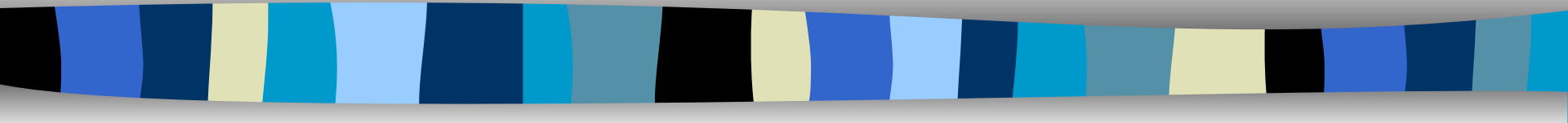


Дифференциальный диагноз анемий

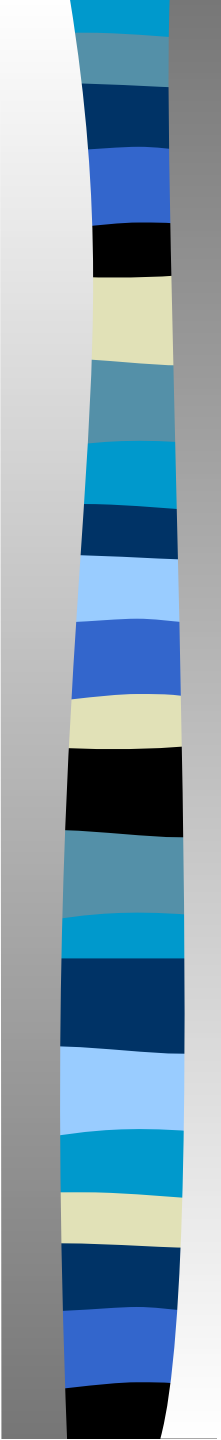


Анемия



клинико-лабораторный синдром,
характеризующийся уменьшением
в крови количества гемоглобина
и/или эритроцитов.

Анемический синдром

- 
- бледность кожных покровов
 - одышка
 - тахикардия
 - систолический шум на вершуме
 - гиперчувствительность к холоду
 - анорексия
 - поносы
 - нарушения менструальной функции
 - стенокардия
 - инфаркт миокарда
 - нарушения мозгового кровообращения
 - симптомы сердечной недостаточности
 - головокружение
 - головная боль
 - синкопальные состояния
 - обмороки



Классификация анемий

- **Повышенное разрушение или потеря эритроцитов**
- **Постгеморрагическая анемия (острая или хроническая кровопотеря)**
- **Гемолитические анемии (приобретенные и наследственные)**
- **Недостаточная продукция эритроцитов**



Гемолитические

- Приобретенные

анемии

- **иммунные**
(аутоиммунные)
- **инфекционные**
(малярия)
- **лекарственные, токсические**
- **механические**
(маршевая)
- **пароксизмальная ночная гемоглинурия**
(болезнь Маркиафавы-Микелли)
- **Наследственные мембранопатии**
(наследственный сфероцитоз)
- **ферментопатии**
(дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы)
- **гемоглинопатии**
(талассемия, серповидноклеточная анемия)



Недостаточная

продукция эритроцитов

- Дефицит
- железа
- фолиевой кислоты
- витамина В12
- протеина
- Нарушения
- эритропоэза
- Апластическая анемия
- Инфильтрация костного мозга
- Миелодиспластический синдром
- Вторичные анемии (заболевания печени, заболевания почек, эндокринные болезни, хронические

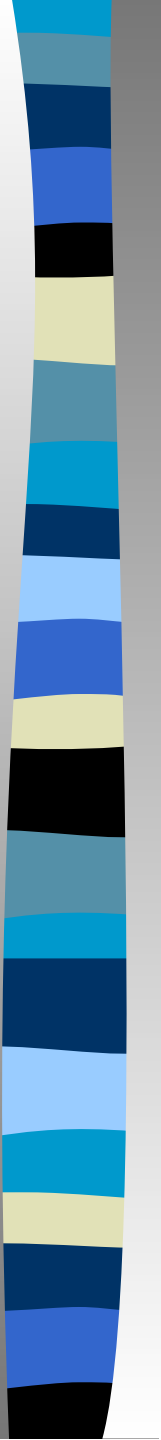


Клинический анализ крови

- Определение количества гемоглобина и эритроцитов - диагностика анемии
- легкая степень 110-90 г/л
- средняя степень 90-70 г/л
- тяжелая анемия <70 г/л
- крайне тяжелая анемия <51 г/л

