

**Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Северо-Осетинская
государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра внутренних болезней №4

Анемии

учебное пособие

Владикавказ 2022г.

АНЕМИИ

ВВЕДЕНИЕ

Дословный перевод термина «анемия» означает бескровие. В действительности речь идет о малокровии - состоянии, характеризующемся снижением уровня гемоглобина и уменьшением количества эритроцитов. По своей сущности анемия является симптомом многих состояний. Но ввиду важности этого симптома и значительного его распространения анемия имеет нозологическую самостоятельность.

В настоящее время единой общепринятой классификации обширной группы анемических состояний не существует. Анемии делят на группы в зависимости от ряда признаков. Так, этиологически их подразделяют на врожденные анемии, обусловленные внутриэритроцитарными факторами (аномалии мембраны, ферментопатии, гемоглобинопатии), и анемии, обусловленные внеэритроцитарными факторами — обычно приобретенные. Анемия может оцениваться по степени выраженности. Различают легкую, средней тяжести и тяжелую форму малокровия. Снижение гемоглобина от 119 до 90 г/л рассматривается как легкая степень тяжести, от 89 до 70 г/л - малокровие средней тяжести, ниже 70 г/л - анемия тяжелой формы. Возможно деление анемий по цветовому показателю: нормо-, гипо- и гиперхромная.

Основной и наиболее часто используемой классификацией является патогенетическая — по ведущему механизму развития. На основании преобладающего механизма формирования различных видов анемий можно условно выделить несколько патогенетических вариантов:

- Железодефицитные анемии (в том числе постгеморрагические)
 - Сидероахрестические (железонасыщенные) анемии
 - Железоперераспределительные анемии
 - В12 - дефицитные и фолиеводефицитные анемии
 - Гемолитические анемии
 - Анемии при костномозговой недостаточности
 - Анемии при уменьшении объема циркулирующей крови
 - Анемии со смешанным механизмом развития
- Прежде чем говорить об анемиях, необходимо вспомнить основные этапы гемопоэза.

Гемопоэз или процесс кроветворения - образование клеток крови в специализированных органах (костный мозг, печень, лимфатические узлы). Это многоэтапный процесс, он сложен и до сих пор не достаточно изучен, и включает в себя множество тонких механизмов регулирования. Все клетки крови образуются в костном мозге из клеток предшественников (стволовых клеток), которые на определенном этапе подвержены дифференцировке.

На сегодняшний день известно, что до появления зрелой клетки в эритроцитарном ряду происходит 12 делений, причем клеточный цикл находится под контролем генов. Модификация генетических факторов может нарушать дифференцировку клеток и создавать базу для их злокачественной трансформации. На эритропоэз влияет так же уровень эритропоэтина (ЭРП), гормона, вырабатываемого клетками юкстагломерулярного аппарата почек. К ЭРП чувствительны эритроидные предшественники, причем чувствительность клеток к ЭРП возрастает по мере их созревания. Присутствие этого

гормона необходимо и для развития клеток предшественников, в частности эритробластов, иначе клетка гибнет. Клетки предшественники (ранние эритроидные прекурсоры) для своего развития нуждаются так же в специфическом стимуляторе роста — буртостимулирующей активности (БСА).

В костном мозге в норме содержится около 20% (14-26) клеток эритроидного ряда. Первой морфологически различаемой клеткой эритроидного ряда является эритробласт - это крупная клетка (15-25мкм) с круглым ядром. На стадии эритробласта начинается синтез гемоглобина, клетка совершает 3-7 делений и продуцирует в среднем 32 эритроцита. Стадия созревания после энуклеации оксифильного нормоцита перед зрелым эритроцитом называется ретикулоцитом. По определению Кассирского, ретикулоцит — это эритроцит, характеризующийся наличием в нем базофильного компонента. В норме содержание ретикулоцитов в периферической крови составляет 0,2-1,2% (2-12%). Подсчет числа ретикулоцитов в периферической крови имеет важное диагностическое значение и характеризует функцию костно-мозгового кроветворения. Активная регенерация костного мозга сопровождается увеличением содержания ретикулоцитов (ретикулоцитоз), гипо- и арегенеративные состояния - снижением их содержания (ретикулоцитопения) вплоть до полного их исчезновения из периферической крови.

Зрелый эритроцит - безъядерная клетка, это диск двояковогнутой формы диаметром 7,5-8 мкм, содержащая гемоглобин. Основная функция эритроцитов транспорт кислорода к тканям и углекислого газа от тканей к легким.

При нормальной функции костного мозга в сутки продуцируется в среднем 200-250 млрд. эритроцитов или 10 млрд. в час. Как и все живые клетки, эритроциты подвержены старению и гибели. Нормальные эритроциты проходят синусы селезенки, не задерживаясь в них, благодаря своему свойству изменять форму. По мере старения они утрачивают это качество и разрушаются в селезенке. Продолжительность жизни эритроцита, попавшего в кровотоки, составляет 120 суток, но часть эритроцитов (до 15%) гибнет уже в костном мозге, поэтому для поддержания эритроцитарного баланса необходимо постоянное образование новых эритроцитов.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — патологические состояния, в основе которых лежит дефицит железа в организме, сопровождающиеся нарушением синтеза железосодержащего пигмента гема в молекуле гемоглобина и, как следствие этого, развитием анемии. Впервые ЖДА была описана Lange в 1554 г. И только через 150 лет, с 1660 г., в ее лечении стали использовать железо.

ВОЗ железодефицитная анемия признана одной из важных ее социальных проблем с учетом широкого распространения данной патологии, в том числе среди женщин детородного возраста и детей, а также того, что социальные факторы (уровень жизни, образования, здравоохранения) влияют на частоту заболеваемости.

Железодефицитная анемия является широко распространенным патологическим состоянием и составляет более 80% среди всех анемий.

Высокая предрасположенность к дефициту железа и железодефицитной анемии отмечена у детей первых лет жизни, подростков и женщин детородного возраста.

По данным различных авторов, ЖДА в среднем страдает 5-10% населения планеты. Кроме того, латентный дефицит железа выявляется у 12-15% и более обследованных, а

среди женщин репродуктивного возраста — у 50%; в отдельных группах населения этот показатель значительно выше. Латентный дефицит железа в нашей стране может быть выявлен более, чем у половины всех детей в возрасте до 3 лет и примерно у 1/3-1/4 детей более старшего возраста. Даже в экономически благополучных странах, несмотря на развитую систему здравоохранения, железодефицитные состояния у детей в возрасте до 3 лет остаются серьезной проблемой.

Классификация. Единой общей классификации ЖДА нет, но обычно выделяют следующие варианты:

1) хроническая постгеморрагическая железо дефицитная анемия (составляет основную часть ЖДА);

2) ювенильная анемия (связана с дисбалансом обмена железа на фоне интенсивного роста и началом менструального периода у девочек);

3) по степени тяжести (в зависимости от уровня гемоглобина) — тяжелая анемия (при уровне НЬ менее 75 г/л), средняя (НЬ 80-100 г/л) и умеренная (НЬ 100-110 г/л);

4) по стадиям — прелатентный дефицит железа, стадия латентного дефицита железа и собственно ЖДА.

Этиология. Основная причина развития ЖДА — дисбаланс между потребностями и поступлением железа в организм. Железо — один из основных по значению элементов в организме. В среднем, суточная потребность в железе у женщин 15 мг, у мужчин 10 мг. Из этого количества всасывается только 1-1,5 мг. Примерно такое же количество ежедневно теряется с калом, мочой, потом, слущенным эпителием крови. Потери железа происходят также с менструальными кровопотерями.

