

Лекция

«Анемии»

Лектор- доцент кафедры ВМГТ
Шарова Н.В.



Из истории вопроса

- В 1554г Johanness Lang описал одну из форм железодефицитной анемии - хлороз.
- Эритроцит был впервые описан в 1674г Левенгуком.
- В 18-ом веке Sydenham впервые использовал железо для лечения хлороза
- 19-ый век – век диагностики анемий: внедрены методы исследования периферической крови. Были описаны Адиссоном пернициозная макроцитарная В-12 дефицитная анемия, Эрлихом - апластическая анемия, Минковским – гемолитическая анемия.
- 20-ый век – «век терапии» анемии: синтезирован витамин В-12, внедрена ТКМ для лечения апластической анемии.
- 21 век будет веком начала генной инженерии в лечении наследственных анемий

АНЕМИЯ — клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением ниже нормы концентрации гемоглобина и, в большинстве случаев, эритроцитов и гематокрита в единице объема крови:

Пол больного	гемоглобин	гематокрит
Мужчины	< 130 г/л	< 39%
Женщины	< 120 г/л	< 36%
Беременные	< 110г/л	

Анемия — болезнь эритронов!

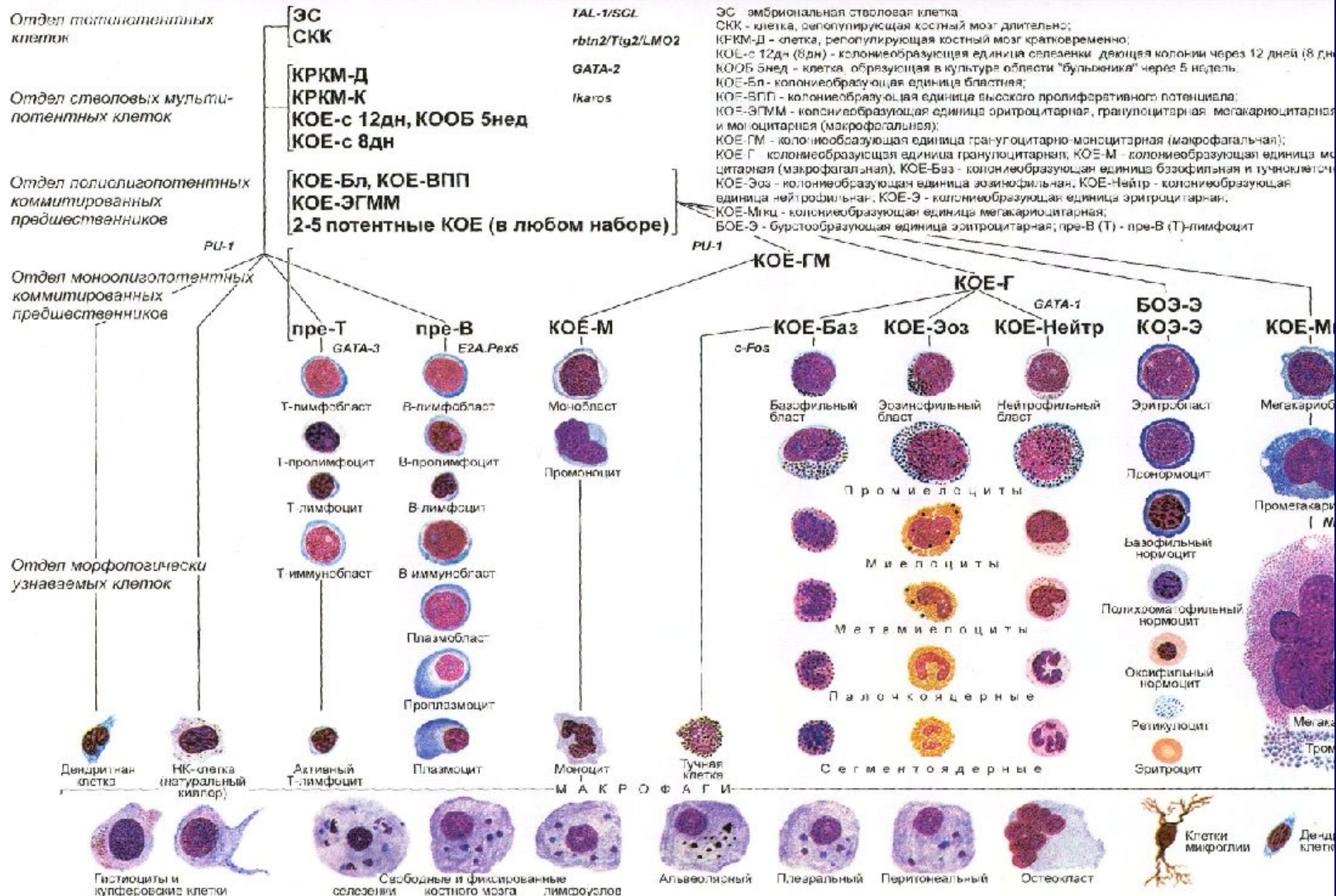


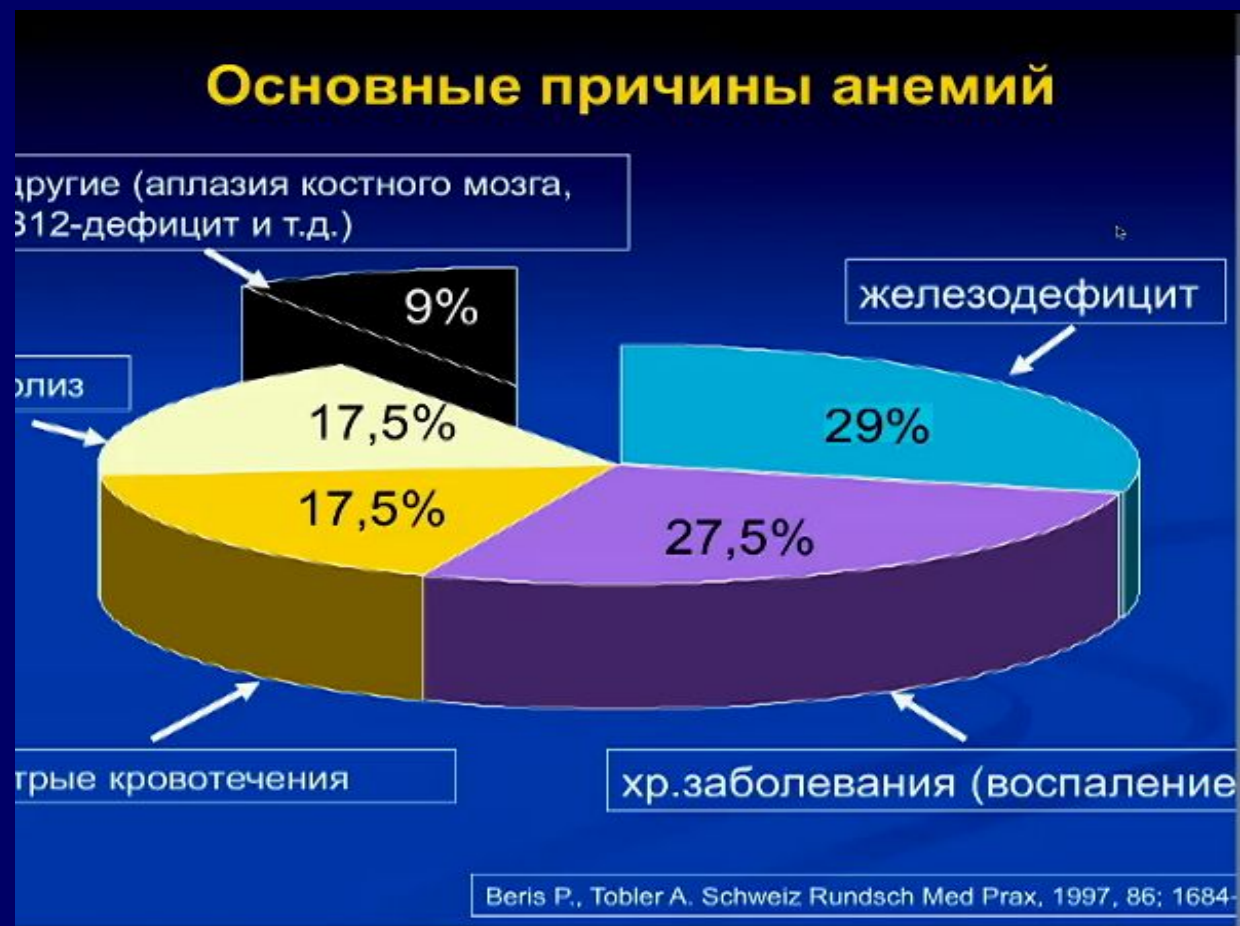
Рис. 12. Схема кроветворения и основные факторы транскрипции (к главе И. Л. Чертова и соавт. "Кроветворение", рисунки клеток М. Г. Абрамова).

Нормальные показатели клинического анализа крови

Показатель	Мужчины	Женщины
Гемоглобин, г/л	130–160	120–140
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,0–5,1	3,7–4,7
Гематокрит, %	40–48	36–42
Цветовой показатель, ед.	0,86–1,05	0,86–1,05
MCV, фл	80–95	80–95
MCH, пг	25–33	25–33
MCHC, г/л	30–38	30–38
RDW, %	11,5–14,5	11,5–14,5
ретикулоциты	1-2%	1-2%

Анемии выявляются до 30% населения Земли, а среди женщин детородного возраста и детей – у 40–50%. (преимущественно ЖДА).

Общее количество больных анемиями **превышает миллиард человек.**



МКБ-10:
D50-D89 КЛАСС III.

**Болезни крови, кроветворных органов и
отдельные нарушения, вовлекающие
иммунный механизм**

Патогенетическая классификация анемий

- постгеморрагические (острые, хронические) анемии
- развившиеся в результате нарушения продукции эритроцитов (железодефицитные, мегалобластные, сидеробластные, анемии хронических заболеваний, апластические) анемии
- обусловленные повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические: наследственные и приобретенные).

Классификация анемий (кинетический принцип)

ТИПОРЕГЕНЕРАТОРНЫЕ

Ослабление продукции эритроцитов
(число $Rt < 60 \times 10^9/L$, $RPI < 2$)

Железодефицитный эритропоэз
(Железодефицитная (ЖДА), Анемия хронических заболеваний)

Дефицит эритропоэтина (Почечная анемия, эндокринная недостаточность)

Гипопластическое кроветворение
(Апластическая анемия, парциальная красноклеточная анемия)

Инфильтрация костного мозга
(Лейкемия, метастазы карциномы, миелофиброз)

Неэффективный эритропоэз
(Мегалобластная В12-дефицитная анемия, дефицит фолатов, нарушение синтеза порфиринов (сидеробластная анемия), талассемия)

РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ

Повышенная продукция эритроцитов (число $Rt > 100 \times 10^9/L$ $RPI > 3$)

- **Гемолитическая**
 - Наследственная
 - Приобретённая
- **Леченная дефицитная анемия**

Основные виды анемий (в России):

- 1 хроническая железодефицитная анемия
- 2 анемия хронических заболеваний
- 3 мегалобластные анемии
(В12-дефицитная и фолиеводефицитная)
- 4 гемолитические анемии
- 5 апластическая анемия

Жалобы больных анемией

- **Циркуляторно-гипоксический синдром:**
- общая слабость, головокружения, шум в ушах, мелькание “мушек” перед глазами, сердцебиения, одышка при привычной физической нагрузке, склонность к обморочным состояниям
- первой жалобой у пожилого больного с анемией нередко является появление или учащение приступов стенокардии, особенно после физической нагрузки.
- женщины, страдающие анемией любого генеза, часто жалуются на нарушения менструального цикла (дисменорея, меноррагии)

Жалобы больных анемиями, связанные с основными клиническими синдромами:

- при гемолитической анемии отмечается синдром желтухи: желтушность кожи, иктеричность склер, потемнение мочи, тяжесть в правом или левом подреберьи, нередко повышение температуры,
- при железодефицитной анемии характерен синдром сидеропении,
- при В₁₂-дефицитной анемии часто отмечается глоссит, неврологическая симптоматика (фуникулярный миелоз),
- при апластической анемии нередко развивается геморрагический синдром, лихорадка, рецидивирующие инфекции,

анамнез жизни

- характер анемического синдрома (наследственный или приобретенный)
- особенности питания (малобелковая диета, вегетарианство)
- профессиональные вредности (ионизирующая радиация, химические вещества)
- наличие возможной кровопотери (мелена, мено- и метроррагии, патология гемостаза, повторные роды)
- сопутствующие заболевания (желудочно-кишечного тракта, печени, почек, соединительной ткани. Признаки новообразования)
- Связь с приемом медикаментов

Объективные данные

Общие признаки анемического синдрома:

бледность кожи и слизистых полости рта, конъюнктивы («голубые склеры»), ногтевого ложа.

характерные изменения:

- при гемолитических анемиях — иктеричность кожи и склер
- при B_{12} -дефицитных (реже при железо-дефицитных) анемиях часто развивается глоссит
- при апластической анемии -геморрагический синдром (петехиальная - синячковая) сыпь, носовые, десневые кровотечения)
- при железодефицитных анемиях койлонихия, сухость кожных покровов, тусклость волос, заеды

Объективные данные

- ослабление I тона на верхушке сердца, систолический шум изгнания на верхушке и в точке проекции легочной артерии, шум “волчка” на яремных венах (признаки миокардиодистрофии подтверждаются ЭКГ-данными)
- при B_{12} -дефицитной анемии – признаки фуникулярного миелоза (симметричные),
- при железодефицитной анемии могут выявляться симптомы заболевания органов брюшной полости, обусловившего развитие анемии (хронический гастрит, язвенная болезнь, рак)

Спленомегалия определяется при гемолитических анемиях , более выраженная при наследственном характере анемии

· · · · · спленомегалия, часто в сочетании с генерализованной или локальной лимфаденопатией, характерна для вторичных анемий больных с гемобластозами (острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы)

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ АНЕМИЙ

1. Размер эритроцита: средний диаметр – 7,55мкм
 - Кривая Прайс-Джонса: распределение эритроцитов по диаметру
 - наличие анизоцитоза.
2. Определение цветового показателя (или $ССГ=МСН=27-33\text{пг/эр}$)
3. Форма эритроцитов: пойкилоцитоз, микросфероцитоз..
4. Аномальные включения в эритроцитах (тельца Жолли, кольца Кэбота, базофильная пунктация) .
5. Содержание ретикулоцитов (норма- 0,5-2,0% или $25-75 \times 10^{12}/\text{л.}$) с коррекцией количества ретикулоцитов в зависимости от количества эритроцитов)
6. Исследование костного мозга .
7. Трепанобиопсия (для диагностики апластической анемии).