Клинический анализ крови

- **Определение размеров эритроцитов (нормоцитарная, макроцитарная, микроцитарная анемия)**
- **Определение содержания гемоглобина в эритроцитах - цветовой показатель- (нормохромная, гиперхромная, гипохромная анемия)**
- **Определение регенераторной способности костного мозга - ретикулоциты - (норморегенераторная, гиперрегенераторная, гипорегенераторная анемия)**



АНЕМИЯ



Гипохромная
микроцитарная
анемия

Макроцитарная
анемия

Нормохромная
нормоцитарная
анемия

Гипохромная микроцитарная анемия



Обмен железа

- В организме взрослого человека содержится 4-5 г железа, 60% которого находится в гемоглобине
- Физиологические потери железа составляют 2 г в сутки
- Железо в основном всасывается в тонком кишечнике
- Всасывание пищевого железа лимитировано (не более 2-2,5 г/сутки)
- В пищевых продуктах железо находится в виде гемового железа и негемового железа (трехвалентного и двухвалентного)
- Желудочная секреция оказывает влияние на всасывание трехвалентного железа и (?) двухвалентного железа
- После всасывания железо связывается с трансферрином, который осуществляет его перенос к эритрокариоцитам костного мозга
- Трансферрин также переносит железо в костный мозг и из макрофагов и из органов, где сохраняются запасы железа
- Железо запасов содержится в виде ферритина (плазма, печень, мышцы и др. клетки организма) и гемосидерина (макрофаги, макрофаги селезенки, купферовские клетки печени)



Железодефицитная анемия

- **Признаки дефицита железа**
- выпадение волос
- ломкость ногтей
- извращение вкуса
- мышечная слабость
- ангулярный стоматит
- глоссит
- койлонихии



Причины железодефицитной анемии

- Хроническая кровопотеря (из ЖКТ, обильные менструации, маточные кровотечения и др.)
- Нарушение всасывания железа в кишечнике (синдром мальабсорбции, энтериты, резекция тонкого кишечника)
- Недостаток железа в пище
- Повышенное потребление железа (беременность, ювенильный хлороз)



Принципы лечения препаратами железа

- Длительность лечения 2-3 и более месяцев
- Прием препаратов железа во время еды или сразу после еды
- Сочетания с аскорбиновой кислотой
- Предпочтителен пероральный путь введения

Гипохромная микроцитарная анемия



Анемия при хронических заболеваниях

Вторичный синдром, сопровождающий длительно текущие инфекционные, системные и онкологические заболевания и характеризующийся сниженной продукцией эритроцитов и нарушением реутилизации железа из макрофагов



Анемия при хронических заболеваниях (АХЗ)

- Лабораторные критерии:
 - гипохромия и микроцитоз возникают в поздних стадиях при тяжелой анемизации
 - Сывороточное железо и ОЖСС понижены
 - Сывороточный ферритин повышен

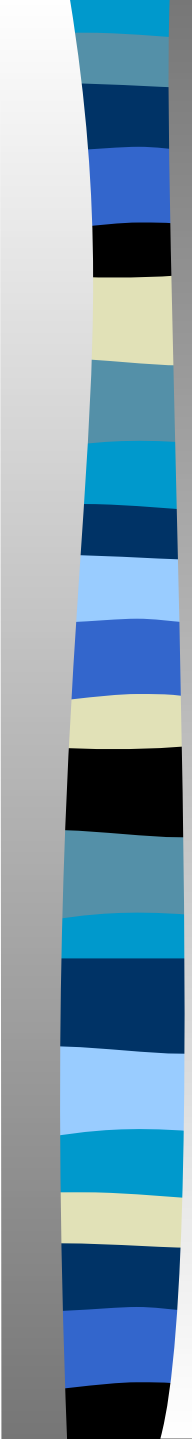
Врачебная тактика при АХЗ

- **Определение СЖ, ОЖСС,СФ**
- **Диагностика основного заболевания**
- **Терапия препаратами железа только при снижении СЖ и только пероральным путем (парентеральное введение способствует дополнительному накоплению его в макрофагах)**
- **Лечение основного заболевания**
- **Коррекция содержания эритропоэтина путем применения препаратов рекомбинантного эритропоэтина (т.к. темпы роста эритропоэтина отстают от темпов усугубления анемии)**
- **В некоторых случаях - трансфузии эритромаcсы**