В организме взрослого человека содержится около 4г железа, из которых:

60-70% находится в составе гема молекулы гемоглобина — гемоглобиновый (эритроцитарный, основной) фонд;

20-25% — депо железа — резервный (запасной) фонд в виде ферритина и гемосидерина;

5 - 10% — в составе миоглобина, тканевой фонд;

около 1% — в составе внутриклеточных ферментов (цитохромы каталаза и других) и неферментных железосодержащих биокатализаторов;

до 0,1% — в плазме крови.

Основное депо железа находится в печени, костном мозге, селезенке и мышцах.

В обычных условиях потребности организма в железе удовлетворяются преимущественно за счет внутренних запасов железа (поступление железа из разрушенных эритроцитов, из депо и пр.) и поступлений с пищей. У здоровых лиц суточная потеря железа в полной мере компенсируется пищевым железом, всасываемым в виде двухвалентного железа (гемовое железо или трансформированное из трехвалентного в желудке под действием соляной кислоты) в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки.

Всасывание железа зависит от того, в каком виде оно поступает в организм. Железо в форме гема, содержащееся в мясе, лучше всасывается, чем негемовое железо, за счет специфических гемсвязывающих участков в кишечнике. Из железа гема всасывается 20-30%, из негемового железа (из молочных продуктов, яиц и всей растительной пищи) — около 5%, а степень всасывания железа из материнского молока составляет в среднем около 50%. Прекрасно утилизируется железо, входящее в состав солей (в таком виде оно поступает с лекарственными препаратами). В этом случае железо всасывается в 15-20 раз

интенсивнее, чем из пищи. Нормальному усвоению железа препятствует хеликобактерная инфекция. Кроме того, некоторые вещества, содержащиеся в растительной и молочной пище, и танины в чае и кофе препятствуют всасыванию железа. Абсорбцию соединений железа также ухудшают фосфаты. Витамин С, лимонная и янтарная кислоты, сорбит, метионин, цистеин, микроэлементы (медь), напротив, противодействуют этим ингибиторным эффектам. Всосавшееся железо в соединении с транспортным белком трансферрином переносится к органам и тканям. Трансферрин считается главным железосвязывающим белком. Этот белок, вырабатываемый гепатоцитами, участвует во всех видах транспорта железа: из кишечника в костный мозг, из запасных фондов в плазму и т. д. По степени насыщения трансферрина железом судят об общей железосвязывающей способности сыворотки. В тканях организма железо поглощается эритроидными клетками костного мозга и захватывается тканевыми макрофагами, откладывается внутриклеточно в виде ферритина и, частично, гемо-сидерина и расходуется по мере необходимости. В итоге около 80% сывороточного пула железа расходуется на синтез гемоглобина, начинающийся уже на стадии эритробластов. После высвобождения и депонирования железа трансферрин связывается со специфическим трансферриновым рецептором (TfR) на клеточной мембране. Часть трансферриновых рецепторов находится в сыворотке крови и может быть определена соответствующими методами. При низком внутриклеточном уровне железа синтез TfR усиливается, а синтез ферритина, напротив, подавляется. При повышенном расходе железа в организме (хронические кровопотери, интенсивный рост) и при нарушенном поступлении (в результате несбалансированного питания и (или) нарушенного всасывания), особенно при сочетании этих факторов, создаются условия для развития ЖДА. Причиной повышенных трат железа чаще всего являются хронические кровопотери (меноррагии, кровопотери из ЖКТ при геморрое, язвенной болезни, опухолях, дивертикулезе и другие; гематурия различного генеза и гемоглинурия). Наиболее частыми являются кровопотери из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у мужчин и женщин в менопаузе или у женщин при менструациях в пременопаузальном периоде. Такие малые хронические кровопотери, как 1-2 мл, в конце концов приводят к дефициту железа из-за его невысокого поступления при большинстве диет.

К повышенной потребности в железе ведут быстрый рост в детском и подростковом возрасте и интенсивные физические нагрузки, а также беременность, при которой для поддержания баланса дополнительная потребность в железе составляет 0,7-0,9 г и более, роды и лактация. Потери менструирующих женщин эквивалентны дополнительным 0,5-1 мг/день, а беременным женщинам требуется 4-6 мг/день железа для самой матери и плода и для возмещения потери крови при родах.

Активное донорство или частое взятие крови из вены у длительно болеющих и многократно обследующихся пациентов может быть причиной дефицита железа.

Пациенты с почечной патологией и хронической почечной недостаточностью, в программу терапии которых входит гемодиализ, предрасположены к дефициту железа, так как потеря крови в процессе диализа и склонность к повышенной кровоточивости сопутствуют уремии. К потере железа с мочой приводит также внутрисосудистый гемолиз, обусловленный протезами сердечных клапанов или пароксизмальной ночной гемоглинурией, что может определяться по наличию в ней гемосидерина.

Возможно появление ЖДА у больных с анемиями, связанными с нарушением образования эритропоэтина (при почечной, эндокринной и других патологиях) в период

лечения его препаратами. Это связано с тем, что увеличение гематокрита в ходе терапии требует массивного поступления железа из пула хранения к эритроидным предшественникам. Если пул хранения истощен, это приведет к дефициту железа и задержке восстановления гемопоэза.

Предрасполагающими к развитию ЖДА факторами, связанными с нарушением всасывания железа, могут быть хронические энтеропатии, резекции участка тонкой кишки и желудка. Формированию ЖДА способствует неполноценное питание с преобладанием мучных и молочных продуктов, а также имеет определенное значение и сниженное содержание микроэлементов (меди, марганца, кобальта) в воде и пище. Существуют данные, что гипозлементозы часто сочетаются со скрытым дефицитом железа.

К группам риска развития ЖДА относятся:

а) люди с хроническими кровопотерями, в том числе женщины с гиперменореей (менструациями продолжительностью свыше 5 дней, особенно при появлении первых менструаций до 15 лет);

б) доноры (отмечается прямая зависимость от числа кровосдач);

в) женщины с повторными беременностями (4 и более), родами (3 и более), длительной лактацией (свыше года);

г) дети от матерей с анемией, из многодетных семей и недоношенные;

д) люди, длительно находящиеся на молочно-растительной диете;

е) люди с высоким ростом, большой массой тела.

Повышен риск развития дефицита железа у детей, живущих в неблагоприятных социально-экономических условиях, вскармливавшихся коровьим молоком в первые 6 месяцев без дополнительного назначения препаратов железа или с низким весом при рождении.

В то же время данные молекулярно-генетических исследований, последних лет показали возможное участие генетических механизмов в предрасположенности к развитию ЖДА. Так, отмечено достоверное повышение частоты встречаемости мутантной формы гена цитохрома P-4501A1 у больных ЖДА, на основании чего выдвинуто предположение о возможности определения молекулярно-генетических маркеров повышенного риска ЖДА. Имеются данные о зависимости частоты выявления ЖД у женщин молодого возраста от полиморфизма гена GP1a-807 C.

Таким образом, основными причинами развития ЖДА являются:

1. Хронические кровопотери различной локализации:

- желудочно-кишечные (гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, эрозивно-язвенные поражения желудка, опухоли желудка и толстой кишки, неспецифический язвенный колит, кровоточащий геморрой и др.);

- маточные (меноррагии различной этиологии, миома, эндометриоз, внутриматочные контрацептивы);

- носовые (на фоне геморрагических диатезов);

- почечные (геморрагический нефрит, опухоли почек, перманентный внутрисосудистый гемолиз);

- ятрогенные и искусственные кровопотери (частые кровопускания, лечение гемодиализом, донорство и др.).

2. Нарушение всасывания железа (энтериты различного генеза, синдром недостаточности всасывания, резекция желудка, тонкой кишки).