Клеточный состав костного мозга %

- Клеточный состав костного мозга – 50 – 250 кл в 1 мкл
 - Мегакариоциты - 0,2-0,6
 - Бласты – 0,1 -1,6
 - Миелобласты – 0,2-1,7
 - Промиелоциты – 1,0-4,1
 - Миелоциты – 7,0 – 12,2
 - Метамиелоциты – 8,0- 15,0
 - Палочкоядерные – 12,8-23,7
 - Сегментоядерные 13,1-24,1
 - Всего нейтрофильного ряда- 52,7-68,9
 - Эозинофилы – 0,5-5,8
 - Базофилы – 0-0,5
 - Эритробласты- 0,2-1,1
 - Пронормоциты- 0,1-1,2
 - Нормоциты базофильные -1,4-4,6
 - Нормоциты полихроматофильные 8,9-16,9
 - Нормоциты оксифильные - 0,8-5,6
 - Всего клеток эритроидного ряда – 14,5 – 26,5
 - ЛЭС – 2:1 – 4:1
- Лимфоциты- 4,3-13,7
Моноциты – 0,7-3,1

В зависимости от уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемии:

- **легкую** — уровень гемоглобина выше 90 г/л
- **средней степени** — гемоглобин в пределах 70—90 г/л
- **тяжелую** — уровень гемоглобина менее 70 г/л

Эта классификация используется при всех видах анемий, кроме апластической

Определение морфологического варианта анемии

<i>Микроцитарная</i> ----- <i>MCV < 75 fl</i> <i>Сдвиг влево</i>	<i>Нормоцитарная</i> ----- <i>MCV=75–95 fl</i> <i>Кривая Прайс-Джонса</i>	<i>Макроцитарная</i> ----- <i>MCV > 95 fl</i> <i>Сдвиг вправо</i>
<i>Гипохромная</i> ----- <i>MCH < 24 pg</i>	<i>Нормохромная</i> ----- <i>MCH=24–34 pg</i>	<i>Гиперхромная</i> ----- <i>MCH > 34 pg</i>

Железодефицитные анемии —

группа анемий, связанных с нарушением синтеза гемоглобина в результате снижения уровня железа в организме.

В странах Европы и Северной Америки железодефицитными анемиями страдают 10–20% женщин детородного возраста, в Африке, Латинской Америке и Азии – 50–60%.

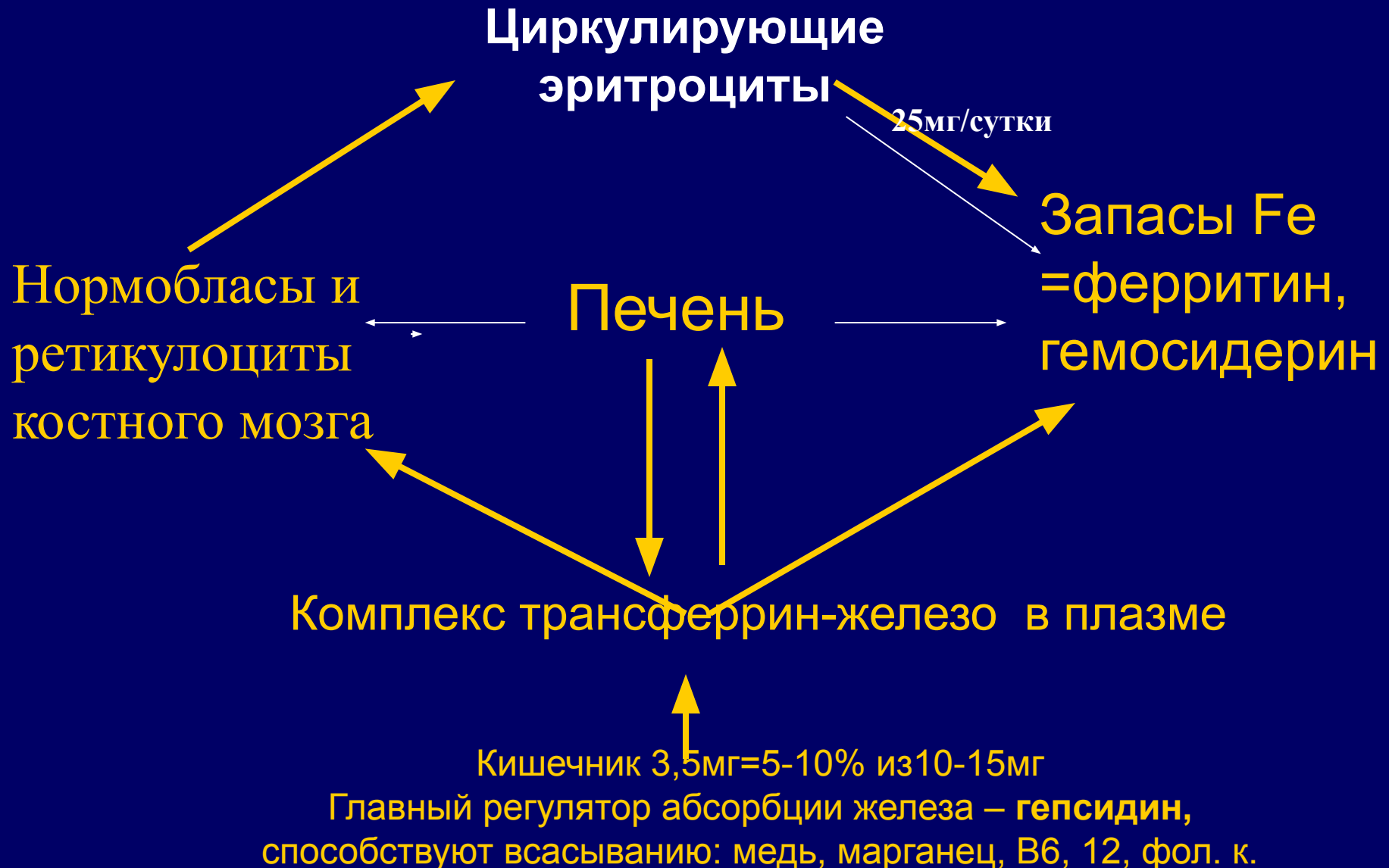
Еще чаще встречается дефицит железа: в развитых странах – у 40–50% детей, беременных и женщин детородного возраста, в странах “третьего мира” – от 60 до 99% (Индия).

Распространенность ЖДА увеличивается с возрастом, однако, содержание Нв стабильно у здоровых людей до 90 лет

Среднее содержание **Fe** в организме

- Компоненты гема:
 - - гемоглобин крови - 2,7г
 - - миоглобин - 0,15г
 - - цитохром С - 0,003г
 - - каталаза - 0,005г
- Негемовые компоненты:
 - - трансферрин - 0,003г
 - - ферритин - 0,7-1,5г
 - - общие запасы Fe - 1,2-1,5г
- Общее содержание Fe - 4,0г

Цикл железа в организме



Этиологические факторы дефицита железа

Отрицательный баланс железа

Сниженное поступление с пищей (пожилые люди)

20%

Снижение абсорбции: ахлоргидрия, операции желудка

40%

Повышенная потеря:

60%

желудочно-кишечные кровотечения (геморрой, прием салицилатов, диафрагмальная грыжа, пептические язвы, дивертикулез, опухоли, язвенный колит)

менструальные кровопотери

другие причины (донорство, альвеолярные кровотечения, геморрагические заболевания, гемодиализ)

30%

Повышенный расход железа (быстрый рост, беременность, лактация)

10%

Причины повышенного расхода железа

- ускоренный рост (детский и подростковый возраст)
- беременность и лактация (во время беременности мать теряет 700–800 мг железа, в период лактации — от 0,5 до 1 мг железа в день)
- “диета подростков” — чипсы и кола
- у девушек расход железа еще более увеличивается на фоне первых менструальных кровопотерь, что может приводить к классической клинической картине хлороза
- Наличие очага хронической инфекции !

3 стадии железодефицита

- 1 стадия (прелатентный дефицит) – потери железа превышают его поступление (снижается ферритин), увеличивается всасывание в кишечнике, истощение запасов без падения сывороточного железа и гемоглобина,
- 2 стадия (латентный дефицит) – истощение запасов железа со снижением уровня сывороточного железа без изменения концентрации гемоглобина, эритропоэз уже может страдать,
- 3 стадия – анемия:
- а) нормохромная нормоцитарная,
 - б) гипохромная микроцитарная,
 - в) с тканевыми нарушениями

Группы высокого риска по ЖДС и ЖДА

- - подростки с быстрыми темпами развития;
- - подростки с метаболическими и эндокринными нарушениями;
- - юные девушки-подростки на фоне становления овариально-менструального цикла;
- - девушки и женщины с нарушениями овариально-менструальной функции;
- - беременные и кормящие женщины;
- - юные спортсмены;
- - вегетарианцы

Клиническая картина

Характерно наличие двух основных синдромов:

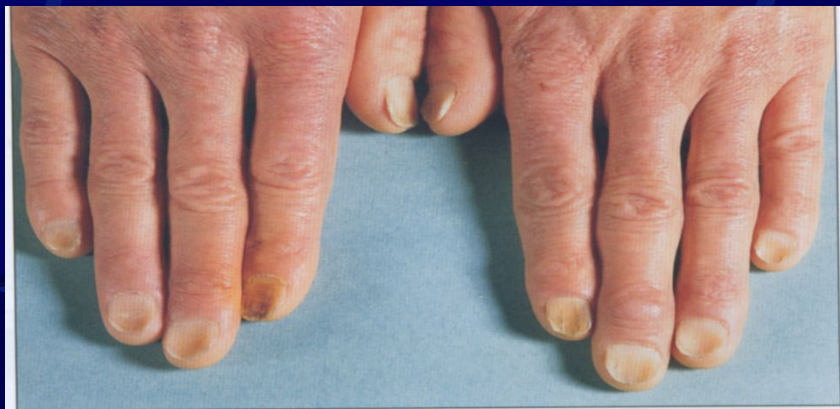
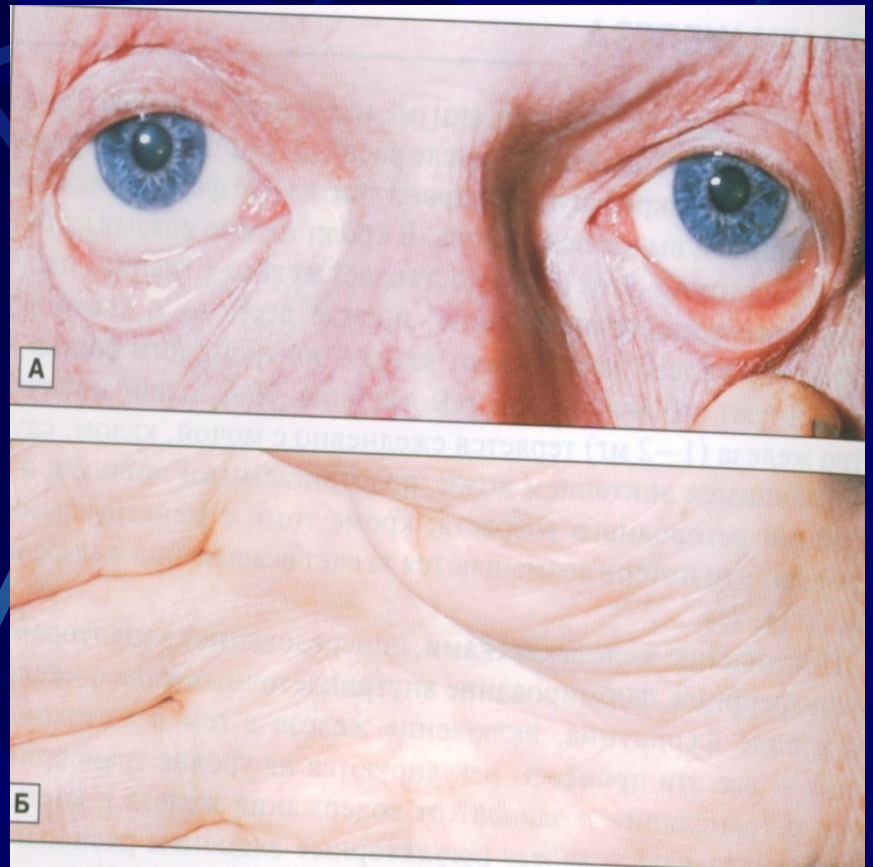
- Циркуляторно-гипоксического (анемического), который развивается при любой анемии и зависит от выраженности и скорости ее развития
- сидеропенического, обусловленного снижением уровня железа в сыворотке крови
- Железодефицитные анемии чаще всего развиваются у женщин детородного возраста, детей и подростков (прежде всего девушек). У женщин заболевание впервые манифестирует во время первых менструаций или первой беременности.

Сидеропенически1 синдром

- ломкость и уплощение ногтей вплоть до развития койхонихии
- сухость кожи, повышенное выпадение волос
- ангулярный стоматит (“заеды”)
- глоссит: неприятные ощущения (“ошпаренный” язык), возникающие спонтанно или при приеме пищи и жидкости, атрофия сосочков языка
- *pica chlorotica*: императивное стремление к употреблению в пищу мела, зубного порошка, глины, песка, льда, сырого мясного фарша; возможно пристрастие к запаху бензина, керосина, ацетона, мочи, выхлопных газов автомобиля
- сидеропеническая дисфагия (синдром Патерсона-Келли или Пламмера-Винсона)
- уменьшение мышечной сил (не соответствующее степени тяжести анемии (низкий уровень альфа-глицерофосфатдегидрогеназы)
- Симптом «синих склер»
- Императивные позывы к мочеиспусканию
- « сидеропенический субфебрилитет»
- Рассеянность;
- Снижение иммунитета – подверженность инфекциям;
- Усиленное разрушение зубов.