Гипохромная микроцитарная анемия



Талассемия

- 
- Анамнез: эпизоды желтухи, гемолитические кризы
 - Семейный анамнез
 - Возраст
 - Национальность
 - Признаки гемолиза: увеличение селезенки, печени, повышение непрямого билирубина, ретикулоцитоз
 - Мишеневидные эритроциты
 - Возникновение желчнокаменной болезни
 - СЖ нормальное или повышенное
 - ОЖСС нормальная или снижена
 - Сывороточный ферритин повышен
 - Изменение спектра гемоглобинов
 - Десфераловая проба (в/м введение десферала 500 мг) выявляет усиленное выведение железа с мочой (норма 0,65 мг/сутки)

Гипохромная микроцитарная анемия



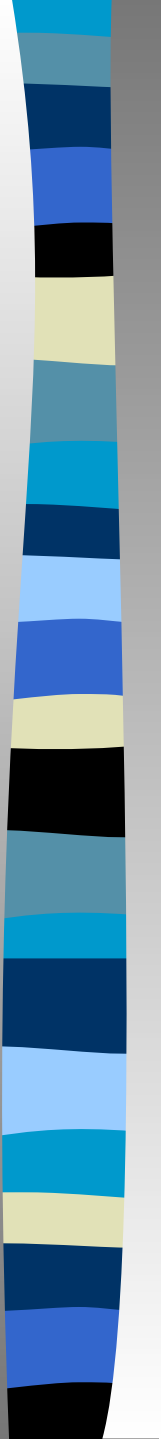


Сидеробластные анемии

- Наследственные
- Приобретенные
- первичные
идиопатические
- вторичные
лекарственные (изониазид, азатиоприн)
токсические (свинцовые, алкогольные)
ассоциированные (при инфекциях, ревматоидном артрите, онкологических заболеваниях, уремии, миксидеме, порфирии, гематологических заболеваниях - МДС, лейкозах, мегалобластных анемиях)

Сидеробластные анемии (лабораторные критерии)

- **Повышение СЖ**
- **Снижение ОЖСС**
- **Повышение сывороточного ферритина**
- **Повышение непрямого билирубина, повышение ЛДГ, снижение содержания витамина В6**
- **Повышенное количество в костном мозге сидеробластов (красные клетки - предшественники с негемовым железом, расположенным в виде кольца вокруг ядра)**
- **Появление кольцевых сидеробластов (нормобласты с отложением зерен ферритина в митохондриях)**





Врачебная тактика при сидеробластных анемиях

- Пероральный прием пиридоксина (витамина В6) в течение 3-5 недель
- Трансфузии эритроцитарной массы
- Фолиевая кислота