3.Повышенная потребность в железе (беременность, лактация, интенсивный рост, В12 - дефицитная анемия, лечение цианокобаламином).

4. Нарушение транспорта железа (гипопропротеинемии различного генеза).

5. Алиментарная недостаточность.

Патогенез. Патогенетические механизмы следует рассматривать с двух позиций. С одной стороны, это, как и при всех анемиях, - гипоксические нарушения, возникающие в результате снижения количества гемоглобина в организме. Второй механизм, присущий только ЖДА, - трофические изменения в тканях из-за снижения активности железосодержащих ферментов, и невысокого содержания метаболического железа. Последовательность развития дефицита железа в организме проходит несколько стадий: прелатентный дефицит железа (расходуется резервный фонд железа), стадию латентного дефицита железа (уменьшаются тканевой и транспортной фонды) и собственно ЖДА. При этом в первую очередь снижается количество железа, депонированного в органах и тканях, затем уменьшается количество транспортного железа, несколько позже — железа гемсодержащих ферментов и гем железа, необходимого для синтеза гемоглобина. Таким образом, анемии предшествует длительный период истощения депо железа и латентного дефицита железа без клинических проявлений.

Поскольку железо является структурным компонентом гемоглобина и миоглобина, а также ряда ферментов, кофактором ряда энзимных процессов, включая синтез коллагена, при развитии железodefицитного состояния в организме происходят соответствующие изменения. Нарушение синтеза гемоглобина приводит к развитию гипохромной анемии, миоглобина — к миастении. А следствием снижения активности железосодержащих ферментов является изменение клеточного метаболизма и дистрофические изменения органов и тканей с превалированием процессов катаболизма коллагена. С последними из указанных изменений в настоящее время связывают формирование и прогрессирование атрофических процессов в слизистой желудка, усугубляющих дисбаланс в потребности и поступлении железа, в то время как ранее атрофический гастрит рассматривался как один из основных этиологических факторов.

Дефицит железа приводит к нарушению функции иммунокомпетентных клеток и к снижению иммунологической резистентности.

Страдает и центральная нервная система (ЦНС), поскольку в условиях дефицита железа не только имеет место гипоксия за счет анемии, но и снижается катаболизм катехоламинов с повышением их концентрации в тканях ЦНС.

Клиническая картина. Поскольку анемия развивается медленно, то у многих больных она бессимптомна. Клиническая картина заболевания складывается из неспецифических проявлений общеанемического синдрома (слабость, вялость, бледность кожных покровов, тахикардия и одышка при физической нагрузке и т. д.) и проявлений тканевого дефицита железа — так называемого **сидеропенического синдрома**, который включает в себя следующие симптомы:

а) изменения ногтей (слоение, исчерченность, ломкость, «койлонихии» ногти ложкообразной формы);

б) затруднение глотания сухой пищи;

в) извращение обоняния;

г) извращение вкуса (рiса chlorotica);

д) сглаженность сосочков языка;

е) «заеды» в углах рта (ангулярный стоматит).

Последние три симптома наиболее показательны для ЖДА, и выраженность их зависит от уровня гемоглобина. Кроме того, обычно отмечаются сухость кожи, повышенная ломкость ногтей и волос. У некоторых больных заметно проявление ангулярного стоматита в виде трещинок в уголках рта, глоссита, сопровождающегося жжением языка. Дефицит железа способствует разрушению эмали зубов и множественному кариесу.

У детей может наблюдаться задержка физического и умственного развития, снижение памяти, быстрая утомляемость и, как следствие, снижение способности к обучению.

Больные часто жалуются на выраженную общую слабость, не соответствующую степени анемии, и мышечную слабость, что объясняется нарушением синтеза миоглобина. Синдром мышечной гипотонии выявляется почти у 80% детей с ЖДА. С миастенией и слабостью сфинктеров может быть связано иногда наблюдающееся у девочек и женщин недержание мочи при кашле или смехе. Слабостью глоточных мышц и дистрофическими изменениями слизистой оболочки обусловлена сидеропеническая дисфагия с затруднением глотания сухой и твердой пищи. При осмотре пациентов с ЖДА нередко обращает на себя внимание алебастровый или зеленоватый оттенок кожных покровов, в связи с чем, одно из первых названий ЖДА — «хлороз», а также голубоватый оттенок склер («симптом голубых склер»), как отражение дистрофических изменений роговицы.

Извращение аппетита проявляется в желании есть крахмал (амилофагия), лед (пагофагия), известку, землю и глину (геофагия), сырое тесто и т. д. Может появляться пристрастие к неприятным запахам: бензина, лака, ацетона, нафталина и др.

Следует отметить, что сидеропенические жалобы как проявления тканевого дефицита железа обычно значительно опережают развитие анемии.

Имеющаяся у больного ЖДА отягощает течение ряда заболеваний и, в первую очередь, сердечно-сосудистых, причем нередко имеет место кардиоанемический синдром с развитием миокардиодистрофии. Угнетение иммунного статуса приводит к повышению заболеваемости различными инфекциями, включая респираторные вирусные и кишечные, а также формированию очагов хронической инфекции. В фертильном периоде железодефицитные состояния отягощают течение беременности и родов, увеличивают частоту преждевременных родов, ведут к повышению частоты послеродовых осложнений, оказывают влияние на здоровье детей. По некоторым данным, новорожденные дети у матерей с ЖДА имеют меньшую массу тела. Наличие ЖДА приводит к нарушению физического и интеллектуального развития детей и подростков, способствует формированию иммунодефицита и эндокринных нарушений. Так, у девушек-подростков повышается частота патологии щитовидной железы, нарушений менструального цикла. У детей ЖДА может сопровождаться проявлениями периферической нейропатии, патогенез которой не вполне ясен.

Диагностика. Комплекс обследования больных ЖДА обязательно должен включать в себя поиски источника кровопотери. Следует проводить исследование желудочно-кишечного тракта, а также консультировать женщин у гинеколога.

Диагноз основывается на характерных жалобах и клинической картине заболевания с выявлением признаков сидеропенического синдрома и лабораторных показателей.

Для ЖДА характерно наличие гипохромной микроцитарной анемии. Цветовой и другие показатели насыщения эритроцитов гемоглобином снижены. При глубокой анемии отмечается выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов, могут появляться

единичные мишеневидные клетки. Количество ретикулоцитов обычно в норме, так как регенераторная способность эритроидного ростка костного мозга сохранена. Транзиторный ретикулоцитоз может наблюдаться при выраженной кровопотере или приеме препаратов железа незадолго до проведения анализов.

При оценке мазка крови обращает на себя внимание бледность эритроцитов, встречаются эритроциты в виде колец с широким просветлением в центре (анулоциты). При специальной окраске на гранулы железа отмечается снижение числа железосодержащих эритроцитов — сидероцитов. Важную информацию может дать оценка эритроцитарных параметров. При ЖДА уменьшены средний диаметр и средний объем эритроцитов. У отдельных больных возможна умеренная лейкопения и может отмечаться тромбоцитопения (чаще у детей) или тромбоцитоз (по некоторым данным, у 30% детей и более чем у половины взрослых пациентов), особенно на фоне кровопотери.

В костном мозге у больных ЖДА, как правило, отмечаются эритроидная гиперплазия (компенсаторное усиление эритропоэза и пониженное количество железосодержащих клеток: сидероцитов и сидеробластов (нормальное содержание последних составляет 10-20%). Именно специфическая окраска препаратов костного мозга на содержание железа может быть прямым достоверным показателем железодефицитного состояния. Однако из-за сложности и высокой стоимости исследования обычно ограничиваются более доступными непрямыми показателями.