Объективные данные

- алебастровая (мраморная) бледность кожи, бледность склер и слизистых оболочек («синие»)
- проявления сидеропенического синдрома (глоссит, изменения ногтей, волос)
- тахикардия, ослабление I тона на верхушке сердца, систолический шум на верхушке и в проекции клапана легочной артерии, шум “волчка” на яремных венах
- периферические лимфатические узлы и селезенка не увеличены
- при хронических железодефицитных анемиях легкой или средней степени тяжести клиническая симптоматика часто отсутствует либо ограничивается умеренно выраженными проявлениями сидеропенического синдрома



1) Исследование периферической крови

- микроцитарная гипохромная анемия ($MCV < 75$ фл, $ЦП < 0,8$, $MCH < 24$ пг), сдвиг кривой Прайс-Джонса влево
- Гипохромия ($ССГ$ менее 27пг/эр), анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов
- количество ретикулоцитов в норме или снижено (после кровотечения несколько повышено); через несколько дней после начала лечения препаратами железа развивается умеренный ретикулоцитоз (30–40‰)
- количество лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарная формула не изменяются

2) Биохимические исследования

- **снижение сывороточного железа, ферритина!!!, насыщенных трансферринов**
- **увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки (общие трансферрины) и уровня ненасыщенных трансферринов**
-

Микроцитарная гипохромная анемия

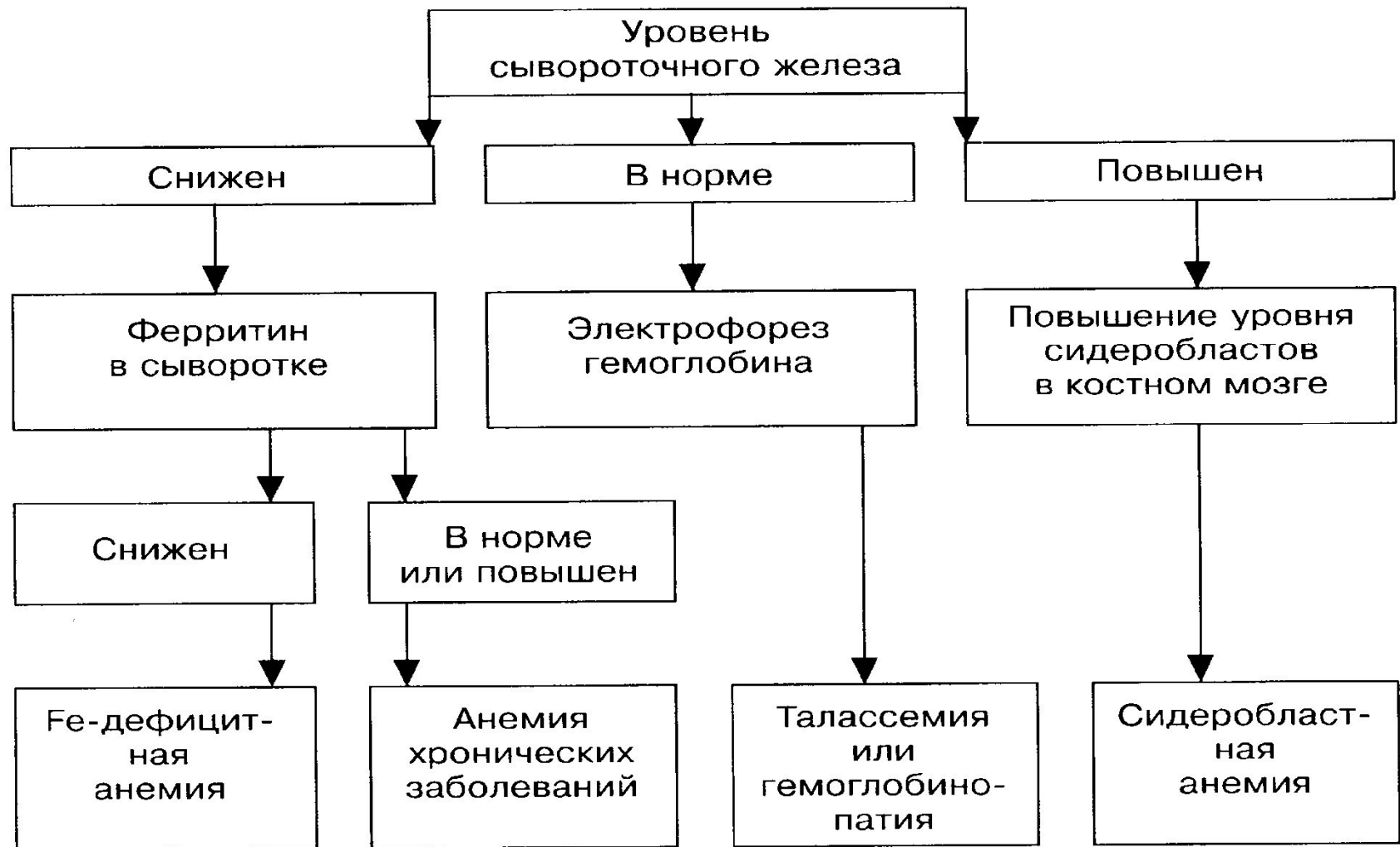


Рис. 3.2. Алгоритм диагностики микроцитарных гипохромных анемий

- **Талассемия** – (таласса- море, гемия – кровь) – Средиземноморская, мишеневидноклеточная анемия.
- Описана впервые педиатрами Cooley и Lee в 1925г.
- Снижение гемоглобина при талассемии связано с **нарушением синтеза α - или β -цепочек гемоглобина**. Цепь, которая производится в большем количестве, агрегирует и откладывается в эритроцитах, подвергая их повышенному (внутриклеточному) **гемолизу**.
- Различают α и β -талассемии; большие, промежуточные и малые клинические формы болезни; гомо- и - гетерозиготы

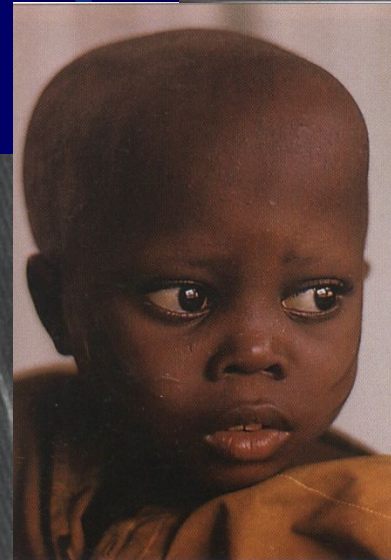
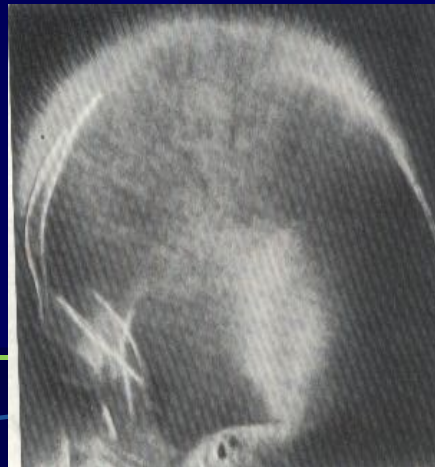
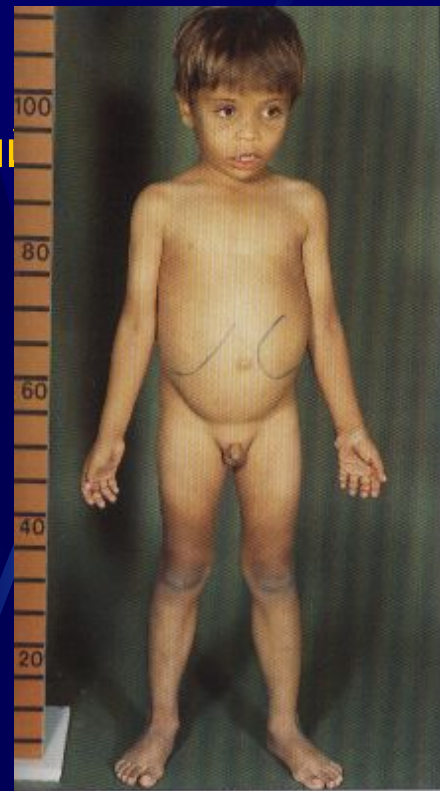
Состав и строение гемоглобина взрослых

Название гемоглобина	Структура	Содержание
Гемоглобин F	$\alpha_2 \gamma_2$	0,5-0,8%
Гемоглобин A	$\alpha_2 \beta_2$	96-98%
Гемоглобин A ₂	$\alpha_2 \delta_2$	1,5-3,2%

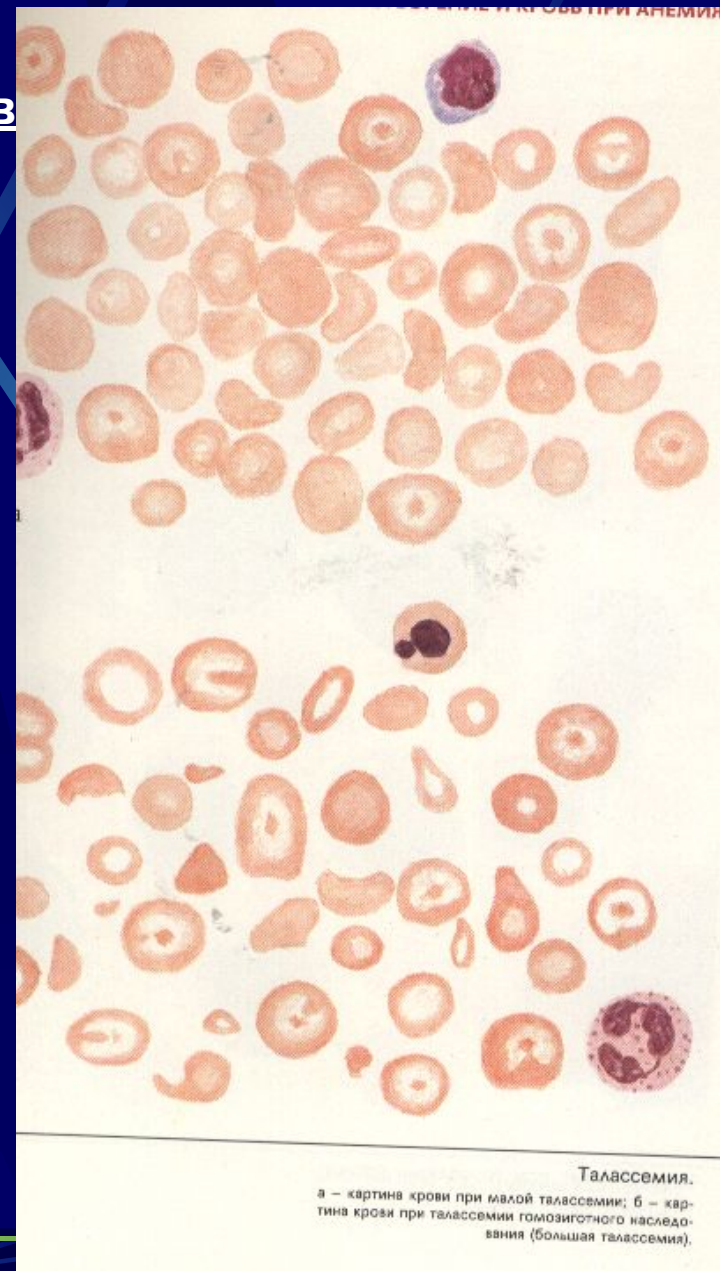
- .
- Встречается чаще в географическом поясе талассемии
- (Средиземноморье, жители Дагестана).
- анемия носит семейный (диагностируется,
- как правило в детстве),
- прогрессирующий,
- гипохромный характер.

- При наследственных формах имеются

- 1) дефекты развития (“башенный” череп,
- высокое “готическое” небо, укорочение
- мизинцев и т.д.);
- 2) инфантилизм;
- 3) холелитиаз;
- 4) желтушность склер;
- 5) гепато- и спленомегалия
- **4) Остеопороз костей черепа**



- - Анемия нормо или гипохромная
- характерна мишеневидность эритроцитов
- с раннего детства,
- - имеются признаки гемолиза:
- ретикулоцитоз, спленомегалия,
- повышение непрямого билирубина,
- - Железо в пределах нормы
- - при разных формах болезни
- повышение содержания HbF, HbA₂,
(метод электрофореза Hb).
- - Лечение препаратами железа
- противопоказано!!!
- - лечение: трансплантация костного
- мозга, гемотрансфузии,
- спленэктомия, достижения
- генной инженерии
- -



Лечение железодефицитной анемии

- - устранение этиологических факторов;
-
- - лечебное питание;
-
- - **лечение железосодержащими** препаратами:
 - а) устранение дефицита железа и анемии;
 - б) восполнение запасов железа (терапия насыщения);
 - в) противорецидивная терапия;
-
- - профилактика ЖДА.
- Средняя продолжительность приема 4-6мес

Лечебное питание при ЖДА

- Лучше всего всасывается железо из продуктов животного происхождения (гемовое железо: гемоглобин, миоглобин) - Fe 2-Х валентное, входящее в гем до 37-40%.
- Рекомендуются продукты: 1) говяжье мясо, рыба, печень, почки, легкие, яйца,
- 2) гречневая крупа, бобы, белые грибы, какао, шоколад, яблоки, персики, чернослив – усиливают всасывание гемового железа.
- Молоко, чай, кофе, соль ингибируют его.
- Рекомендуется кумыс, мед, фитосбор.