Макроцитарная анемия

Стернальная пункция

Мегалобластический костный мозг

Немегалобластический костный мозг

Клинические данные,
биохимические анализы

Ретикулоциты

Дефицит
витамина В12

Нет дефицита

Дефицит
фолиевой
кислоты

Повышены

Нормальные
или снижены

Резекция
желудка

Пернициозная
анемия

Нарушение
всасывания

Паразитарные
инвазии

Другие
причины

Наследственная

Лекарственная

Резекция
тощей кишки

Беременность

Алиментарная

Другие
причины

Гемолитическая
анемия

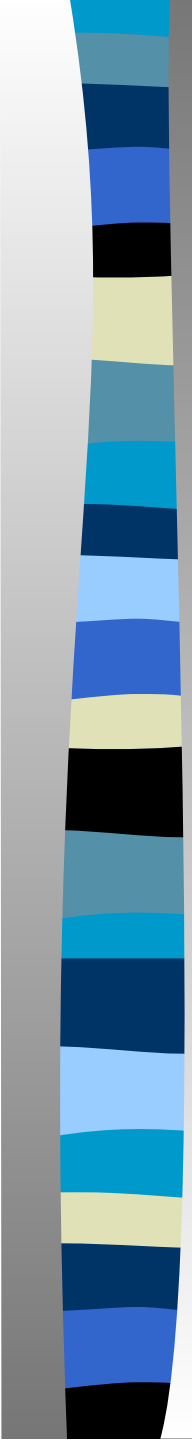
Острая
кровопотеря

Алкоголизм

Болезни
печени

МДС

Другие
причины



- **Причины дефицита витамина В12**

- Строгая вегетарианская диета (редко)
- беременность, лактация
- резекция желудка
- врожденный дефицит внутреннего фактора Кастла
- Глистная инвазия
- Болезнь Имерслунг-Гресбека
- Болезнь Крона
- Нарушения секреции внутреннего фактора Кастла париетальными клетками желудка (иммунные, токсические воздействия)

- **Причины дефицита фолиевой кислоты**

- Гемодиализ
- Инфекционные заболевания
- Беременность, лактация
- Мальабсорбция вследствие заболеваний тощей кишки
- Амилоидоз
- Лимфома
- Врожденное нарушение всасывания фолатов

Мегалобластные анемии (лабораторные критерии)

- Гиперхромия, макроцитоз
- Снижение уровня ретикулоцитов
- Лейкоцитопения, тромбоцитопения
- Кольца Кебота, тельца Жолли
- Гиперсегментация нейтрофилов
- В миелограмме - мегалобластический тип кроветворения
- Увеличение ЛДГ, увеличение непрямого билирубина
- Снижение уровня витамина В-12 в сыворотке (норма - 100-250 нг/мл) или снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке (норма - 5-15 нг/мл), снижение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах (норма - 125-600 нг/мл)
- Увеличение метилмалоной кислоты (норма - 70-300 нмоль/л) и гомоцистеина (норма - 5000 нмоль/л)
- Тест Шиллинга с радиоактивным витамином В-12 (концентрация витамина В-12 в моче < 5%)