Для достоверной диагностики ЖДА необходимо исследование показателей обмена железа и оценка депо железа. В качестве показателей транспортного фонда железа определяются содержание железа в сыворотке крови (сывороточное железо), общая железосвязывающая способность крови (ОЖСС) и латентная железос-вязывающая способность (ЛЖСС). При типичной ЖДА уровень сывороточного железа (в норме в пределах 9-30 мкмоль/л) и насыщение трансферрина снижены. ОЖСС, показывающая, какое количество железа может связаться белками в 1 л сыворотки (нормальные колебания 45-60 мкмоль/л) и отражающая степень «нехватки» железа в сыворотке, увеличена. ЛЖСС определяется как разность между показателем ОЖСС и сывороточным железом и в случаях ЖДА бывает значительно повышена по сравнению с нормой, составляющей 30-75 мкмоль/л. Соотношение железа сыворотки и ОЖСС (в %) является показателем насыщения трансферрина железом (в норме 16-50%). Однако указанные показатели не всегда достаточно чувствительны. Они могут быть нормальными даже тогда, когда предполагается истощение запасов железа, что определяется по уровню сывороточного ферритина (15-150 мкг/л). В то же время уровень железа сыворотки и ЖСС могут снижаться не только при гипосидерозе, но и при различных инфекционных и воспалительных процессах, онкопатологии и заболеваниях печени. Недостоверными будут и анализы, произведенные в ближайшие дни после окончания приема железосодержащих препаратов.

Для ЖДА характерным является достоверное повышение уровня растворимых трансферриновых рецепторов в сыворотке крови (s-TfR). Трансферриновые рецепторы представлены на эритроидных предшественниках и попадают в сыворотку в повышенных количествах при неадекватном поступлении железа. Однако, поскольку уровень s-TfR бывает повышенным также при ряде опухолевых заболеваний, диагноз ЖДА не может основываться только на нем.

Уровень ферритина — важный показатель запасов железа, поскольку именно ферритин является основной формой депонирования железа и синтезируется в печени в

соответствии с содержанием железа в организме, причем его определенная доля находится в плазме. При отсутствии других патологических факторов концентрация данного белка в сыворотке крови прямо коррелирует с количеством депонированного в организме железа. Уровень ферритина определяется в сыворотке радиоиммунологическим или иммуоферментным методом. Низкий сывороточный ферритин при нормальном гемоглобине указывает на истощение запасов. Считается, что о дефиците железа говорит концентрация ферритина менее 12 нг/мл. Если имеется анемия при нормальном или увеличенном уровне ферритина, следует начать поиск других причин ее возникновения. Однако этот показатель не является абсолютно достоверным и специфичным, так как уровень ферритина может снижаться также при наличии гипотиреоза и дефиците витамина С и, напротив, повышен при заболеваниях печени, инфекционно-воспалительных процессах, злокачественных новообразованиях и других состояниях, при которых ферритин выступает как остро-фазовый белок

Кроме того, запасы железа могут быть оценены с помощью десфералового теста. Десферал захватывает железо в организме и затем выводится с мочой. Больному вводят 500 мг десферала и исследуют выведение железа с мочой, в норме этот показатель составляет 0,6—1,3 мг/сут. При ЖДА содержание железа в моче снижено.

Определенным этапам развития дефицита железа в организме соответствуют следующие лабораторные показатели:

1. Прелатентный дефицит железа — снижение уровня сывороточного ферритина ниже 12 мкг/л (при определении радиоиммунным методом); в десфераловом тесте уменьшение выделения железа с мочой менее 0,4-0,2 мг; уменьшение количества сидеробластов в стернальном пунктате до 15% и менее.

2. Латентный дефицит железа (с появлением клинических признаков сидеропении) — сывороточное железо менее 14 мкмоль/л; ОЖСС и ЛЖСС превышают нормальные показатели; снижение коэффициента насыщения трансферрина.

3. Железодефицитная анемия — появление гипохромной анемии.

Таким образом, основными лабораторными критериями ЖДА являются следующие:

- низкий цветной показатель
- гипохромия эритроцитов, микроцитоз
- снижение уровня сывороточного железа
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки
- снижение содержания ферритина в сыворотке.

Дифференциальная диагностика. Известно, что всякая железодефицитная анемия гипохромная, но не всякая гипохромная анемия — железодефицитная. Поскольку в состав гемоглобина, кроме железа, входит белок глобин и порфирины, гипохромные анемии развиваются при нарушении синтеза порфиринов и глобина. Поэтому дифференциальный диагноз в первую очередь проводят с другими гипохромными анемиями, к которым, в частности, относятся сидероахрестические («железоненасыщенные») анемии (с нарушением синтеза гема в результате угнетения активности ферментов, включающие железо в состав гема). Анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов, встречаются довольно редко. Они могут быть наследственными и приобретенными. Наследственные нарушения синтеза порфиринов были описаны впервые Heilmeyer в 1957 г. у двух братьев. У них были гипохромная анемия и высокое содержание сидеробластов в

костном мозге. Этот автор ввел термин «сидероахрестическая анемия», т.е. гипохромная анемия с повышенным содержанием железа в организме.

Нарушения синтеза порфиринов в эритроцитах передаются с X-хромосомой. Обычно это гипохромная анемия, наблюдающаяся у мальчиков с детства. Постепенно с годами анемия нарастает и появляются признаки гемосидероза: отложение железа в органах. Клиническая картина зависит от того, где накапливается железо (обычно это печень, поджелудочная железа, сердце, половые органы). Для диагностики определяют содержание железа в организме — оно в 2—3 раза больше нормы (60—90 ммоль/л), ОЖСС снижена. Насыщение трансферрина железом составляет 100%, повышен десфера-ловый тест, много сидеробластов в костном мозге. Верифицировать данное заболевание можно, исследуя содержание порфиринов в эритроцитах.

Приобретенный вариант нарушения синтеза порфирина может быть при свинцовой интоксикации. Это встречается у лиц, контактирующих со свинцом: при добыче руд, производстве свинцовых белил, кабеля, при малярных работах, в полиграфической промышленности и т.д. У больных наблюдается гипохромная анемия в сочетании с клинической картиной, характерной для свинцовой интоксикации: поражение нервной системы (полиневриты, энцефалопатия, астения) и желудочно-кишечного тракта (свинцовые колики), соответствующие изменения кожи (бледная кожа с землистым оттенком), свинцовая кайма на деснах.

Лабораторные данные будут свидетельствовать, как и в предыдущем случае, о повышенном содержании железа в организме. Кроме того, с мочой выделяется повышенное количество аминолевулиновой кислоты и свинца.

Вторая группа гипохромных анемий — это анемии, возникающие вследствие нарушений синтеза цепей глобина. Примером может служить талассемия. Это наследственная гемолитическая анемия, связанная с расстройствами в синтезе отдельных цепей глобина. Следует помнить, что если у больного с гипохромной анемией имеются признаки гемолитической анемии (повышенный ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, раздражение костного мозга, желтушность кожи, увеличение печени и селезенки) и, кроме того, есть пороки развития (заячья губа, готическое небо, башенный череп, отставание в росте), а также изменения в крови у родственников, то следует заподозрить талассемию. При этом у больных в крови наблюдаются так называемые мишеневидные эритроциты.