Пероральные препараты железа

- Пероральный путь приема препаратов железа предпочтителен!!
- эффективные и хорошо переносимые средства для лечения больных железодефицитной анемией назначаются в виде сульфата, глюконата, лактата, fumarата или карбоната железа
- доза препарата рассчитывается в зависимости от содержания в нем железа: взрослым необходимо назначать 200–300 мг железа в сутки (за 3 приема); поддерживающая доза – 50 мг;
-
- препараты следует принимать натощак, так как пищевые продукты снижают абсорбцию железа на 40–50%

Поколения железосодержащих препаратов

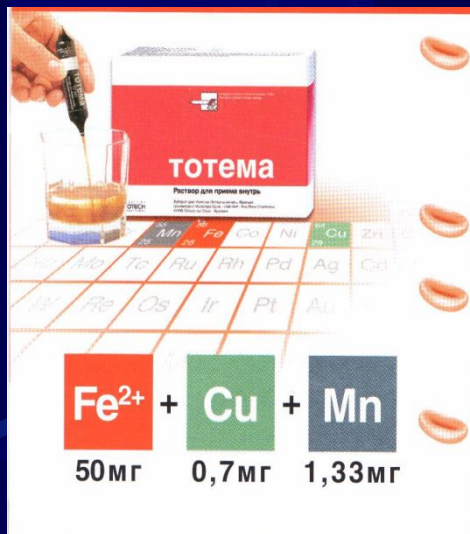
Поколение	Особенности препаратов	Примеры препаратов
I	Неорганические формы (соли, оксиды)	Актиферрин, Гемофер Полонгатум, Тардиферон, Сорбифер дурулес, Гемофер, Конферон, Мальтофер, Фербитол, Феррокаль, Ферроплекс, Феррум-лек
II	Органические соли	Железа глюконат, Ферронат, Хеферол
III	Органические формы микроэлементов в сочетании с синергидными компонентами	Гемостимуллин, Тотема, Ферлатум

- Усвояемость препаратов железа различна:

Название препарата	Глюконат железа	Фумарат железа	Сульфат железа	Хлорид железа
Усвоение железа	20-25%	14-16%	12-10%	5%

Препараты железа для терапии железодефицитной анемии

Препарат	Фармакологическая форма железа	Элемент. железо, мг	Режим приёма
1 поколение			
Фенферрон	50 мг сульфата железа (II)	16	1-2 драже/сут
Актиферрин	11,85 мг сульфата железа (II)	34,5	1 капс. 2-3 р/сут
Фефол	150 мг сульфата железа (II)	50	1 капс./сут
Конферон	250 мг сульфата железа (II)	50	1-2 капс. 3 р/сут
Феррокаль	200 мг сульфата железа (II)	67	2-6 таб./сут
Тардиферон	256 мг сульфата железа (II)	80	1-2 таб. 1-2 р/сут
Сорбифер дурулес	320 мг сульфата железа (II)	100	1 драже 1-2 р/сут
Ферроградумет	325 мг сульфата железа (II)	105	1 таб./сут
Гемофер	325 мг сульфата железа (II)	105	1 таб./сут
2 поколение			
Ферронат	200 мг fumarate железа Феретаб, матерна	67	1 капс. 3 р/сут
Хеферол	350 мг fumarate железа	115	1 капс. 3 р/сут
3 поколение			
Ферлатум	800 мг железа протеин сукцинилат	40	1 амп./сут
Тотема	360 мг глюконата железа, в синергидной композиции с глюконатом марганца и глюконатом меди	50	2-4 амп./сут
Гемостимуллин	246 мг железа лактата	60	1 таб. 3 р/сут



Железосодержащий препарат **3** поколения с
2-х валентным железом - **ТОТЕМА**

Профилактика

Беременные женщины
50 мг в сутки
= 1 ампула в сутки

В течение двух последних триместров беременности

ТОТЕМА
Раствор для приема внутрь

Лаборатория Института Интернациональ, Франция,
производство Института Шюз - L'île Vert - Rue René Charrièreau
41160 Cheilly sur Loire - Франция

Лечение

Взрослые
100 - 200 мг в сутки
(2-4 ампулы в сутки)

Дети старше 3-х лет
3-7 мг/кг массы тела
в сутки в 2-4 приема

Продолжительность лечения до восстановления запасов железа в организме от 3 до 6 месяцев

Препараты железа для энтерального применения

Латинское название препарата	Соединение железа	Содержание Fe ²⁺ в одной порции, мг	Аскорбиновая кислота, мг	Другие добавки	Фирма и страна производитель
Sorbifer Durules	железа сульфат	100	60	нет	АО "ЭГИС", Венгерская республика
Akteferrin	железа сульфат	34,5	нет	нет	Меркле, ФРГ
Aktiferrin-compositum	железа сульфат	34,5	нет	фолиевая кислота, цианокобаламин	Меркле, ФРГ
Haemofer Prolongatum	железа сульфат	105	нет	нет	Польфа, Польша
Tardyferon	железа сульфат	80	30	нет	Пьер Фабр, Франция
Tot'hema	железа глюконат	50	нет	марганца глюконат, меди глюконат	Иннотек Интернациональ, Франция
Feniles	железа сульфат	45	50	рибофлавин, тиамин, пиридоксин, пантотеновая кислота	Лабориториз Ранбакси, Индия
Ferretab compositum	железа фумарат	50	нет	фолиевая кислота	Ланнахер, Австрия
Ferro-Gradument	железа сульфат	105	нет	нет	Ай Си Эн, Югославия
Ferro-Folgamma	железа сульфат	37	нет	фолиевая кислота, цианокобаламин	Верваг Фарма, ФРГ
Ferroplex	железа сульфат	10	30	нет	Биогал, Венгерская Республика
Ferrograd C	железа сульфат	105	500	нет	Эбботт Лэбораториз, Швейцария
Ferrograd folic	железа сульфат	105	нет	фолиевая кислота	Эбботт Лэбораториз, Швейцария
Heferol	железа фумарат	100	нет	нет	Алкалоид, Республика Македония

- *Пероральные и парентеральные формы препаратов железа совместно не назначают!*

Показания к назначению парентеральных препаратов железа:

- непереносимость пероральных препаратов железа
-
- необходимость быстрого восполнения запасов железа (тяжелая железодефицитная анемия, послеоперационный период, последние недели беременности, повторные кровотечения при геморрагических заболеваниях)
-
- заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)
- нарушение всасывания железа
- хронический гемодиализ

Заместительная терапия при ЖДА

- **Показания к переливанию крови:**

- 1) гипоксическая кома;
- 2) выраженные гемодинамические расстройства: гипоксия головного мозга, острый коронарный синдром, НК;
- 3) перед операцией;
- 4) после родов;
- 5) уровень гемоглобина ниже 70-60 г/л.

Наиболее частые ошибки в проведении терапии железосодержащими препаратами

- - не установлена точная причина дефицита железа и не проводится адекватная терапия основного заболевания;
- - недооценивается значимость хронических микрокровопотерь;
- - используются препараты железа 1 поколения;
- - недостаточные сроки лечения:
- - ретикулоцитарный криз происходит на 8- 10 день;
- - повышение гемоглобина – через 3 недели;
- - повышается (нормализуется) железо сыворотки – через 2 месяца
- - не назначается поддерживающая терапия;
- - у пожилых больных не проводится параллельно нормализация работы кишечника (лактулоза)..

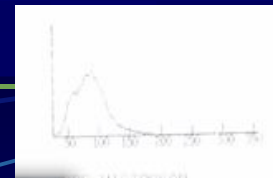
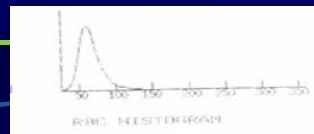
Затраты на профилактику ЖДА составляют **0,3%**,
затраты на лечение ЖДА – **5%** (Всемирный Банк)

- - Восстановление полноценной жевательной функции у пожилых людей;
- - Ликвидация алиментарной недостаточности;
- - Использование продуктов, обогащенных железом : мука, хлебные изделия;
- - Минеральные воды, богатые железом – негазированные, без осадка;
- - Назначение малых доз пероральных препаратов железа в дозе 50 мг элементарного железа в группах риска (беременные...)

Показатели крови больной Ашиновой

Дата	Эрит.	Нь г/л	ССГ	Тромбоц.	СОЭ	Лейк.	Б	Э	П/яд	С/яд	Лимф	Мон
11.11.13	2,34	38	16,0	227		7,3		1	2	60	29	
13.11.13	1,93	32	16,6	120	44	4,1				48,9	42,5	8,6
21.11.13	3,28	84		98	51	8,1			2	53	37	7
29.11.13	3,89	77	27,5	240	33	6,2				44	50	6
04.12.13	2,38	70	29,2	182	45	3,4				51,7	38,6	9,7
06.12.13	2,67	78	29,2	202	50	4,1				44	50	6
Ферритин	9,6									19,0		Норма 20-200
Сывороточное Fe	8,62									15,8		10,5-25

Антитела к эритроцитам не обнаружены



МИЕЛОГРАММА

Палата 4 Ф. И. О. Аннилова Жанна
В. А. Аннилова 2008 г.

Лимфоцитов	88	39,0
Моноцитов	4,8	1
Эритроцитов	1,0	
Пронормобластов	0,2	
Нормобластов эозиноф.	50	9,0
Нормобластов оксифильных	1,6	
Мегалобластов базоф.		
Мегалобластов полихром.		
Мегалобластов оксифил.	1,2	
Плазматических		
Ретикулярных		
Кл. Феррата		
Кл. лейколиза	12	500
Свободно лежащие ядра	46	500
Мегакариоцитов		
Митозы	2	500
	1	500

Вывод: Борщевик препараты.
Роскошно-морской пунктат - гиперпластический, с тенденцией к гиперпластическому. Представлено все ростки пролиферации, но всех стадиях развития жировых клеток - нормальное. Эритроцитов роста резко уменьшен - 34,4%. Все клетки красного ростка. Препараты пролиферации - нормобластический, умеренно выражен признак гиперпластичности - задержка в развитии на стадии пр и в развитии нормобластических дефектов в наклонении НВ (неравномерность в-м клеток, с-м "вогнутости" базофильные пунктатные оксифильные нормобласты) диссоциация в развитии ядра и с-м. Нормобластических клеток. Обнаружены анти- и гиперпластичность, атипичность зрелых эритроцитов.
Размер малочисленного ростка, монобласт - 0,4%, пролиферация - 1,4%. Вывод: гиперпластичность, с большим ядром и ядром атипичной зернистостью

В трансформационном росте ^{измен.} гиперпластичности, с тенденцией к гиперпластическому. Представлено все ростки пролиферации, но всех стадиях развития жировых клеток - нормальное. Эритроцитов роста резко уменьшен - 34,4%. Все клетки красного ростка. Препараты пролиферации - нормобластический, умеренно выражен признак гиперпластичности - задержка в развитии на стадии пр и в развитии нормобластических дефектов в наклонении НВ (неравномерность в-м клеток, с-м "вогнутости" базофильные пунктатные оксифильные нормобласты) диссоциация в развитии ядра и с-м. Нормобластических клеток. Обнаружены анти- и гиперпластичность, атипичность зрелых эритроцитов.

$$K_{CH} = 0,77 (\times 0,6 - 0,5)$$

$$K_{CH} = 0,71 (\times 0,8 - 0,9)$$

$$K_{CH} = 1,96 (\times 2,1 - 4,5)$$

Зам. Аннилова обучивание гиперпластичности эритроцитов.
В. А. Аннилова

Анемия хронических заболеваний

развивается при различных инфекционных, воспалительных и опухолевых заболеваниях и характеризуется непрогрессирующей или медленно прогрессирующей анемией легкой (реже средней) степени, как правило сочетающейся с гемосидерозом макрофагов РЭС, сохраняющейся более 1-2 месяцев.

В России этот вид анемий по частоте занимает 2 место после ЖДА.

Патогенез анемия, обусловленной хроническими заболеваниями

- укорочение продолжительности жизни эритроцитов,
- нарушение реакции эритропоэза на анемию,
- нарушение способности макрофагов РЭС отдавать железо эритроидным клеткам.
- Потеря железа, белков, витаминов вследствие интоксикации.
- Анемия при ХПН связана со снижением выработки эритропоэтина.

Наиболее частые причины анемии хронических заболеваний:

- Хронические инфекции (заболевания дыхательной системы, мочевыводящих путей, остеомиелит, ВИЧ-инфекция)
- Хронические неинфекционные заболевания (диффузные болезни соединительной ткани (РА), ревматизм)
- Злокачественные опухоли (рак, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, лейкозы)

Анемия хронических заболеваний

- Это часть гематологического стресс-синдрома (ГСС) – гематологических реакций на повреждение тканей, вызванное инфекцией, воспалением, новообразованием, травмой.
- ГСС включает анемию, лейкоцитоз, тромбоцитоз на цитокины, метаболические нарушения, включающие метаболизм железа, трансферрина и многих других веществ.

Метаболизм железа при ЖДА, АХЗ

Показатель \ Клиническая ситуация	Нормальные величины	ЖДА (средние величины)	АХЗ (средние величины)
Сывороточное железо (мкг/мл)	70—190	30	30
ОЖСС (мкг/мл)	250—400	450	200
Насыщение трансферрина (%)	30	7	15
Железо в макрофагах костного мозга	2+	0	3+
Сывороточный ферритин (мкг/мл)	20—200	10	150

АХЗ = анемия + гипоферремия без истинного дефицита железа!!

Клиническая симптоматика

- Признаки хронического воспалительного или злокачественного заболевания, ХПН.
- Выраженность анемии коррелирует с активностью воспалительного процесса и продолжительностью основного заболевания
- Умеренно выраженный анемический синдром (клинически значимого сидеропенического синдрома у таких больных не бывает).
- Отсутствие эффекта от терапии железосодержащими препаратами

Лабораторные данные

- Нормохромная или гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин выше 90 г/л) в сочетании с изменениями, типичными для основного заболевания (нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышенный уровень СРБ, цитокинов воспаления иммунные нарушения и т.д.)
- Снижение сывороточного железа в сочетании с уменьшением уровня общих и ненасыщенных трансферринов;
- уровень ферритина в норме или повышен (в том числе за счет того, что он белок острой фазы воспаления)
- Изменения миелограммы = гемосидероз РЭС - клеток

Дифференциальный диагноз

- Анемия хронических заболеваний — “диагноз исключения” (нужно исключить другие причины анемии)
- При гипохромии дифференциальный диагноз проводится с другими видами гипохромных анемий (железодефицитной, сидеробластными, талассемиями)

Микроцитарная гипохромная анемия

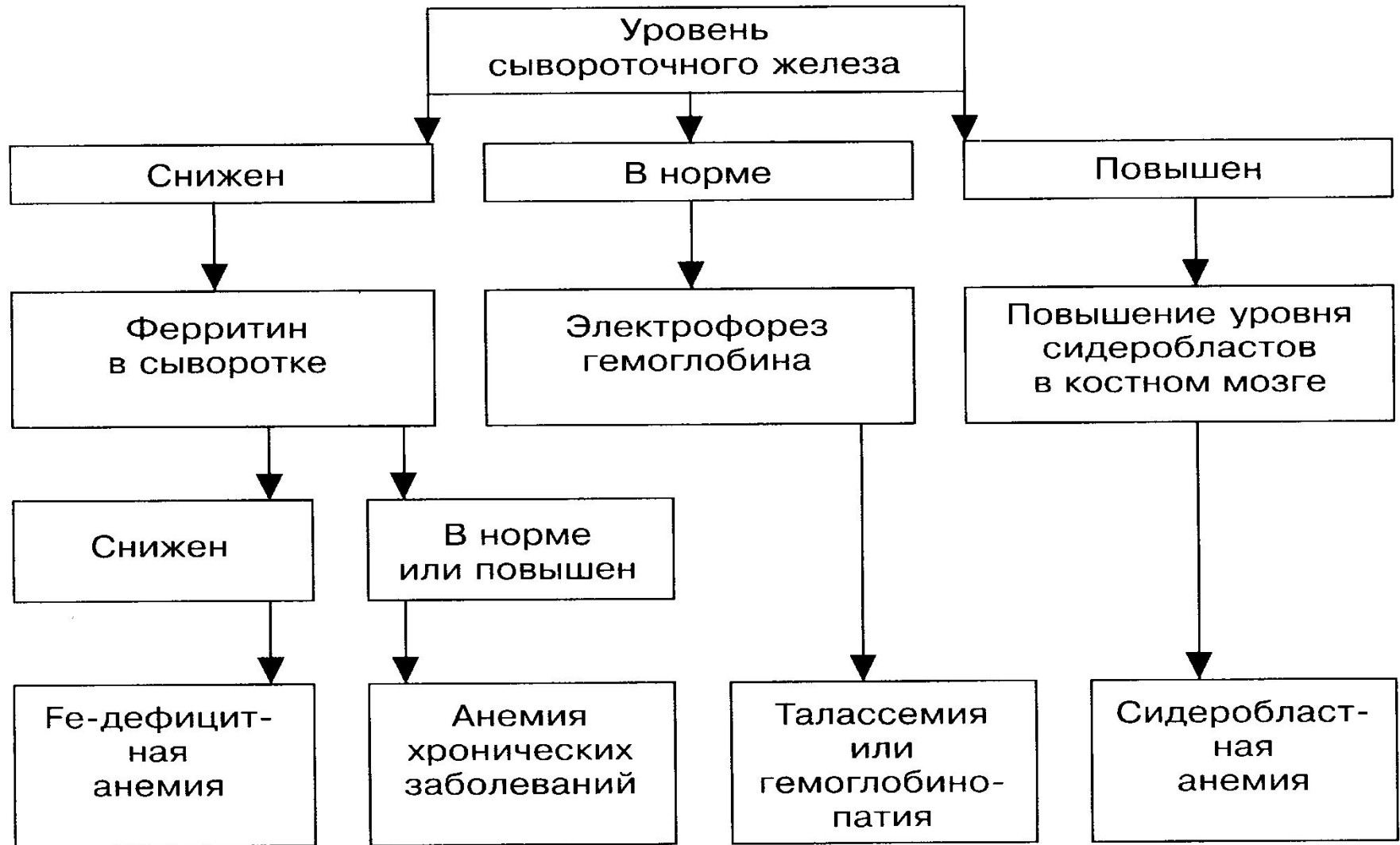


Рис. 3.2. Алгоритм диагностики микроцитарных гипохромных анемий

Принципы лечения

- Основа лечения — успешная терапия основного заболевания !(пример: лечение РА)
- При отсутствии эффекта следует о другом генезе анемии
- Лечение препаратами железа бесполезно, в при парентеральном введении даже вредно (возможен вторичный гемосидероз)
- При дефиците эритропоэтина показана терапия тестостероном, человеческим эритропоэтином

V_{12} -ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Витамин В12 (фолиево) дефицитная анемия

Эта группа анемий характеризуется наличием в костном мозге мегалобластов - клеток эритроидного ряда, в которых вследствие нарушения синтеза ДНК развитие ядра отстает от развития цитоплазмы.