Критерии дифференциальной диагностики мегалобластных анемий

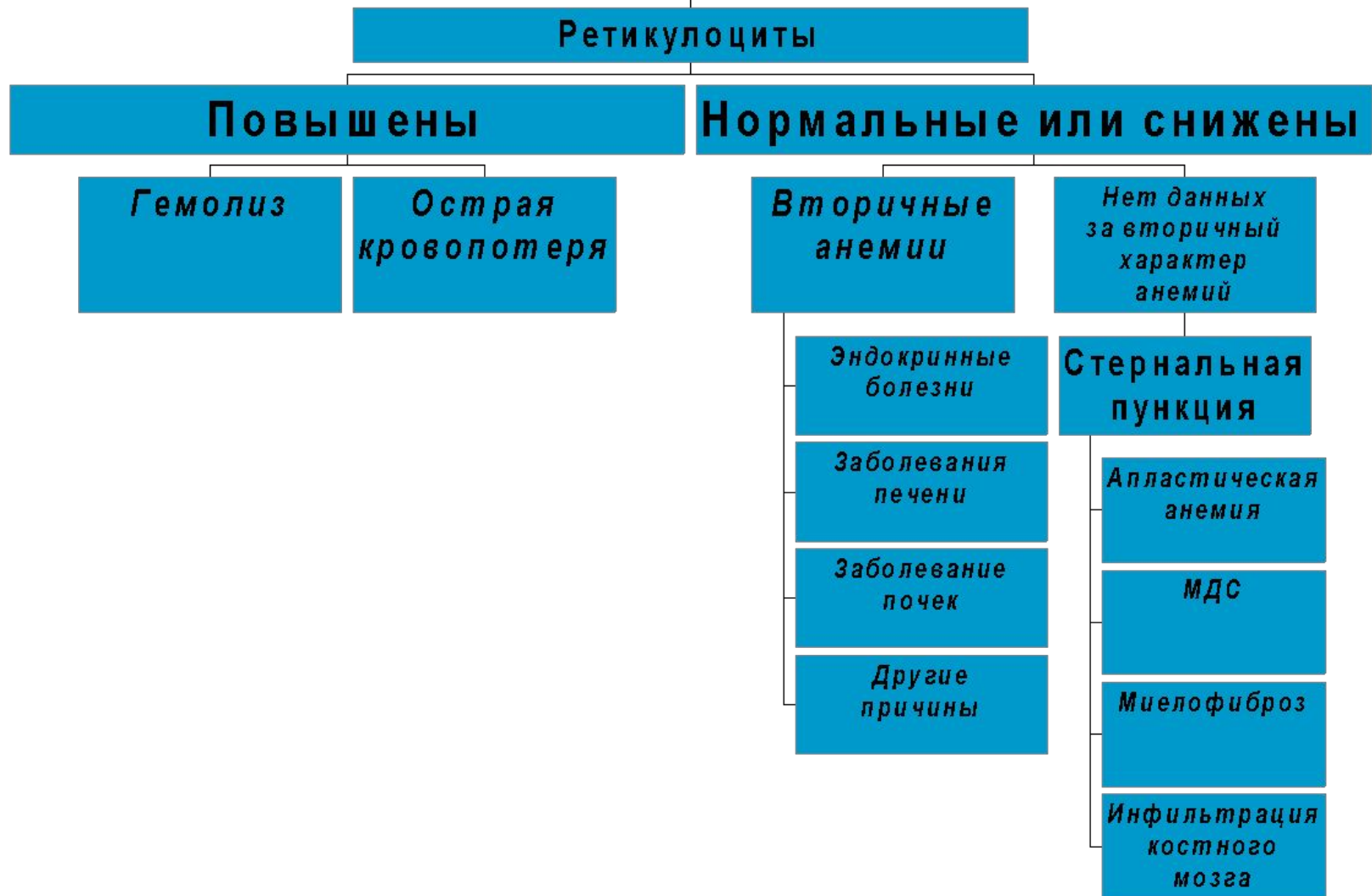
Показатель	Дефицит В-12	Дефицит фолиевой кислоты	Дефицит В-12 и фолиевой кислоты
Фолиевая кислота в сыворотке	N/ >	<	<
Витамин В-12 в сыворотке	<	<	<
Фолиевая кислота в эритроцитах	N/<	<	N/<
Метилмалоновая кислота	>	N	>
Гомоцистеин	>	>	>



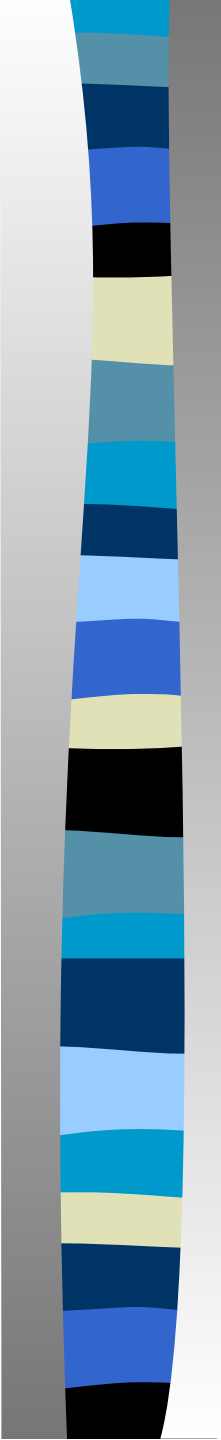
Врачебная тактика при мегалобластных анемиях

- Устранение причины заболевания
- Применение кобаламида в/м в дозе 100-1000 мкг в сутки (2-7 дней), затем 1 раз в неделю и 1 раз в месяц
- Фолиевая кислота перорально в суточной дозе 2-5 мг в течение 20-30 дней
- Поддерживающая терапия