Может возникнуть необходимость в дифференциальной диагностике с так называемой анемией хронических заболеваний (АХЗ) - железоперераспределительной анемией со сложным патогенетическим механизмом, при которой, так же как при ЖДА, гипохромная анемия сочетается с невысоким уровнем ретикулоцитов. При АХЗ, так же как и при других вышеуказанных состояниях (талассемии, сидеробластной анемии), сывороточный ферритин в норме или повышен. Однако если уровень сывороточного ферритина на нижней границе нормы, может быть сложно отличить анемию при хронических заболеваниях от дефицита железа. Более того, у некоторых больных сочетаются эти два состояния. Ранним дифференциально-диагностическим критерием в отношении ЖДА и АХЗ считается показатель соотношения концентрации растворимых трансферриновых рецепторов сыворотки и уровня ферритина. Уровень рецепторов сывороточного трансферрина нормален в случаях анемии при хронических заболеваниях. Одновременное определение уровня TfR сыворотки и ферритина обеспечивает очень высокую чувствительность и специфичность при выявлении истощения запасов железа и

в перспективе может заменить такие общепринятые в настоящее время показатели обмена железа, как определяемые отдельно сывороточное железо, трансферрин и ферритин.

Важность правильной диагностики различных вариантов гипохромных анемий обусловлена тем, что назначение препаратов железа в случаях повышенного его содержания в крови может привести к развитию тяжелого гемосидероза.

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (ОПА, ХПА)

ОПА - анемия, связанная с острой массивной кровопотерей, возникающей в результате различного рода травм, изъязвлений кровеносных сосудов (опухоли, гнойные процессы) или стенки желудка, кишечника. Причиной могут быть маточные кровотечения, кровотечение из вен пищевода при циррозе печени, некоторые заболевания системы крови.

ХПА развивается в результате либо однократной, но обильной кровопотери, либо незначительных, но длительных повторных кровопотерь. Зачастую источник кровотечения настолько незначителен, что он остается нераспознанным. Однако даже малые, но постоянные кровопотери лишают организм его суточной потребности в железе, с течением времени приводят к значительному истощению «железного фонда» организма, в результате чего развивается тяжелая железо-дефицитная анемия.

Клиническая картина ОПА зависит от количества потерянной крови и времени, в течении которого произошло кровотечение. Быстрая потеря 1/4 общего объема циркулирующей крови может быть смертельной, а медленная потеря даже 3/4 объема крови не является смертельной. Клиническая симптоматика обусловлена внезапным уменьшением объема циркулирующей крови и последующей гемодилюцией (увеличением жидкой части крови) со снижением кислородной емкости крови.

Клиника. Картина острой постгеморрагической анемии в первые моменты после кровопотери складывается из собственно анемических симптомов и симптомов коллапса. К последним относятся: «смертельная» бледность, головокружение, обморочное состояние, тахикардия, артериальная гипотония, частый нитевидный пульс, падение температуры тела, холодный пот, рвота, цианоз, судороги. АД вначале может повыситься из-за рефлекторного спазма артериол, а потом постепенно падает. Если кровотечение продолжается, то падение АД может привести к смерти. В результате резкого уменьшения массы эритроцитов падает дыхательная функция крови и развивается кислородное голодание - гипоксия. Особенно чувствительны в этом отношении нервная система и органы чувств.

Жалобы больных ХПА сводятся в основном к резкой слабости, частым головокружениям и соответствуют обычно степени анемии. Внешний вид больного очень характерен: резкая бледность с восковидным оттенком кожи, бескровные слизистые губ, конъюнктив, лицо одутловато, нижние конечности пастозны. Отмечаются анемические сердечные шумы, чаще всего выслушивается систолический шум на верхушке, проводящийся на легочную артерию.

Диагностика. Важно знать, что анемия в связи с острой кровопотерей выявляется не сразу, а спустя день-два. При оценке картины крови непосредственно после кровопотери следует учитывать факт компенсаторного поступления в циркуляцию крови, депонированной в подкожной клетчатке. В течение нескольких часов тканевая жидкость поступает в циркуляцию разбавляя оставшуюся массу крови и снижая содержание Hb и

Эр пропорционально тяжести кровопотери. Даже при однократной массивной кровопотере отмечается преходящее снижение уровня железа в плазме. При достаточных запасах железа в депо уровень железа в плазме быстро выравнивается; напротив, при истощенных депо уровень железа в плазме остается низким и развивается картина гипохромной железодефицитной анемии. Спустя несколько дней после кровопотери в крови появляются в большом количестве новообразованные в костном мозгу эритроциты - ретикулоциты. В первые дни в показателях крови увеличивается число лейкоцитов, отмечается выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, относительная лимфопиния. При массивном кровотечении необходимо оценить степень кровопотери по формуле:

$$П=К+44LqШИ$$

где: П - потеря крови в процентах,

К - коэффициент пересчета (при желудочно-кишечной кровопотере - 27, при полостных кровотечениях -33, при ранениях конечностей - 24, поражения трудной клетки -22; ШИ - шоковый индекс, равный отношению частоты пульса к систолическому артериальному давлению.

Картина крови при ХПА характеризуется

- железодефицитной анемией с резким снижением цветного показателя;
- дегенеративные изменения эритроцитов превалируют над регенеративными,
- отмечается пойкилоцитоз, анизоцитоз.
- в случаях повторных кровотечений, приводящих к истощению «железного фонда» организма, отмечается нарушение эритропоэза в фазе гемоглобинизации нормобластов.

В дальнейшем, по мере того как анемия приобретает хроническое течение, первоначальная интенсивность эритропоэза падает и сменяется картиной его угнетения.

Сыворотка крови больных ХПА отличается бледной окраской вследствие уменьшенного содержания билирубина (что указывает на пониженный распад крови). Отмечается резкое снижение уровня сывороточного железа, определяемого нередко лишь в виде следов.

СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Существует группа гипохромных анемий, при которых содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или даже повышены, однако включение железа в молекулу гемоглобина нарушено, в связи с чем, железо не используется для синтеза гемма. Такие анемии обозначаются, как сидероахрестические («ахрезия» - неиспользование). Их удельный вес в структуре гипохромных анемий невелик. Тем не менее, верификация сидероахрестической анемии и её дифференциальная диагностика с ЖДА имеют важное практическое значение. Ошибочная диагностика ЖДА с сидероахрестическими анемиями обычно влечет за собой неоправданное назначение препаратов железа, которые в данной ситуации не только не оказывают эффекта, но еще больше «перегружают» запасы железа в депо.

Критериями сидероахрестических анемий являются следующие:

- низкий цветной показатель;
- гипохромия эритроцитов;
- повышенное содержание железа в сыворотке;
- нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;
- нормальное или повышенное содержание ферритина в сыворотке;
- повышенное количество сидеробластов в костном мозге;
- отсутствие эффекта от препарата железа.

Сидероахрестические анемии представляют собой гетерогенную группу и возникают в результате различных причин. Поэтому нозологический этап диагностического поиска при сидероахрестических анемиях должен проводиться с учетом, как клинической ситуации, так и знания основных заболеваний и патологических процессов, сопровождающихся развитием данного анемического синдрома. Известны несколько форм сидероахрестических анемий:

- наследственные формы;
- связанные с дефицитом фермента гемсинтазы (обеспечивающей включение железа в молекулу гемма);
- связанные с нарушением синтеза гемоглобина из-за патологии его глобиновой части (талассемия). Это заболевание рассматривается обычно в группе гемолитических анемий.
- приобретенные формы (алкогольная интоксикация, хроническая свинцовая интоксикация, воздействие некоторых медикаментов, кожная порфирия, идиопатические формы).

ЖЕЛЕЗОПЕРЕРАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНЫЕ АНЕМИИ

Среди гипохромных анемий определенное место занимают анемии при различных воспалительных заболеваниях как инфекционного, так и неинфекционного происхождения. При всем разнообразии патогенетических механизмов анемий в данных ситуациях одним из основных считается перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных или опухолевых процессах. Поскольку истинного дефицита железа при этих анемиях не наблюдается, более оправданно говорить о железоперераспределительных анемиях.