Частота случаев впервые выявленной анемии - 10-20 на 100 тыс населения, всего страдает 0,2% популяции

История изучения пернициозной В12-дефицитной анемии

849г – Т.Addison применил название «идиопатическая»;

872г – А.Biermer ввёл термин «пернициозная»;

923г - С.Whipple и

926г – G.Minot, W.Murphy установили лечебный эффект печени

929г – W.Castle и соавт. Открыли роль внутреннего (гликопротеин, вырабатываемый обкладочными клетками желудка) и внешнего (витамин В12) факторов

948г – витамин В12 изолирован из печени;

973г - витамин В12 синтезирован в лабораторных условиях;

Эпидемиология пернициозной В12-дефицитной анемии и возрастной состав больных

В12-дефицитная анемия более распространена в странах Северной Европы (9-14 новых случаев на 100000 населения в год) и менее – Южной Европы, встречается у лиц обоего пола с некоторым превалированием женщин.

Частота В12-дефицитной анемии в общей популяции составляет:

- среди молодых людей – 0,1%,
- среди людей старшего возраста от 0,2 до 1%,
- среди доживших до возраста ≥ 75 лет – 4%.

Средний возраст к началу – 60 лет

Метаболизм витамина В₁₂

- Источник витамина В₁₂ – синтезируют бактерии жвачных животных (особенно бактерии рубца) , человек усваивает только продукты животного происхождения: печень, почки, мышцы, яйца, сыр, молоко (суточная потребность = 5-15мкг).
- Общее содержание в организме – 3-4мг (печень). Ежедневная потеря – 1-4мг.
- Высвобождение витамина из пищи – связывание с кобалофиллинами слюны – связывание с **внутренним фактором** в желудке – соединение этого комплекса с рецепторами подвздошной кишки – всасывание = эндоцитоз и связывание с транскобаламином –
- коферменты вит В₁₂:
- дезоксиаденозилкобаламин участвует в костном мозге в эритропоэзе;
- метилкобаламин образует тетрагидрафолиевую кислоту, нужную для нервной системы.

Причины В₁₂-дефицитной анемии

- Недостаточное поступление с пищей
 - Строгие вегетарианцы (диета с ограничением печени, мяса, сыра, яиц, молока), их дети
- Недостаточность внутреннего фактора
 - Пернициозная анемия, наследственная недостаточность, гастрэктомия, хронический алкоголизм, функционально аномальный внутренний фактор
- Конкуренция за витамин В₁₂
 - Синдром слепой кишки, инвазия широким лентецом
- Нарушение всасывания
 - Резекция тонкой кишки, болезнь Крона, нетропическое спру, туберкулез кишечника, лимфома, радиация, синдром Иммерслунд-Гресбека
- Нарушение транспорта
 - Наследственный дефицит транскобаламина II
- Прием некоторых лекарственных препаратов
 - Колхицин, неомицин, метотрексат, омепразол, парааминосалициловая кислота, пероральные контрацептивы, ПАСК

Дисбактериоз

Этиология и патогенез

- В₁₂-дефицитная анемия развивается при уменьшении секреции внутреннего фактора (атрофический гастрит – у 90% больных с анемией, гастрэктомия, резекция желудка)
- В патогенезе имеют значение генетические факторы: 1) встречаются наследственные формы; 2) у 20-30% взрослых пациентов наблюдается семейная предрасположенность (обусловлена аутоантителами к париетальным клеткам или внутреннему фактору), больные предрасположены к онкопатологии
- Может ассоциироваться с аутоиммунными заболеваниями (гипер- и гипотиреозом, хрон гастритом типа «А», возможно, и сахарным диабетом).
- Мегалобластная анемия с поражением почек и кишечника у детей – С-м Иммерслунд-Грасбека

1 МЕДТВ Варианты В₁₂-дефицитной анемии

- «взрослый» – сочетание дефицита фактора Кастла и с дефицитом многих других компонентов желудочного сока (achylia gastrica)
- «детский» вариант – изолированный дефицита фактора Кастла

Синдром Иммерслунд-Гресбека

- ✓ Наследуемое селективное нарушение всасывание витамина В12 из-за недостаточности рецепторов в подвздошной кишке для комплекса витамина В12-внутренний фактор. Болезнь проявляется с детства мегалобластной анемией и протеинурией, лечится введением витамина В12, при этом происходит коррекция анемии, но протеинурия остаётся.

Клиническая картина

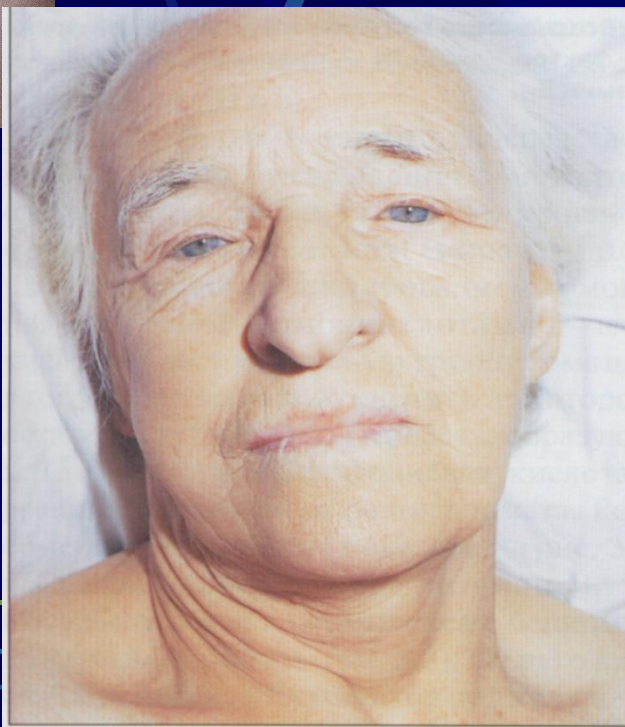
- Заболевание обычно манифестирует у людей в возрасте 50-60 лет, распространено в Скандинавии.
- Медленно прогрессирует (от первых признаков болезни до диагноза проходит более года)
- Классическая клиническая картина включает 3 синдрома:
 - 1) анемический (до степени развития анемической комы);
 - 2) желудочно-кишечный (неприятные ощущения или боли в полости рта, чувство “ошпаренного” языка, снижение вкуса, нарушения стула);
 - 3) неврологический (симметричные парестезии конечностей, –фуникулярный миелоз).
- ***В н.в. у большинства пациентов наблюдается только анемический синдром***

Клиническая картина мегалобластной анемии

- Начало постепенное, в дебюте - триада признаков (слабость, парестезии, болезненный язык)
- Бледно-лимонный цвет кожи (из-за анемии и желтухи)
- Обратимое изменение цвета волос вплоть до голубого
- Потеря массы тела, иногда значительная вследствие анорексии
- Необъяснимое повышение температуры тела (у 20%)
- Изменение языка со сглаженными сосочками –глоссит (у 50%)
- Поражение ЖКТ – потеря аппетита (у 65%), тошнота, рвота, дискомфорт и боли в животе, диарея (у 7-50%), увеличение печени (у 19%)
- Поражение нервной системы (у 39%)
- Одышка, отеки, сердечная астма



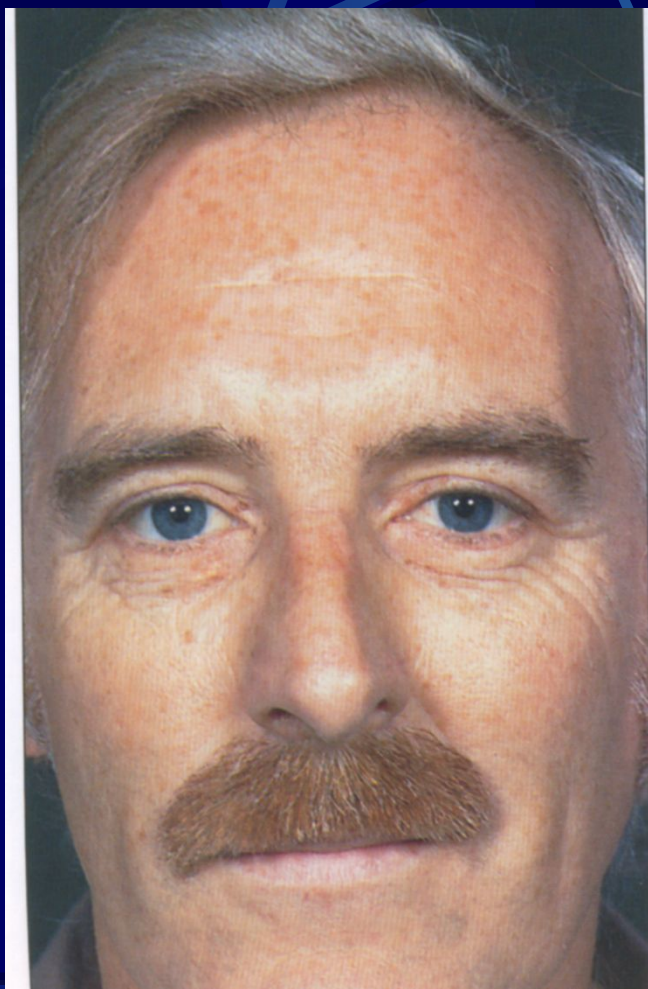
Больные В12-дефицитной анемией – голубоглазые блондины пожилого возраста



В₁₂-дефицитная анемия
(«географический язык»)



Клинические особенности дефицита витамина В12



3.29. Болезнь Аддисона—Бирмера. У 38-летнего мужчины отмечаются преждевременная седина, голубые глаза и витилиго. Эти три признака у страдающих болезнью Аддисона—Бирмера встречаются чаще, чем у здоровых людей.



3.30. Болезнь Аддисона—Бирмера. А, Б. Выраженно

Неврологические проявления В12-дефицитной анемии

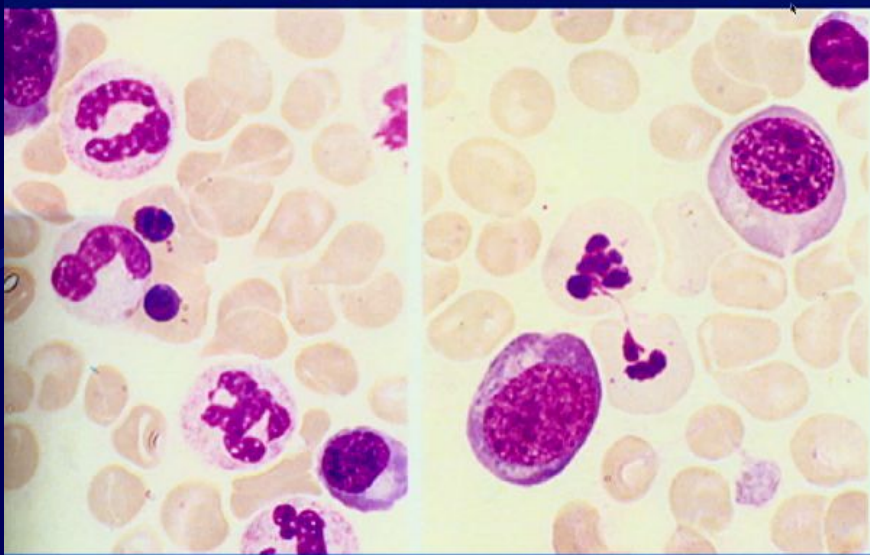
Выраженность	Симптомы	Физическое обследование	Локализация повреждения
Малая (65%)	Онемение, парестезии конечностей	Нет симптомов или лёгкое ослабление тактильной и температурной чувствительности	Периферические нервы, задние столбы
Умеренная (25%)	Слабость, неустойчивость походки, нарушенная координация движений, атаксия	Снижение вибрационной чувствительности и двигательных рефлексов	Задние столбы
Сильная (10%)	Резкая слабость, спастическая походка, паралегия	Гиперрефлексия, клонус, симптом Бабинского	Задние и боковые столбы

✓ Нет прямой корреляции между вовлечением НС и анемией, у 25% больных с дефицитом витамина В12 имеются неврологические симптомы без анемии.