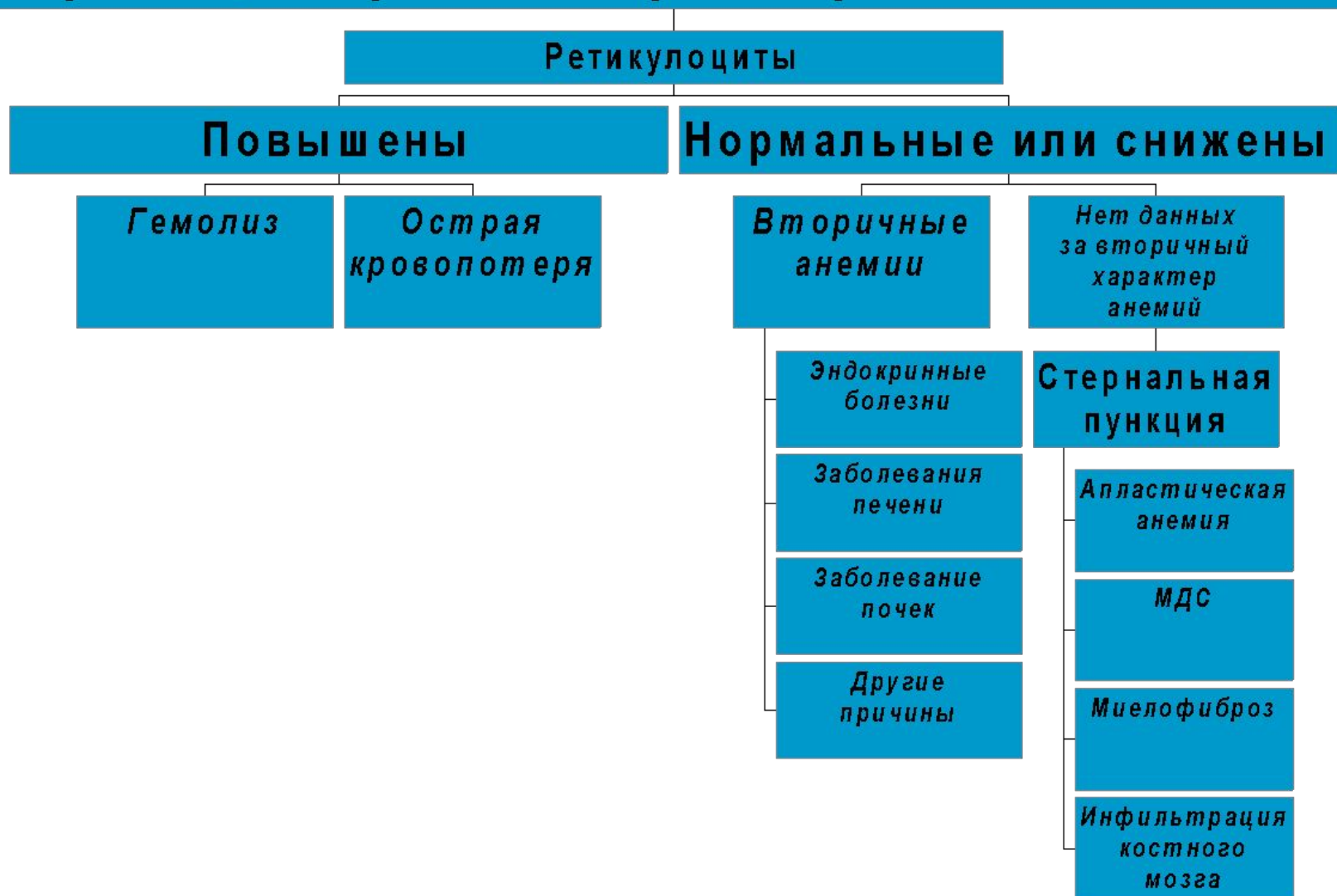
Нормоцитарная нормохромная анемия



Признаки гемолиза

- 
- **Внутриклеточный гемолиз**
 - полихроматофилия эритроцитов
 - повышение уровня ретикулоцитов
 - эритроидная гиперплазия костного мозга
 - повышение уровня непрямого билирубина в крови
 - увеличение селезенки и/или печени
 - увеличение стеркобилина в кале
 - увеличение уробилина в моче
 - **Внутрисосудистый гемолиз**
 - полихроматофилия эритроцитов
 - повышение уровня ретикулоцитов
 - эритроидная гиперплазия костного мозга
 - снижение содержания гаптоглобина
 - снижение содержания гемопексина
 - появление свободного гемоглобина в крови
 - появление в моче ферритина, затем гемоглобина
 - возможно развитие острой почечной недостаточности

Нормоцитарная нормохромная анемия





Апластическая анемия-

это различной тяжести панцитопения при сниженной клеточности костного мозга, не сопровождающаяся гепатоспленомегалией, при отсутствии миелофиброза, острого лейкоза или МДС.