Критерии железоперераспределительных анемий:

- умеренно гипохромный характер анемии;
- нормальное или умеренно сниженное содержание сывороточного железа;
- нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;
- повышение содержания ферритина в сыворотке;
- повышение количества сидеробластов в костном мозге;
- клинико-лабораторные признаки активного процесса (воспалительного или опухолевого)
- отсутствие эффекта от препаратов железа.

Выделение данного патогенетического варианта и осведомленность о нем имеет важное практическое значение ввиду сходства с ЖДА и некоторыми сидероахрестическими анемиями, хотя сущность и терапевтические подходы при этих анемиях различны.

Наиболее частыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, при которых возникают железо-перераспределительные анемии, являются активный туберкулез различной локализации, инфекционный эндокардит, нагноительные заболевания, инфекции мочевыводящих путей, холангит. Среди неинфекционных заболеваний подобный вариант анемии может развиваться при ревматических заболеваниях, хронических гепатитах, опухолях различной локализации.

В12 - ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ И ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Название этих заболеваний отражают причину развития малокровия: в первом случае это недостаточность витамина В12, во втором - фолиевой кислоты. Несмотря на определенное сходство, это разные заболевания, и они редко встречаются у одного и того же человека одновременно, поэтому рассматривать их следует отдельно.

В12 дефицитная анемия (В12 -ДА) - (анемия Аддисона-Бирмера, пернициозная (гибельная) анемия) - связана с нарушением синтеза ДНК и РНК и характеризуется задержкой созревания ядер гемопоэтических клеток-предшественников при нормальном накоплении гемоглобина, в результате продуцируются клетки больших размеров. Продолжительность жизни эритроцитов при этом снижена и они подвержены интрамедуллярному гемолизу.

Этот вид анемии известен с прошлого века и был одним из наиболее частых заболеваний крови, не поддающихся терапии. Впервые была описана Аддисоном (1849г) и Бирмером (1872г). Изучение этого вида малокровия является яркой страницей в истории медицины, так как способы его лечения были найдены еще до раскрытия механизма развития патологического процесса. В 1926г. J. Minet и Murphу впервые применили сырую печень для лечения пернициозной анемии. Эффект превзошел все ожидания — был найден способ лечения подобных больных. И то в 1929 г. Кастл раскрыл патогенез этого вида малокровия. Он показал, что если больных пернициозной анемией кормить мясом, обработанным свиным желудочным соком, то наступает нормализация кроветворения. Автор предположил, что в мясе имеется какой-то внешний фактор, а в желудочном соке — внутренний, которые соединяются и откладываются в печени в виде антианемического фактора, и объясняет эффективность лечения больных печенью. Гипотеза Кастла просуществовала до открытия витамина В12 (1948г.). Далее было выявлено, что он и является внешним фактором. Внутренним фактором оказался белок гастромукопротеин, вырабатываемый париетальными клетками желудка. Витамин В12, поступая с пищей в организм человека, в желудке соединяется с белком, называемым R-протеин и поступает в двенадцатиперстную кишку. Туда же поступает и гастромукопротеин. В двенадцатиперстной кишке под воздействием трипсина R-протеин отделяется от витамина В12 и соединяется с гастромукопротеином. Благодаря этому происходит всасывание витамина В12, так как в кишечнике имеются рецепторы только для гастромукопротеина. Всасывание происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишках. В крови витамин В12 соединяется с транспортным белком транскобаламином и поступает в ткани и органы. Суточная потребность в витамине В12 составляет 3,5 мкг, тогда как его запасы в печени могут достигать 3,5 мг.

Этиология. Дефицит витамина В12 в организме может наступить в результате:

- ❖ недостаточного поступления его с пищей, что возможно в тех случаях, когда человек отказывается от приема пищи животного происхождения, в том числе молочных продуктов;
- ❖ нарушения всасывания витамина В12 из-за угнетения или отсутствия секреции внутреннего фактора:
 - 1) вследствие атрофического гастрита (гастрит А) в результате образования антител к париетальным клеткам желудка и одновременно к гастромукопротеину;
 - 2) после резекции желудка — отсутствие выработки гастромукопротеина;
 - 3) при наследственном варианте В12-дефицитной анемии, когда внутренний фактор вообще не вырабатывается;
 - 4) вследствие токсического воздействия на слизистую оболочку желудка высоких доз алкогольных напитков, особенно при употреблении неразведенного спирта;
- ❖ нарушения проникновения витамина В12 через просвет кишки:
 - 1) при тропическом спру, целиакии;
 - 2) регионарном и лейте;
 - 3) заболеваниях поджелудочной железы (в двенадцатиперстную кишку поступает недостаточное количество трипсина, не происходит отщепления R-протеина от витамина В12, становится невозможным его всасывание);
- ❖ конкурентного поглощения большого количества витамина в кишечнике:
 - 1) при инвазии широким лентецом;
 - 2) множественном дивертикулезе тонкой кишки (нарушение пассажа химуса идет к развитию дисбактериоза и к активизации размножения кишечной микрофлоры, поглощающей витамин В12);
 - 3) синдроме слепой петли (последствия операций на тонкой кишке и наложения анастомозов те же, что и при множественном дивертикулезе).

Патогенез. Патогенез развития В12-дефицитной анемии обусловлен физиологической ролью его коферментных форм. Различают две коферментные формы витамина В12: метил- и дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин катализирует переход фолиевой кислоты в ее активную форму — 5,10-метилентетрагидрофолиевую кислоту. Эта форма участвует в образовании тимидина, необходимого для синтеза ДНК, из уридинмоно-фосфата. Хорошо известно, что деление клетки происходит при удвоении числа хромосом, для синтеза которых требуется ДНК. При ее недостатке нарушается процесс деления клетки. Клетки увеличиваются в своем размере, аделиться не могут. Этот процесс наиболее заметен в клетках костного мозга, особенно в эритроидном ростке. Клетки эритроидного ряда оказываются большего размера, нити хроматина набухают, становятся более грубыми. Эти клетки получили название «мегалобласты». Поскольку речь идет не о полном отсутствии витамина В12 а только о его дефиците, то сохраняются и нормальные эритроидные клетки. По той же причине страдают миелопоз и мегакариопоз. При введении витамина В12 кроветворение у больного нормализуется в короткие сроки.

Дезоксиаденозилкобаламин участвует в синтезе и распаде жирных кислот. При нарушении распада жирных кислот образуются токсичные для нервной системы пропионовая и метилмалоновая кислоты, что приводит к поражению боковых и задних столбов спинного мозга. Нарушение же синтеза жирных кислот обуславливает дефекты при образовании миелина и в конечном итоге — повреждение аксонов.

Клиника. Независимо от причин, которые приводят к развитию дефицита витамина В12, клиническая картина синдрома характеризуется поражением кроветворной ткани, пищеварительной и нервной систем. С клинической точки зрения следует различать:

- ❖ классическую форму В12-дефицитной анемии;
- ❖ симптоматические формы В12-дефицитной анемии (ботрицефальная, В12-дефицитная анемия беременных и анемия, развивающаяся после резекции желудка или части кишки).