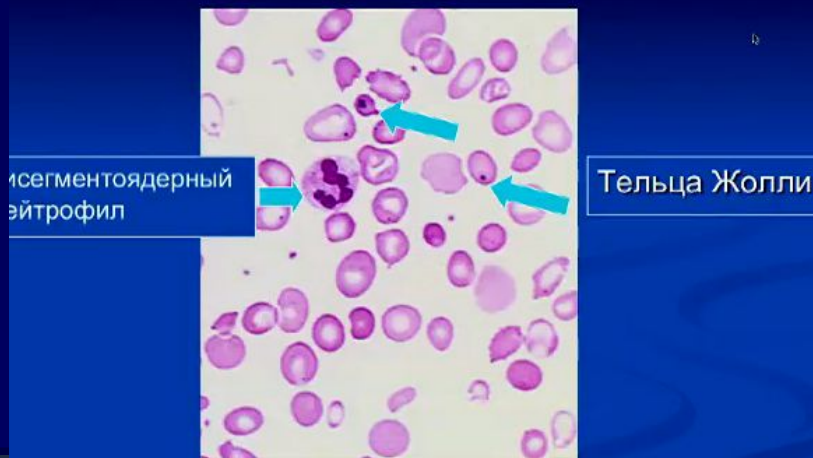
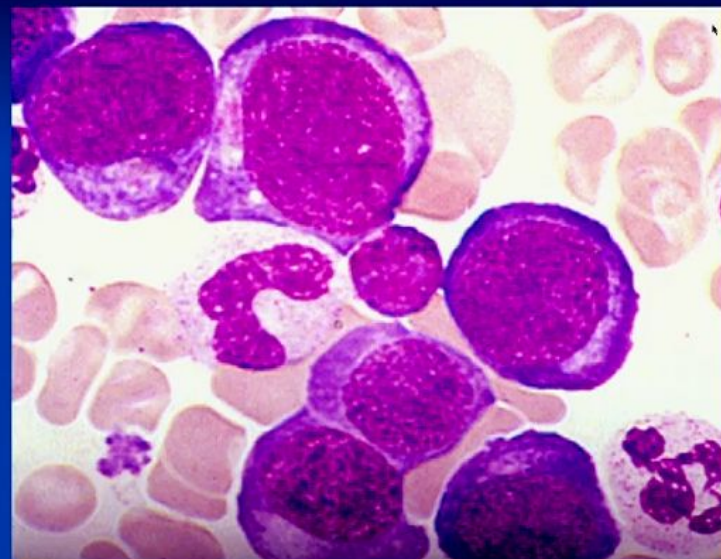
Лабораторные данные

- Гиперхромная макроцитарная анемия, сдвиг кривой Прайс-Джонса вправо
- Лейкопения и тромбоцитопения, сдвиг лейкоцитарной формулы “вправо”: гиперсегментированные (≥ 6 сегментов) гигантские нейтрофилы
- Количество ретикулоцитов (до начала лечения) в норме или снижено, повышается (в сотни раз)
- на 3-5 день назначения витамина B12.
- Снижение уровня витамина B₁₂ в сыворотке крови
- (норма 200-1000нг/мл).
- Возможна умеренная гипербилирубинемия (внутрикостно-мозговой гемолиз)

Мегалобласты (периферическая кровь)



Мегалобласты (костный мозг)



- **Обязательно исследование костного мозга – мегалобластический тип кроветворения в костном мозге –»**
- **«синий» костный мозг**

Пациент К.,
47 лет

Сентябрь 2007

Больной с ОКС поступил в ПИТ
Март 2008

ОИТ клиники им. Е.М. Тареева

Общая слабость

Головокружение

Сердцебиение

Одышка в покое

НЬ, г/л	44	47	33	68	89	121
MCV (N 75-95)	132	140	120	105	93	92
MCHC (N 30,0-38,0)			36,4	36,0	34,3	34,1
Ретикулоциты, %			4,2	10,3	2,8	1,3
Эритроциты ($10^{12}/л$)	1,04	1,28	0,77	1,79	2,79	3,9
Лейкоциты ($10^9/л$)			2,9	3,9	4,3	6,0
Тромбоциты ($10^9/л$)		103	71	78	321	270
СОЭ	40	30	65	35	18	10

ДИАГНОЗ

Опухоль?

Паразитарная
инфекция?

**В-12 дефицитная анемия,
атрофический гастрит**



1000 мкг

Инфузии эритроци-
тарной массы

цианокобаламин
200 мкг/сут

ЛЕЧЕНИЕ

Миелограмма

	Результ %	Норма %		Результ %	Норма
асты	0	0,25-6,4	Лимфоциты	6,0	1,2-11,5
омиелоциты	1,0	0,5-8,0	Моноциты	1,0	0,25-2,0
йтрофилы			Плазматические кл.	0	0,1-1,0
Миелоциты	4,0	4,5-16,0	Ретикулярные кл.	0	0,1-1,0
Метамиелоциты	3,0	9,0-21,6	Эритробласты		0,1-1,2
ПЯ	8,0	14,0-33,0	Нормобласты:		
СЯ	4,0	13,0-27,0	Базофильные	0	1,4-4,6
винофилы			Полихроматоф	3,0	8,9 – 16
Миелоциты	1,0	0,5-4,0	Оксифильные	0	0,8 – 5,4
Метамиелоциты	0	0,3-0,4	Мегалобласты		
ПЯ	0	0,5-3,2	Базофильные	2	
СЯ	0	1,0-3,8	Полихроматоф	62,0	
зофилы			Оксифильные	5,0	
Миелоциты	-	0-1,5	лейко/эритро	1/3	4/1
СЯ	-	0-0,25	Мегакариоциты	1-2 в мазке	5-10

Заключение: мегалобластное кроветворения (69%), наличие митозов, тельца Жолли.

Дополнительные исследования

- Фиброгастроскопия (для подтверждения атрофического гастрита и исключения опухоли желудка)
- Исследование кала (исключить глистную инвазию)
- Консультация невропатолога для оценки неврологического статуса
- Исследование антител к клеткам слизистой оболочки желудка, фактору Кастла.
- Гипо- и ахлоргидрия при исследовании, рефрактерная к стимуляции.

Дифференциальный диагноз

- Основная причина диагностических ошибок — назначение комбинированного лечения (препараты железа, витамин В₁₂, фолиевая кислота) на основании анализа периферической крови
- Дифференцировать В₁₂-дефицитную анемию следует с другими видами анемий, прежде всего гемолитическими (признаки гемолиза, гипербилирубинемия!) и апластическими (цитопения!, аплазия костного мозга)
- Следует также проводить дифференциальный диагноз с острым лейкозом (эритромиелозом) и миелодиспластическими синдромами (помогают данные миелограммы, подтверждающие гемобластоз).

Дифференциальный диагноз В12- и фолиеводефицитной анемии

- При фолиеводефицитной анемии не развивается поражение НС.
- Основные причины фолиеводефицитной анемии:
 - нарушение питания (анемия развивается через 4-5 месяцев вследствие недостаточности в диете зеленых овощей, фруктов, злаковых, печени, коровьего молока)
 - злоупотребление алкоголем (вследствие нарушения всасывания, повышения внутрипеченочного цикла, увеличения экскреции с мочой) и другие виды мальабсорбции
 - повышенная потребность в фолиевой кислоте у беременных женщин и детей,
 - при применении лекарств (метотрексат, триметаприм, некоторые оральные контрацептивы, сульфасалазин).

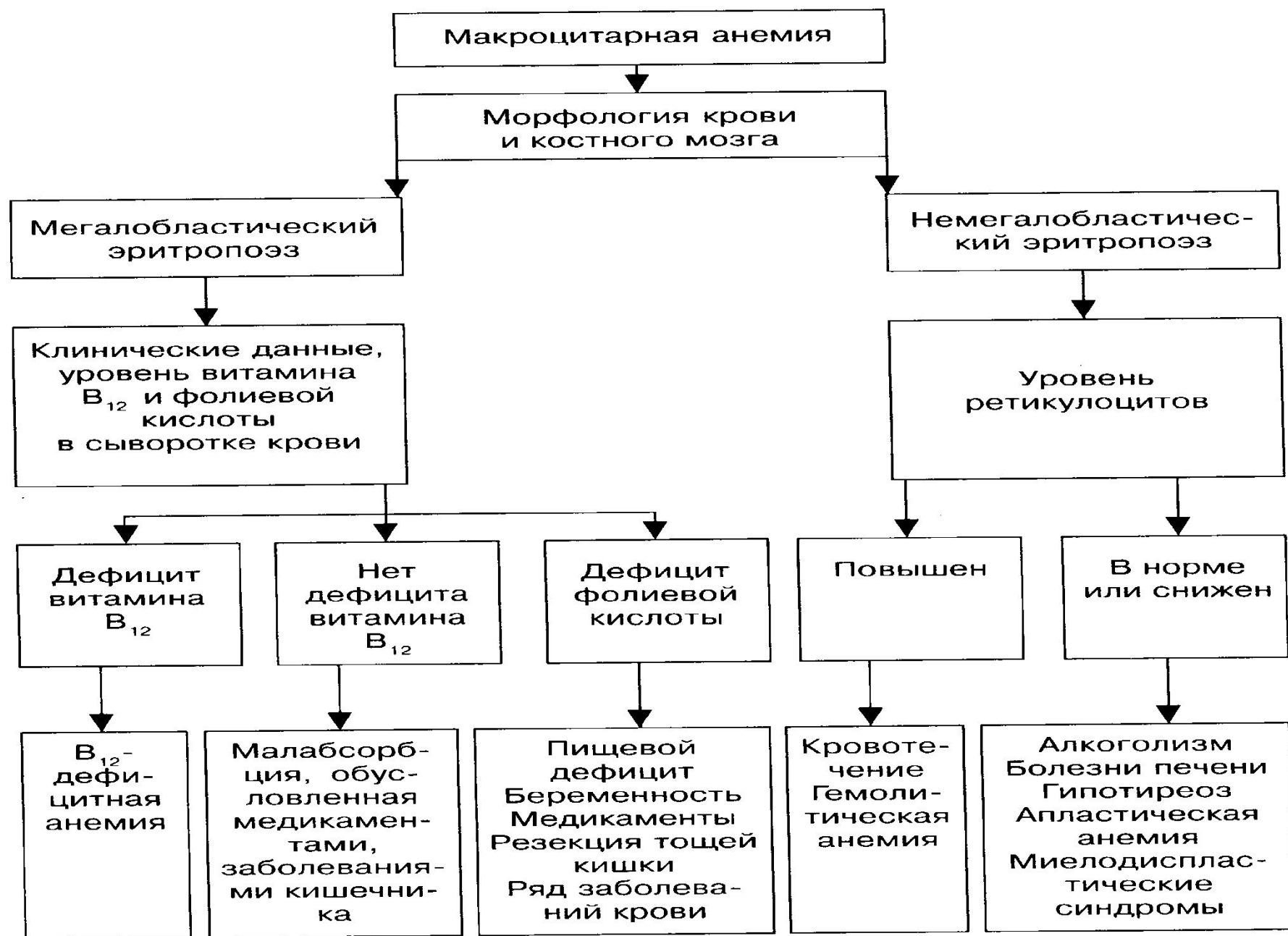


Рис. 3.4. Алгоритм диагностики макроцитарных анемий

Принципы лечения

- Диета, включающая животный белок
- Дегельминтизация при глистной инвазии (дифиллоботриоз)
- Назначение цианкобаламина подкожно или внутримышечно в дозе 200-400 мкг один раз в сутки в течение 4-5 недель (при фуникулярном миелозе - 1000 мкг в сутки)
- Через 5-8 дней развивается ретикулоцитарный криз (повышение уровня ретикулоцитов до 200-300 ‰)
- После нормализации уровня гемоглобина – **пожизненное** введение 200-400 мг цианкобаламина один раз в месяц, т.к. рецидив возможен через 3-5 лет
- Отсутствие эффекта в течение нескольких недель свидетельствует о неверном диагнозе

Лечение мегалобластных анемий

➤ При тяжёлом течении переливание 1-2 доз эритроцитарной массы

Начальная доза

Цианкобаламин 100 мкг в/м ежедневно в течение 7 дней
Если наблюдается ретикулоцитарный криз, то 100 мкг в/м через 1 день еще 7 доз, затем 100 мкг в/м каждые 3-5-й день в течение 2-3 нед (в целом 1,8-2,0 мг витамина В₁₂ за 5-6 недель)

Гидроксикобаламин 1000 мкг (1 мг) – 1 раз в неделю № 5-6

Поддерживающая доза

Цианкобаламин 100 мкг в/м 1 раз в месяц пожизненно

Гидроксикобаламин 1000 мкг (1 мг) в/м 1 раз в 2-4 мес с обследованием раз в 4 мес

Лечение фолиеводефицитной анемии

- Минимальная потребность в фолатах у здорового человека около 50 мкг в сутки, общий запас в организме 5-10 мг
- При развитии фолиеводефицитной анемии гематологический ответ достигается приемом фолиевой кислоты в дозе 1 мг 3 раза в сутки в течение 2-3 недель
- Профилактическая доза у беременных – 0,2-0,4 мг в сутки

У алкоголиков – отказ от алкоголя, в первую очередь – полноценное питание, при необходимости – назначение фолиевой кислоты.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии —

большая группа наследственных и приобретенных анемий, обусловленных повышенным разрушением эритроцитов в связи с уменьшением длительности их жизни.

Гемолитическая анемия развивается при длительности жизни эритроцитов менее 15 суток (норма — 100 -120 суток)

В некоторых географических районах частота составляет 20-40%.

Классификация гемолитических анемий

1. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением:

1) структуры мембраны эритроцита (микросфероцитоз и др.);

2) активности ферментов эритроцитов (дефицит глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы и др.);

3) структуры или синтеза гемоглобина:

гемоглобинопати S - серповидноклеточная анемия (нарушение структуры Hb) и талассемии (нарушение синтеза Hb).

2. Приобретенные гемолитические анемии:

- 1) иммунные (аллоиммунные, аутоиммунные с тепловыми и холодовыми АТ, иммунные);
- 2) связанные с механическим повреждением эритроцитов (гемолитико-уремический синдром и др.);
- 3) обусловленные инфекцией (малярия, токсоплазмоз, клостридиальная инфекция);
- 4) связанные с воздействием физических факторов (термические повреждения), химических агентов, медикаментов, ядов;
- 5) пароксизмальная ночная гемоглобинурия

- В зависимости от механизма развития и преимущественной локализации гемолиза выделяют **внутриклеточный** (внесосудистый) и **внутрисосудистый** (внеклеточный) гемолиз
- Внутриклеточный гемолиз наблюдается значительно чаще

• Внутриклеточный гемолиз

обусловлен врожденным дефектом эритроцитов (патология мембраны, ферментов эритроцитов, структуры гемоглобина) или наличием на поверхности эритроцитов иммуноглобулинов, к которым макрофаги имеют рецепторы (аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми АТ)

- Разрушение эритроцитов осуществляется преимущественно макрофагами селезенки и печени



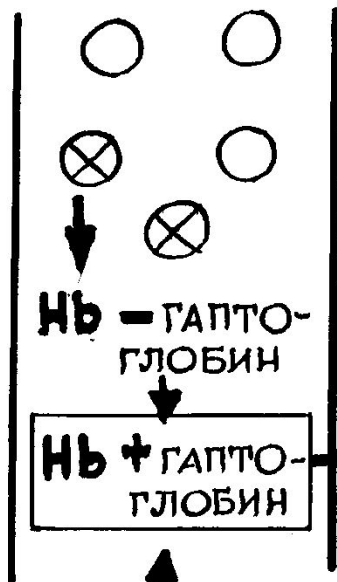
Внутриклеточный гемолиз

- Иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек
- Спленомегалия (особенно при наследственных гемолитических анемиях)
- Гипербилирубинемия (преимущественно за счет свободного билирубина)
- Уробилинурия
- Анемия и ретикулоцитоз в периферической крови
- Гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге
- Положительная проба Кумба на антиэритроцитарные антитела при аутоиммунных анемиях.