Классификация АА

I. Врожденные апластические анемии

1. Анемия Фанкони
2. Врожденный лискератоз
3. Синдром Швахмана-Даймонда
4. Амегакариоцитарная тромбоцитопения

II. Приобретенные апластические анемии

1. Идиопатические – 87%
2. Лекарственные – 6%
3. Поствирусные – 6%
(постгепатитные, вирус Эпштейн-Барра, ВИЧ)
4. Радиация и другие причины

Лекарственные АА

Сильная ассоциация	Немногочисленные случаи
Хлорамфеникол Препараты золота Пеницилламин Противоэпилептические препараты	Сульфаниламиды Индометацин Тиазиды Циметидин Антитиреоидные препараты Другие

Схема развития АА

Повреждение гемопоэтических стволовых клеток вирусами, лекарствами, токсинами с экспрессией неоантигенов



Активация костномозговых клеток, взаимодействие их с Т-лимфоцитами



Образование специфических цитотоксических Т-лимфоцитов

Секреция интерферона, фактора некроза опухоли



Экспрессия
FAS-антигена
на поверхности
стволовых клеток



Секреция
FAS-лиганда
цитотоксическими
Т-лимфоцитами



Индукция массивного апоптоза гемопоэтических клеток



Критерии тяжелой формы АА

Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии $<25\%$

(или клеточность $< 50\%$ при клеточности не лимфоидных элементов костного мозга $<30\%$) и 2 и более показателей

- Нейтрофилы $< 500/\text{мкл}$
- Тромбоциты $<20000/\text{мкл}$
- Ретикулоциты $<1\%$ ($40000/\text{мкл}$)

