогенной трансплантации костного мозга от HLA идентичного донора, оптимально сиблинга.
- При невозможности выполнения ТКМ проводится комбинированная иммуносупрессивная терапия АЛГ или АТГ и циклоспорином А.
- Спленэктомия не показана.
- Проведение спленэктомии возможно только в случае рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов как одного из этапов лечения.
- При отсутствии HLA идентичного донора или ответа на иммуносупрессивную терапию рекомендуется провести поиск неродственного донора в международном регистре.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

- Аллогенная трансплантация костного мозга от HLA-идентичного сиблинга является первой линией терапии у впервые выявленных пациентов молодого возраста (до 50 лет) с тяжелой и сверхтяжелой АА при наличии HLA-совместимых родных братьев и сестер и второй линией при нАА при отсутствии ответа на комбинированную иммуносупрессивную терапию (АТГ+ЦсА) в течение 3-6 месяцев.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- Иммуносупрессивная терапия является вторым современным методом лечения АА, и с учетом наличия донора менее чем у трети больных, возрастных и других ограничений к аллоТКМ в целом составляет основу лечения большинства больных АА.

В настоящее время ведущая роль в программах ИСТ больных АА отводится антиtimoцитарному (антилимфоцитарному) иммуноглобулину (АТГ, АЛГ), циклоспорино А (ЦА), которые чаще всего применяются в сочетании – в этом случае говорят о комбинированной ИСТ.

- АТГ (АЛГ) — препарат, получаемый при иммунизации животных (лошадей, кроликов и коз) тимоцитами (лимфоцитами) человека. Основанием для использования таких средств иммуносупрессивной терапии, как АТГ, являются данные об иммуноингибировании стволовых клеток при АА и способность препаратов этой группы избирательно элиминировать зрелые Т-лимфоциты, подавлять продукцию супрессивных лимфоцитов, активировать синтез гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), а также ряд других эффектов. Не исключается непосредственное влияние АТГ на стволовые гемопоэтические клетки.
- Виды АТГ:
 - > Лошадиный (Атгам, PfizerInc. и Лимфоглобулин, Genzyme-Sangstat);
 - > Кроличий (Тимоглобулин, GenzymeCorporation, АТГ-Фрезениус, FreseniusBiotechGmbH);
 - > Козий (Антилимфолин КЗ, НИИ геронтологии МЗ РФ) – в Республике Казахстан не зарегистрирован.
- В качестве первой линии ИСТ преимущество имеет лошадиный АТГ (Атгам, Лимфоглобулин), тогда как кроличий АТГ (Тимоглобулин) резервируется для повторных курсов.
- Через 3-6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики проводится второй курс терапии АЛГ или АТГ. При отсутствии эффекта от первого курса комбинированной ИСТ у больных вне зависимости от степени тяжести заболевания необходимо рассмотреть вопрос о проведении ТКМ.

ЦИКЛОСПОРИН А

- Назначается через 2-3 недели после начала курса АЛГ/АТГ. Первоначальная доза Циклоспорина А 3-5 мг/кг в день, разделенная на 2 приема. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от концентрации препарата: снижение суточной дозы ЦСА проводится при повышении уровня ЦСА в сыворотке крови выше нормы (200-400 нг/мл), повышении содержания в сыворотке больного креатинина, билирубина, активности печеночных ферментов, а также при появлении клинических симптомов токсичности препарата (тремор, судороги, неконтролируемая артериальная гипертензия). Средняя суточная доза ЦСА на протяжении курса лечения колеблется в пределах 3-5 мг/кг. Продолжительность лечения – не менее 2 лет. Отмена препарата проводится постепенно.

ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

- Трансфузии донорских тромбоцитов:тромбоконцентрат при тромбоцитах менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно;
- Трансфузии донорских эритроцитов:эритроцитная масса при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день при условии наличия клинических проявлений анемии.
- Трансфузии эритроцитной массы больным апластической анемией должны осуществляться при динамическом контроле за показателями обмена железа. Перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий является показанием к проведению хелаторной терапии Включение в программу лечения больных рефрактерной апластической анемией Десферала или Деферазирокса может быть рекомендована при повышении ферритина сыворотки более 1000 нг/мл. Лечение проводят под контролем показателей обмена железа (ферритин сыворотки) и величины экскреции железа с мочой.

Прогноз

Ремиссию удаётся получить примерно у половины больных. Прогноз несколько лучше у детей, чем у взрослых. Наличие большого количества жира в костном мозге не говорит о необратимости процесса. Бывают случаи, когда и у таких больных наступает полная ремиссия и полная репарация костномозгового кроветворения. Прогноз лучше, когда увеличено содержание ретикулоцитов, когда в костном мозге имеется более полиморфная картина, когда имеется небольшое увеличение размеров селезёнки и хотя бы небольшой, но чёткий эффект от кортикостероидных гормонов. В этих случаях спленэктомия оказывает чаще хороший эффект вплоть до полного выздоровления. У части больных апластический синдром является началом острого лейкоза. Иногда признаки гемобластоza выявляются лишь через несколько лет от начала болезни.

Использованная литература

- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Колоколов Г.Р., Герасина Е.В., Ананьев О.Л и др. Анализы. Полный справочник. — М.: Эксмо, 2008.
- Рукавицин О.А., Скворцов С.В., Зенина М.Н. Гематология. Атлас-справочник. СПб: Детство-Пресс, 2009.
- Алексеев Г.А. Наследственные гемолитические энзимопатии эритроцитов //Клиническая медицина.-1980.-Т.58.-№9.-с.6-68.
- "Руководство по внутренним болезням" Ф.И. Комаров, 2007 .
- Воробьев А.И. (ред.). Руководство по гематологии. Том 1, 2, 3. М.: Ньюдиамед, 2005.
- Дроздова М.В. Заболевания крови. СПб, Звезда, 2009.
- Кузнецова Е.Ю., Тимофеева Л.Н. (сост.) Внутренние болезни: гематология. Красноярск: КрасГМУ, 2010.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. Тверь: Триада, 2004.
- Мамаев Н.Н. Гематология: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2008.
- А.Н. Окорочков. Руководство. Диагностика болезней внутренних органов. Том 4. Москва. Медицинская литература. 2006 г.
- «Протокол введения больных. Железодефицитная анемия». А.И.Воробьев, В. И.Кулаков. Москва 2006г.