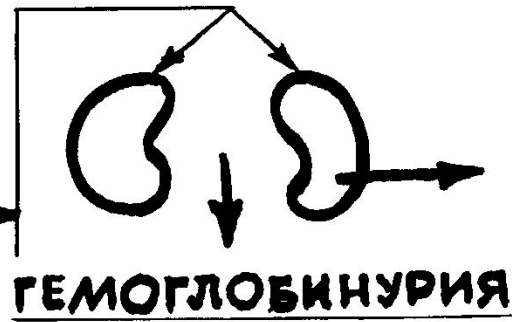
- При внутрисосудистом гемолизе разрушение эритроцитов происходит во время их циркуляции в сосудистом русле
- Основные причины внутрисосудистого гемолиза:
 - 1) переливание крови, несовместимой по системам АВО или Rh;
 - 2) прием медикаментов при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
 - 3) ряд аутоиммунных гемолитических анемий с холодowymi АТ,
 - 4) пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
 - 5) заболевания, сопровождающиеся фрагментацией эритроцитов (протезы сосудов, клапанов сердца, микроангиопатии, маршевая гемоглобинурия)

ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

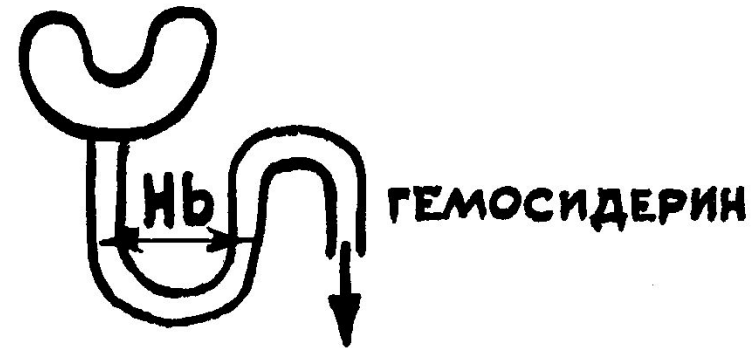
Сосуд



Hb ↓ (АНЕМИЯ)
ЭРИТРОЦИТЫ ↓
РЕТИКУЛОЦИТЫ ↑



ФАГОЦИТОЗ
РЭС



ГЕМОСИДЕРИНУРИЯ

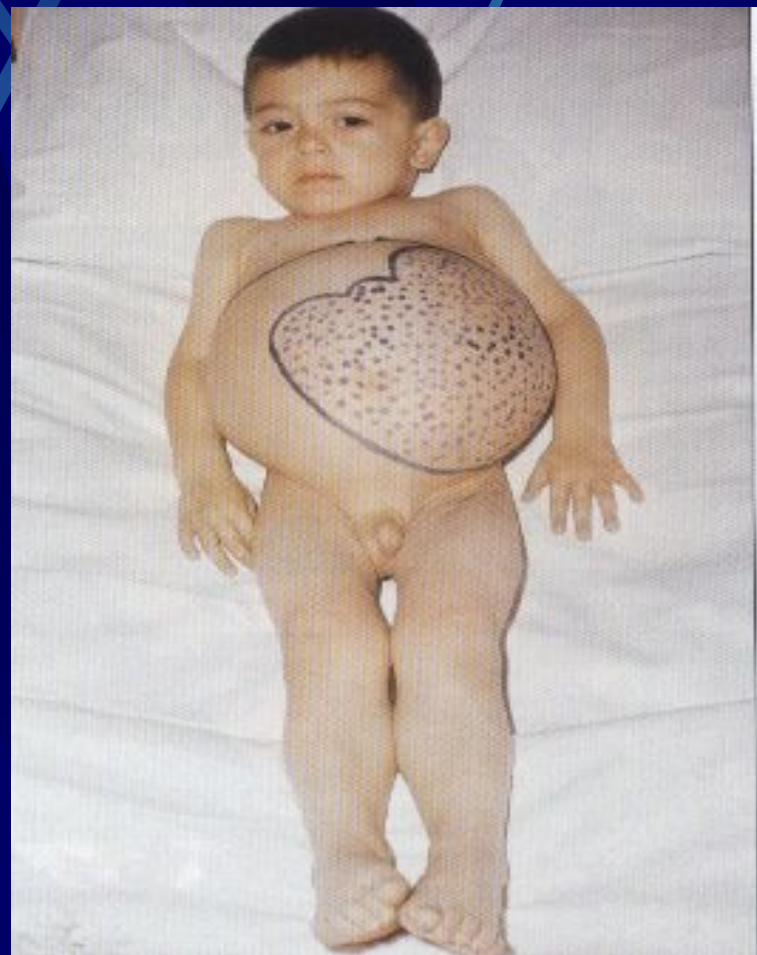
Внутрисосудистый гемолиз

- Для гемолитического криза с внутрисосудистым гемолизом **характерна триада**: боли в поясничной области, лихорадка и черная моча после провоцирующего агента
- Иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек выявляется во время гемолитического криза
- Спленомегалия выражена значительно меньше или отсутствует
- Гипербилирубинемия возникает во время гемолитического криза, в крови выявляется свободный гемоглобин
- В моче выявляются гемосидерин (черного цвета моча), редко - гемоглобин
- Анемия и ретикулоцитоз выявляются обычно во время гемолитического криза

Клинические признаки гемолитической анемии

- **Анемический синдром** (повышенная утомляемость, общая слабость, одышка при обычной физической нагрузке и т.д.)
- **Гемолитический синдром**
 - 1) иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек + бледность соответственно степени анемии;
 - 2) потемнение мочи (при внутрисосудистом гемолизе моча нередко приобретает черный цвет);
 - 3) спленомегалия (чаще при наследственных гемолитических анемиях)
 - 4) периодически повторяющиеся гемолитические кризы: резкое ухудшение самочувствия, подъем температуры, тошнота, рвота, иктеричность склер и кожи, боли в пояснице, тяжесть в правом, реже в левом подреберьи, нарастание анемии.

Врожденная гемолитическая анемия (Спленомегалия)



При наследственных гемолитических анемиях выявляются:

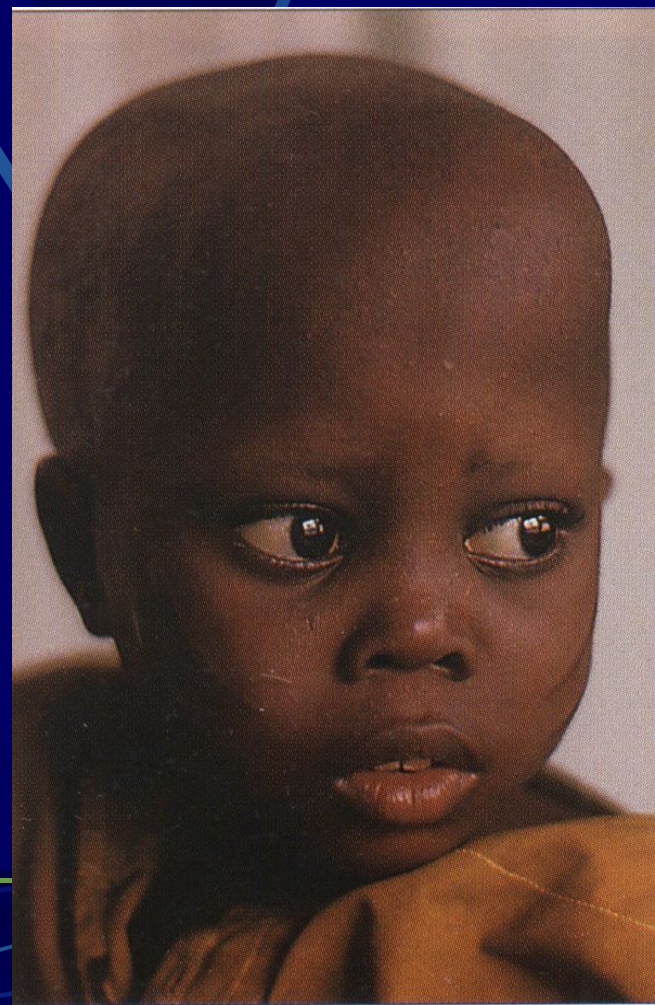
1) Клинические признаки гемолиза впервые проявляются в раннем детстве;

2) анемический синдром имеет место у родственников

3) «дефекты развития («башенный» череп, высокое «готическое» небо, укорочение мизинцев, шестипалость и т.д.);

4) ранний холелитиаз;

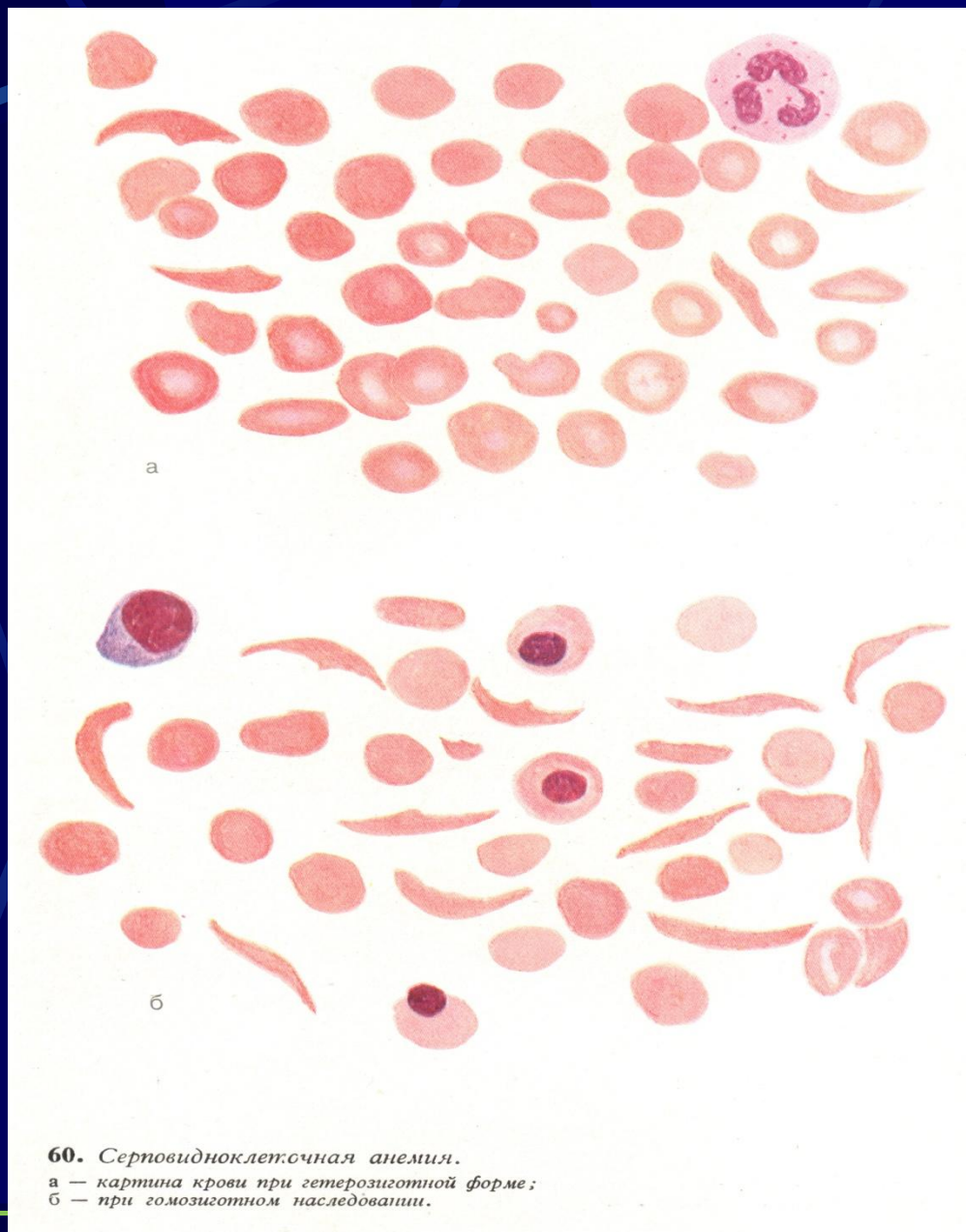
5) язвы на голенях (наблюдаются реже, обычно при наследственном микросфероцитозе и серповидно-клеточной анемии)



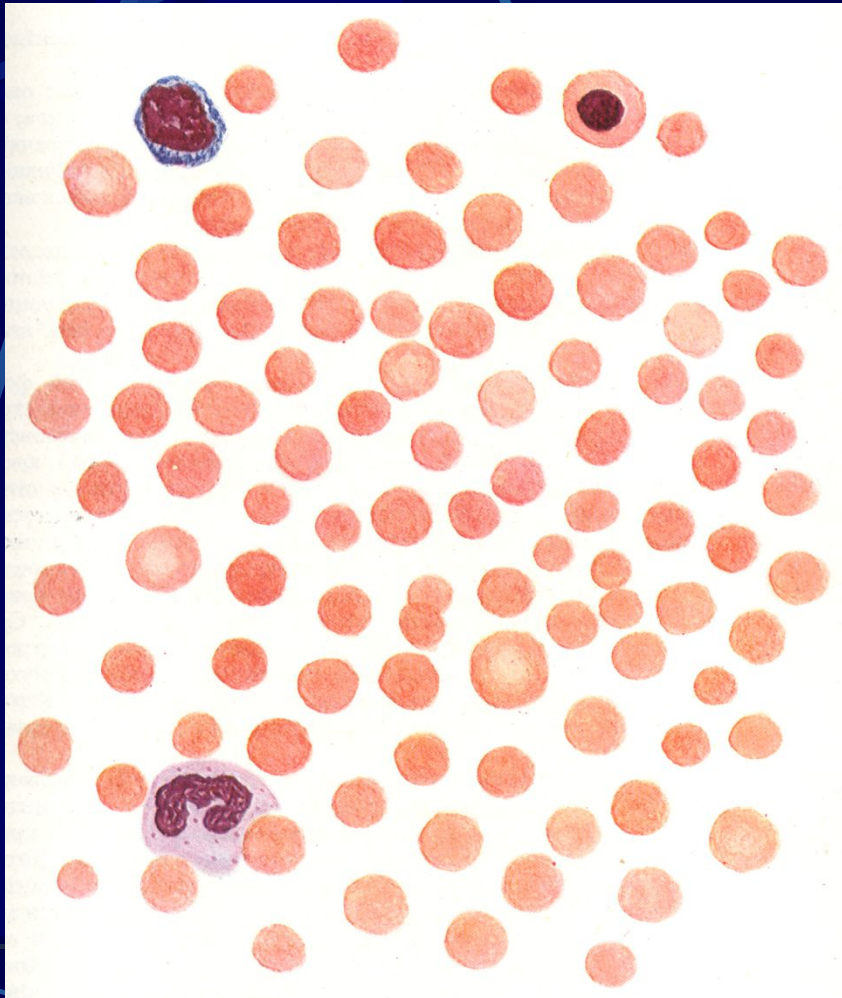
Клинический анализ крови

- Выраженность (степень) анемии зависит от скорости развития и степени тяжести гемолиза
- Обязательным признаком гемолиза является **ретикулоцитоз**, который может достигать 300-600‰
- (Наиболее частые причины ретикулоцитоза:
- 1)гемолиз; 2)период восстановления после кровотечения; 3) метастазы в костный мозг.
- Для гемолитического криза характерны лейкоцитоз со сдвигом формулы “влево” и появление нормоцитов в периферической крови