Критерии сверхтяжелой формы АА

- Нейтрофилы $< 200/\text{мкл}$

Нетяжелая форма АА

Лечение приобретенных АА

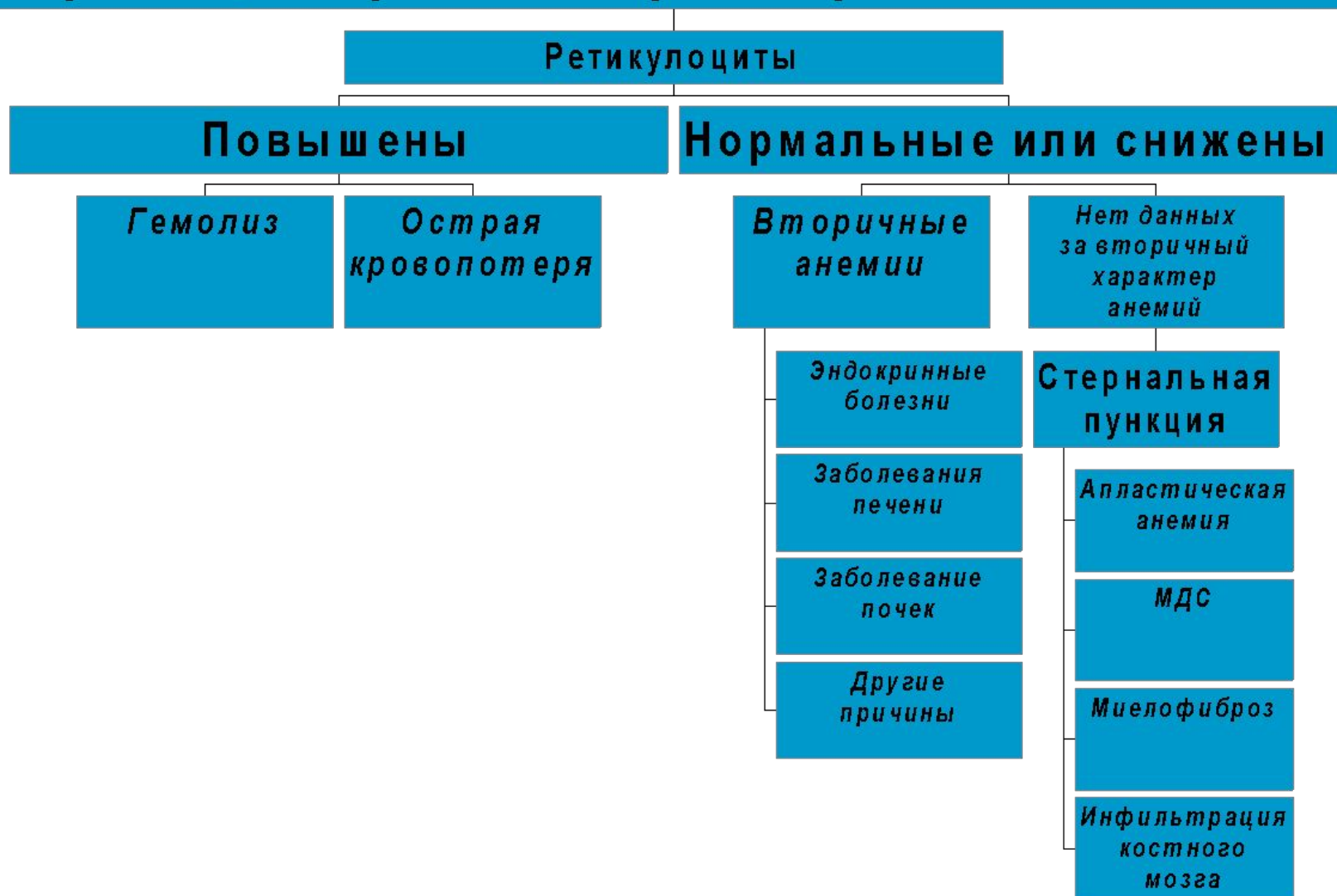
1. Трансплантация костного мозга

2. Иммуносупрессивная терапия


- **АТГ (антитимоцитарный глобулин)** – препарат получают из сыворотки лошадей (реже кроликов), иммунизированных лимфоцитами грудного протока или тимоцитами человеческих плодов (содержит широкий спектр антител с реактивностью против лимфоцитарных антигенов и антигенов других гемопоэтических клеток, снижает содержание цитотоксических и активированных лимфоцитов, подавляющих гемопоэз)
- **Циклоспорин А** – метаболит микроскопического грибка *Tolipocladium inflatum* (ингибирует интерлейкин-2-зависимую активацию Т-клеток, подавляет секрецию IL-2, IFN и фактора некроза опухоли)
- **Комбинированная терапия**
- **Другие препараты (глюкокортикоиды, андрогены)**

3. Ростковые факторы

Нормоцитарная нормохромная анемия



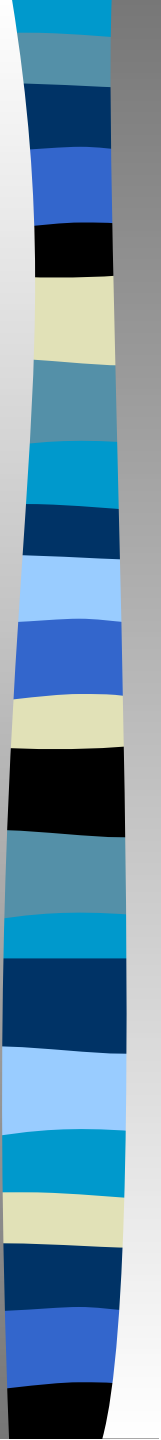
Миелодиспластические синдромы -



гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся неадекватным гемопоэзом на фоне повышенной клеточности костного мозга и разнообразными морфологическими аномалиями (дисэритропоэз, дисмиелопоэз, дисмегакариоцитопоэз)

Миелодиспластические синдромы

- Рефрактерная анемия
- Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами
- Рефрактерная анемия с повышенным содержанием бластов
- Рефрактерная анемия с повышенным содержанием бластов и трансформацией
- Хронический миеломоноцитарный лейкоз





Врачебная тактика при МДС

- Общие меры (трансфузии эритроцитов, антибактериальная терапия)
- Применение стимуляторов гемопоэза (витамина В-12, фолиевой кислоты, витамина В-6, витамина С, рибофлавин)
- Андрогены, кортикостероиды
- Химиотерапия
- Применение препаратов, способствующих усилению дифференциации стволовых клеток (цитозин арабинозид, ретиноиды, витамин Д)
- Ростковые факторы
- Трансплантация костного мозга