При просмотре
мазка крови
выявляются
анизоцитоз
пойкилоцитоз
полихромазия, в
ряде случаев –
тельца Жолли,
кольца Кебота,
базофильная
пунктация,
особые формы ЭР



Картина крови при наследственном микросфероцитозе



**Микроцитоз
появляется
раньше и выражен
больше, чем
степень анемии**

Другие лабораторные и инструментальные данные

- В миелограмме отмечается умеренное увеличение количества миелокариоцитов и выраженная гиперплазия эритроидного ростка (лейкоэритробластическое соотношение снижается с 3-4:1 до 1:1-1:2)
- Продолжительность жизни эритроцитов при исследовании с помощью радиоактивного хрома или диизопролфосфоллюоридата менее 15 суток
- Осмотическая стойкость эритроцитов снижена

Аутоиммунная анемия с тепловыми АТ

- Связаны с образованием АТ, направленных против Аг, находящихся на поверхности ЭР.
- Наиболее частый вид гемолитической анемии: 70-80% больных.
- Чаще страдают женщины 30-40 лет.
- Течение болезни волнообразное с гемолитическими кризами и быстро прогрессирующей анемией.
- В качестве провокатора могут выступать респираторные инфекции в сочетании с приемом медикаментов.
- На фоне желтушности кожи рано и быстро развивается сплено-, реже гепатомегалия, что часто приводит к ошибочному диагнозу вирусного гепатита.

Дифференциальный диагноз аутоиммунной анемии с тепловыми АТ

- 1 Наследственный поздно проявившийся микросфероцитоз.
- 2 В12-дефицитная анемия.
- 3 Острый эритромиелоз.
- 4 Вторичные аутоиммунные анемии при хроническом лимфолейкозе, НХЛ, системной красной волчанке, хроническом активном гепатите.
- 5 Острый вирусный гепатит

Принципы лечения аутоиммунной гемолитической анемии

- Глюкокортикоиды.
- Спленэктомия
- Цитостатики (циклоспорин)
- Иммуноглобулин G
- Плазмаферез
- Гемотрансфузии по жизненным показаниям
- (предпочтительно отмытые и размороженные эритроциты).
- Холецистэктомия по показаниям

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Апластические анемии —

гетерогенная группа гематологических заболеваний, общим морфологическим признаком которых является **панцитопения** в периферической крови и **аплазия** миелоидной ткани

Исторические сведения

- **1888 г.** - первое описание П.Эрлихом острой апластической анемии у молодой беременной женщины, погибшей от прогрессирующей анемии, нарастающей кровоточивости и лихорадки; на аутопсии отсутствовал активный костный мозг (первичная депрессия косно-мозговой функции)
- **1904 г.** – Chauffard предложил термин «апластическая анемия», однако без четких диагностических критериев
- в дальнейшем случаи анемии, сходные с описанием Эрлиха, но хронического течения, приводились в связи с химическими и физическими агентами
- **с 1934 г.** - апластическую анемию рассматривают как отдельную клиническую единицу, характеризующуюся рефрактерной анемией, панцитопенией в результате угнетения активности костного мозга
- В 1972 г. Пациенту с апластической анемией выполнили первую успешную трансплантацию костного мозга

Причины, вызывающие апластическую анемию (АА)

■ Приобретенные формы АА

- идиопатическая (70-80% всех случаев)
- химические и физические агенты, лекарства
 - обязательно вызывающие аплазию при достаточной дозе
 - иногда вызывающие гипоплазию
- вирусные инфекции (гепатиты, вирус Эпштейна-Барр, ВИЧ)
- микобактериальные инфекции
- различные причины (диффузный эозинофильный фаза, беременность, склероз щитовидной железы)

■ Наследственные формы АА

- конституциональная панцитопения Фанкони
- синдром Даймонда (панкреатическая недостаточность)
- врожденный дискератоз
- амегакариоцитарная тромбоцитопения



Анемия Фанкони. У этой шестилетней девочки отмечаются низкорослость и слабо выраженная микроцефалия. Рядом сфотографирована здоровая старшая сестра. Сестры оказались сестрами по HLA, и больной будет проводиться трансплантация костного мозга.

Химические и физические агенты - причины АА

Агенты, обязательно вызывающие АА, если доза достаточно высока

- **ионизирующая радиация** (рентгеновские лучи, радиоактивные изотопы, атомная бомба и др.)
- **бензол, его производные** (тринитротолуол, динитробензол и др.)
- алкилирующие соединения: мелфалан, циклофосфамид, бусульфан и др.
- антиметаболиты (антифолаты, пуриновые или пиримидиновые аналоги, напр. 6-меркаптопурин, тиогуаниды, цитозин-арабинозид)
- антимитотические агенты (колхицин)
- некоторые антибиотики (даунорубин, адриамицин)
- др. токсические агенты (неорганический мышьяк, дихлорвинилцистеин, эстрогены)

Агенты, иногда ассоциирующиеся с гипо-аплазией:

- пестициды хлорорганические
- антимикробные агенты (левомецетин, хлорамфеникол, органический мышьяк, противомаларийные)
- антиконвульсанты (мезантоин, тридион)
- антигипертензивные средства (метилтиоурацил)
- антидиабетические средства
- анальгетики
- седативные и транквилизаторы
- препараты золота

- **Острое лучевое повреждение** (катастрофы, связанные с ядерными реакторами, промышленные случайные выбросы) может вести к тяжелой, иногда фатальной АА, **хроническое** - к менее тяжелым изменениям крови
- Апластическую анемию (иногда без предшествующего значительного падения числа лейкоцитов) вызывает доза радиации в **20 раз** превышающая предельно допустимую дозу (ПДД)

Зависимость депрессии костно-мозговой функции от дозы радиации

- при тотальном облучении в дозе 1-2,5 Gy - **костно-мозговая гипоплазия**
- при дозе облучения 4,5 Gy - **LD₅₀ костно-мозговая недостаточность**
- доза 10 Gy - **100% смертность**

✓ при облучении в дозе 7-8 Gy требуется трансплантация костного мозга

- **Бензол** –побочный продукт коксодобывающей и перерабатывающей промышленности и переработки сырого бензина (содержится в дистиляте бензина)
- Широко применяется как растворитель при производстве резины, смол, клея, линолеума, лекарств, красок, взрывчатых веществ, в лазерной промышленности, литографии, фотографии, бумажной промышленности



Особенности клинической картины АА при бензольной интоксикации

- ✓ нередко развивается через несколько недель или даже лет после контакта с бензолом
- ✓ чаще дебютирует с лейкопении (гранулоцитопении, агранулоцитоза), реже – с тромбоцитопении
- ✓ может не диагностироваться до манифестации инфекции или кровотечения

Патогенез апластической анемии

- дефектность стволовых гемопоэтических клеток (первичная - или в результате прямого токсического влияния, или как следствие иммунной деструкции)
- нарушение иммунной регуляции кроветворения (опосредованное γ -ИФН и ФНО- α цитотоксическое действие аутореактивных Т-лимфоцитов, на CD34⁺ HLA DR клетки через FAS-лиганды, ускоренный апоптоз гемопоэтических клеток)
- повреждение костномозгового микроокружения (однако функция стромы страдает в меньшей степени)

Клиническая картина определяется выраженностью трех основных синдромов

- Анемического
- Геморрагического
- Инфекционных осложнений

**Наличие лимфаденопатии и спленомегалии исключает
диагноз апластической анемии**

Клиническая картина АА

■ Анемический синдром

- бледность кожных покровов, слабость, одышка, сердцебиение

■ Геморрагический синдром

- геморрагические высыпания на коже, слизистых полости рта
- носовые, десневые кровотечения, кровоизлияния в склеры, маточные и желудочно-кишечные кровоизлияния
- гематурия

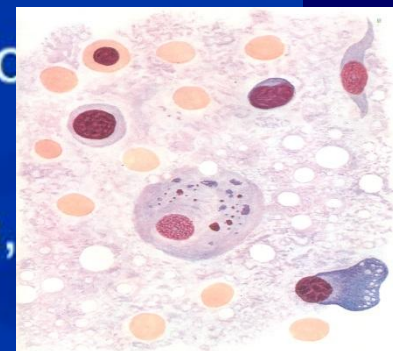
■ Инфекционные осложнения

- локальные воспалительные процессы (отит, ангина, пиелит и др.), пневмонии, сепсис

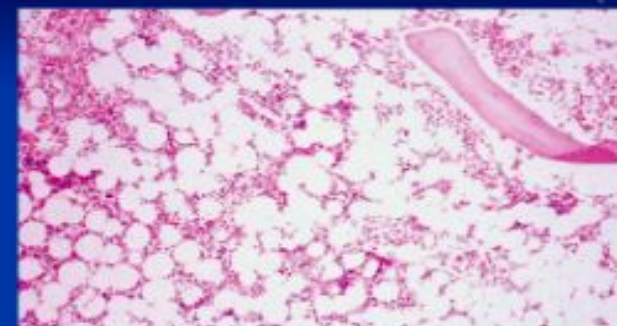
Наличие лимфоаденопатии и спленомегалии исключает диагноз апластической анемии

Гематологические признаки АА

- **нормохромия**, нормальные размеры эритроцитов или умеренный макроцитоз
- количество **ретикулоцитов** не увеличено
- **Наряду с анемией** - тромбоцитопения, лейкопения (панцитопения)
- **скудный клеточный состав костного мозга**, увеличение содержания жировой ткани в трепанобиоптате
- отсутствие спленомегалии



1 МЕДТВ
Апластическая анемия
(жировой костный мозг)



(методом выбора для морфологической постановки диагноза является **трепанобиопсия костного мозга**, а не стеральная пункция)

Формы апластической анемии (АА) по степени тяжести

Тяжелая АА	Кровь: •нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ •тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$ •ретикулоциты, абсолютное число $< 20 \times 10^9/\text{л}$ Костный мозг: гипоклеточный ($< 25\%$ нормы)
Очень тяжелая	•показатели как при тяжелой АА, но нейтрофилы $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ Агранулоцитоз!!!
Нетяжелая	нет критериев тяжелой АА

British Journal of haematology, 2009, 147,43-70

Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia

✓ Среди причин смерти на 1-м месте – грибковая инфекция и тяжелый бактериальный сепсис

Основные причины панцитопении

- **Злокачественные опухоли** (острый лейкоз, миелодиспластические синдромы, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, метастазы рака в костном мозге, сублейкемический миелоз)
- **Неопухолевые заболевания системы крови** (апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия, мегалобластные анемии)
- **Другие заболевания:** инфекции (милиарный туберкулез, висцеральный лейшманиоз, бруцеллез), системная красная волчанка, синдром Фелти

Дифференциальный диагноз АА

- исключить другие возможные причины панцитопении
- острый алейкемический лейкоз, эритромиелоз
- миелофиброз
- пернициозная анемия (тяжелая)
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)
- гипопластический миелодиспластический синдром (CD 34+ стволовые клетки 0,3% или менее – апластическая анемия; 0,5 – 1% и выше - гипопластический синдром)
- рефрактерная сидеробластная анемия
- СКВ
- милиарный туберкулез

Лечение апластической анемии

Выжидательная тактика не более месяца!!!

Удаление
причинных
факторов

Поддерживающие и
охраняющие
мероприятия

- гемотрансфузии
- борьба с инфекцией

■ Восстановление пула клеток-предшественников

- Трансплантация костного мозга (ТКМ) от гистосовместимого донора
- Иммуносупрессивная терапия (ИСТ)
 - антитимоцитарный/Антилимфоцитарный глобулин (АТГ/АЛГ)
 - циклоспорин А (ЦсА)
 - глюкокортикоиды + андрогены (?)
 - циклофосфамид?
- Гемопоэтические факторы роста (после ТКМ)
 - рекомбинантный человеческий эритропоэтин
 - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ, ГМ-КСФ)
- Спленэктомия

Военно-врачебная экспертиза.

Статья расписания болезней	Наименование болезней	Категория годности к военной службе*	
11	нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические болезни крови и кроветворных органов (анемии, состояния, другие болезни крови и кроветворных органов); а) быстро прогрессирующие со значительным нарушением функций; б) медленно прогрессирующие со значительными изменениями состава крови и периодическими обострениями; в) медленно прогрессирующие с умеренными нарушениями функции кроветворной системы и редкими обострениями; г) временные функциональные расстройства после несистемных болезней крови	Графа II	Графа III
		Д	д
		Д	в
		В	Б
		Г	г

- Пункт «а» - установленные в спец. Стационаре наследственные тромбоцитопатии, коагулопатии с кровотечениями.
- Пункт «б» - военнослужащие по призыву после спленэктомии с хорошим эффектом, пункт «в» - при +эффекте только от глюкокортикоидов.
- Пункт «г» - военнослужащие по контракту, перенесшие эпизод аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры с + эффектом от глюкокортикоидов или спленэктомии.

*** Примечание:**

II графа- военнослужащие, проходящие военную службу по призыву;

III графа- военнослужащие, проходящие военную службу по контракту. «А»- годен к военной службе;

«Б»- годен к военной службе с незначительными ограничениями;

«В»- ограниченно годен к военной службе;

«Г»- временно не годен к военной службе;

«Д»-не годен к военной службе.