Из жалоб больных в первую очередь обращают на себя внимание общеанемические: слабость, одышка и тахикардия при небольшой физической нагрузке, мелькание темных пятен перед глазами. Часто больные ощущают чувство жжения и боли в языке, особенно при приеме острой и соленой пищи, отрыжку, чувство тяжести в эпигастрии. В далеко зашедших случаях при выраженной малокровии появляются ощущения ползания мурашек и покалывания в нижних конечностях, отсутствия чувства опоры в ногах («ватные ноги»), неуверенность походки. Эти проявления получили название «фуникулярного миелоза», они отражают потерю проприоцептивной чувствительности. Нередко наблюдаются признаки выраженной мышечной слабости, мышечные атрофии. Вначале могут обнаруживаться явления полиневрита, но затем присоединяется поражение спинного мозга. Прежде всего, поражаются нижние конечности. Это поражение чаще всего симметричное. При прогрессировании процесса нарушаются поверхностная чувствительность, способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. У некоторых больных теряются обоняние, слух, нарушаются вкусовые ощущения. Описаны расстройства функций тазовых органов. Иногда у больных появляются психические нарушения, бред, слуховые и зрительные галлюцинации, эпилептические приступы. В самых тяжелых случаях наблюдаются кахексия, стойкие параличи нижних конечностей.

При объективном обследовании обнаруживаются бледные кожные покровы, иногда с нерезко выраженной желтушностью. Масса тела, как правило, избыточна. Слизистая языка розовая, сосочки сглажены, язык полированный. У ряда больных отмечается небольшое увеличение селезенки, иногда и печени. Для В12-дефицитной анемии характерна умеренная гиперлирубинемия за счет увеличения непрямого билирубина. Содержание железа нормальное или несколько повышено. Из методических приемов, позволяющих выявить дефицит витамина В12, используют микробиологические методы определения этого витамина в сыворотке. В норме оно составляет 200-1000 пг/мл, а при его дефиците снижается до 10-150 пг/мл.

При проведении инструментальной диагностики: снижение желудочной секреции. В тех случаях, когда причиной дефицита витамина является приобретенное нарушение секреции внутреннего фактора, наблюдается гистминопорная ахолия, отсутствует пепсин. Если причиной дефицита витамина является нарушение всасывания в кишечнике или инвазия широким лентецом, секреция хлористоводородной кислоты, как правило снижается. При рентгеноскопии желудка или фиброгастроуденоскопии обнаруживаются нарушения эвакуаторной деятельности желудка, уплощенные и сглаженные складки, атрофия слизистой оболочки желудка, которая подтверждается гистологическими данными.

В диагностике большое значение принадлежит **морфологическим исследованиям крови:**

- нормо- и гиперхромный характер анемии,

- наличие макроцитоза, анизо- и пойкилоцитоз и базофильная зернистость эритроцитов за счет наличия элементов РНК,

- тельца Жолли и кольца Кебота (остатки клеточного ядра);

- лейкопения; тромбоцитопения; низкий уровень ретикулоцитов.

При исследовании костного мозга определяется эритроидная гипреплазия с мегалобластической реакцией, эритроидные клетки крупные с повышенным содержанием гемоглобина. В результате гемолиза у больных определяется гипербилирубинемия, и повышение уровня ЛДГ, а уровень сывороточного железа в норме или несколько повышен.

Дифференциальный диагноз. Трудности в распознавании В12-дефицитной анемии могут возникнуть только на первых этапах обследования больного, до исследования костного мозга. Как уже указывалось выше, в периферической крови, кроме анемии, выявляются лейко- и тромбоцитопения. Количество ретикулоцитов снижено. В таких случаях возникает необходимость исключить апластическую анемию. В то же время для апластической анемии не характерно поражение нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

При наличии сомнений решающей является картина костномозгового кроветворения. В отличие от В12-дефицитной анемии, при аплазии костного мозга резко уменьшено количество мегало- и мегакариоцитов. Нет признаков мегалобластического эритропоэза. При трепанобиопсии наблюдается преобладание жирового костного мозга над активностью миелопоэза. Обследование больного В12-дефицитной анемией обязательно включает поиск причины ее развития. Поэтому необходимо исследование желудочно-кишечного тракта для исключения опухоли желудка, состояния желудочной секреции. Следует проводить повторные исследования кала на наличие яиц глистов.

В12-дефицитную анемию необходимо дифференцировать с фолиеводефицитной анемией, для которой также характерно нарушение эритропоэза по мегалобластическому типу. Выше уже указывалось на роль фолиевой кислоты в эритропоэзе, что и определяет наличие общих механизмов нарушения кроветворения при дефиците витамина В12 и фолиевой кислоты.

В отличие от В12-дефицитной анемии, для фолиеводефицитной не характерно наличие ахлоргидрии (нет признаков фуникулярного миелоза).

Для дифференциальной диагностики между дефицитом витамина В12 и дефицитом фолиевой кислоты производят окраску костного мозга ализарином красным. Он окрашивает только мегалобласты, связанные с дефицитом витамина В12, и не окрашиваются мегалобласты, связанные с дефицитом фолиевой кислоты. Из других лабораторных тестов, при необходимости, можно использовать тест с нагрузкой гистидином (15 г). При фолиеводефицитной анемии в моче определяется формиминглутаминовая кислота, для В12 -дефицитной характерно повышение содержания метилмалоновой кислоты.

ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Анемии, обусловленные дефицитом фолиевой кислоты, характеризуются появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритроцитов, психическими расстройствами.

Фолиеводефицитные анемии встречаются значительно реже В12-дефицитных, так как фолаты широко распространены в различных пищевых продуктах (в значительном количестве содержатся в печени, дрожжах, шпинате, мясе). Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота состоит из трех компонентов: птеридинового кольца, парааминобензойной и глутаминовой кислот. У человека она содержится в различных формах в количестве 5-10 мг. Кислота всасывается в верхнем отделе тонкой кишки, при этом всасывающая способность кишечника превышает суточную потребность в этом витамине. Общее количество фолиевой кислоты в диете при полноценном питании составляет 400-600 мкг в сутки.

Нарушение всасывания фолиевой кислоты наблюдается у лиц, перенесших резекцию части тощей кишки, при тропической спру и целиакии, при синдроме слепой петли, а также после длительного приема противосудорожных препаратов типа дифенилгидантоина (дифенин) и фенобарбитала. Значительное нарушение всасывания фолиевой кислоты может наблюдаться у людей, страдающих алкоголизмом.

Клиническая картина. Дефицит фолиевой кислоты чаще встречается у молодых женщин. Больные жалуются на общую слабость, головокружение, изредка — на боли в языке. Склеры глаз чаще всего иктеричны. Для таких больных не характерен атрофический гастрит, хотя часто бывает понижена желудочная секреция. У лиц, страдающих эпилепсией, дефицит фолиевой кислоты приводит к учащению и утяжелению приступов.

В периферической крови:

- макроцитоз,
- гиперхромная анемия с анизоцитозом,
- пониженное количество ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов.

В костном мозге обнаруживаются мегалобласты. Диагностика анемии основана на определении содержания фолиевой кислоты в сыворотке и в эритроцитах микробиологическим методом. В норме оно колеблется от 3 до 25 нг/мл в сыворотке и от 100 до 425 нг/мл в эритроцитах, а при дефиците снижается и в сыворотке, и в эритроцитах. Для диагностики дефицита фолиевой кислоты применяют также метод нагрузки гистидином: исследуемому дают 15 г гистидина, после чего определяют в моче содержание формиминглутаминовой кислоты, промежуточного продукта в синтезе глутаминовой кислоты из гистидина. В норме основная часть гистидина образует глутаминовую кислоту, с мочой выводится 1-18 мг формиминглутаминовой кислоты. При дефиците фолиевой кислоты за 8 ч после ее приема выделяется от 20 до 1500 мг формиминглутаминовой кислоты с мочой.

ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

К анемиям вследствие костномозговой недостаточности относятся гипо- и апластические анемии, наследственные гемоглобинопатии, ферментопатии. **Гипо- и апластические анемии (АА)** являются гетерогенной группой заболеваний, характерной особенностью которой является резкое угнетение кроветворения. Они относятся к классу гипозэритропоэтических анемий и характеризуются нарушением выработки эритроцитов из-за снижения потенции эритропоэтического ростка (уменьшение эритропоэтина, гибель родоначальных клеток), и резким угнетением кроветворения. Различия между гипо- и апластической анемиями обусловлены, в основном, степенью угнетения костномозгового

кроветворения. Естественно, что это различие накладывает свой отпечаток на клинические проявления болезни, эффективность применяемого лечения и исход.

Этиология: По характеру возникновения гипопластические анемии могут быть врожденными и приобретенными. Причины развития гипо- или аплазии кроветворения окончательно не установлены, более чем 75% случаев этиология гипо- (апластических) анемий не известна. Они могут быть генетически обусловленными или связанными с дефектами развития стволовой клетки, а так же возникать под действием экзогенных факторов, среди которых выделяют:

- ❖ действие ионизирующего излучения;
- ❖ действие химических веществ, обладающих миелотоксичностью (анилиновые красители, бензол и его производные);
- ❖ образование антител к гемопоэтическим клеткам (в частности на фоне лечения рекомбинантным человеческим эритропоетином)
- ❖ некоторые лекарственные препараты (сульфамиды, левомицетин, мерка золил, все цитостатики и др.);
- ❖ вирусная инфекция (в частности гепатит)
- ❖ эндогенные факторы (гипотиреоз, ХПН, циррозы печени, остеопороз).

Генетическая обусловленность АА подтверждается данными молекулярно-генетических исследований у 4 - 26% больных. Наиболее частые из хромосомных aberrаций — моносомия 7 и трисомия 8. Как один из важных моментов в развитии АА рассматривают нарушение процессов репарации при повышенной чувствительности клеток к ДНК-повреждающим воздействиям, что подтверждается склонностью к развитию опухолевых заболеваний у данной категории больных. Другим механизмом повреждающего воздействия на кроветворение считают нарушение экспрессии нитроксидсинтетазы, выявляемое в мононуклеарных клетках костного мозга больных АА, что ведет к повышению концентрации оксида азота. Несмотря на большое внимание, уделяемое проблеме патогенеза АА в последнее время, полной ясности до сих пор не существует. Остается неясным вопрос первичного звена патогенеза и взаимосвязь АА с такими заболеваниями, как миелодиспластический синдром и пароксизмальная ночная гемоглобинурия, хотя мнение о патогенетической общности этих трех заболеваний обосновано рядом исследований.

Патогенез: Функциональная неполноценность кроветворения может проявляться на уровне как стволовой, так и дифференцированной клетки, что подтверждается существованием так называемой парциальной (красноклеточной) гипоплазии кроветворения. Существует несколько теорий патогенеза гипопластических анемий: этиологические факторы могут непосредственно уменьшать количество стволовых клеток или вызывать их внутренний дефект или нарушать структуру микроокружения, что ведет к снижению передачи сигналов классу пролиферирующих клеток; либо вызывать иммунное повреждение на территории костного мозга, ведущее к нарушению нормальной функции стволовой клетки. Итак, возможными механизмами гипоплазии костного мозга являются:

- ❖ уменьшение количества стволовых клеток или их внутренний дефект,
- ❖ нарушение микроокружения, приводящее к изменению функции стволовых клеток,
- ❖ аутоиммунные изменения, нарушающие нормальную функцию стволовой клетки.

Недостаточное количество клеток костного мозга - предшественников эритропоэза наблюдается при одновременном угнетении нескольких ростков

кроветворения - лейкоцитарного и тромбоцитарного, или же при несостоятельности только эритроидного ростка (чистая красноклеточная аплазия костного мозга). Недостаток эритропоэза может быть обусловлен и вытеснением костного мозга другими клетками - лейкоэмическими, опухолевыми, миелофиброзными, чем объясняется возникновение анемии при онкологических заболеваниях.

Внутренний дефект гемопоэтических стволовых клеток - основа аплазии костного мозга. На пролиферативную активность, дифференцировку и созревание стволовых клеток влияют колониестимулирующие факторы (КСФ), воздействующие на все ростки миелопоэза. Дисбаланс между стволовыми клетками и стромой ведет к прекращению сигнала от стволовых клеток к клеткам стромы и снижению эффективности действия секретируемых ими факторов, что вызывает дифференцировку последних в адипогенном направлении. Это объясняет высокое содержание жира в костном мозге больных гипо- и апластической анемией. Доказательствами теории поражения стволовой клетки являются развивающиеся при этом заболевании панцитопения и эффективность трансплантации костного мозга от однояйцовых близнецов без предварительной иммунодепрессии реципиента.

Нарушение системы кроветворного микроокружения - ведущей в этой теории является концепция соматических поломок стромального самоподдержания стволовых клеток. В качестве возможной причины изменения генетической программы костного мозга рассматривают вирусы. Вирусная инфекция часто выявляется при аплазии костного мозга.

Иммунное повреждение на территории костного мозга - в основе этого механизма лежит усиление цитотоксического действия активированных Т - лимфоцитов. Еще один механизм развития гипопластических анемий - **угнетение активности эритропоэтина**, например, при злокачественных новообразованиях, воспалительных процессах, под влиянием фактора некроза опухоли и интерлейкина -1.

Клиническая картина: типичная форма апластической анемии впервые описана Эрлихом (1888г). Заболевают чаще лица молодого и среднего возраста. У большинства больных наблюдается медленное нарастание клинических симптомов и проявляется заболевание уже на стадии выраженных изменений в системе кроветворения. Объективная картина болезни весьма скудная. Масса тела сохранена или избыточна. Температура тела, как правило, не повышается. Каких-либо характерных изменений органов дыхания, пищеварения и брюшной полости не выявляется.

В клинической картине различают следующие основные синдромы: общеанемический, и синдромы геморрагических и инфекционных осложнений.

Общеанемический («малокровие») проявляется слабостью, головокружением, иногда мельканием темных мушек перед глазами, одышкой и сердцебиением при небольшой физической нагрузке. Пульс учащен. Выявляется небольшое увеличение сердца влево, тоны его ослаблены, систолический шум может прослушиваться над проекциями всех клапанов.

Геморрагический синдром особенно характерен для тяжелых форм АА, он наблюдается на фоне исходной тромбоцитопении - у больных имеются начальные признаки ДВС-синдрома, кожный геморрагический синдром - от петехиальной сыпи до крупных гематом, десневых, маточных, носовых, кровотечений.

Инфекционные осложнения разносторонни и возможны в виду ослабления иммунных сил организма.

Так как при АА одновременно с угнетением эритропоэза часто имеет место и нарушение продукции клеток гранулоцитарного и тромбоцитарного рядов, что отражается на составе периферической крови (панцитопения) АА, основные изменения, позволяющие распознать это заболевание, могут быть получены при исследовании периферической крови и костного мозга.

Критерии АА:

- нормохромия (реже гиперхромия)
- ретикулоцитопения (вплоть до полного отсутствия ретикулоцитов пр некоторых формах)
- лейкопения за счет снижения содержания нейтрофильных гранулоцитов (гранулоцитопения)
- тромбоцитопения различной степени выраженности
- лихорадка, инфекционные осложнения, язвенно-некротические поражения слизистых
- геморрагический синдром
- изменение картины костно-мозгового кроветворения в соответствии с характером основного патологического процесса (замещение жировой тканью, инфильтрация бластными клетками и др.).

Итак, изменения периферической крови характеризуются наличием панцитопении, анемия в большинстве случаев нормохромная или гиперхромная, количество ретикулоцитов снижено, СОЭ увеличена, лейкопения, как правило, за счет нейтрофилов и сочетается с лимфоцитозом (последний может носить характер относительного или абсолютного), содержание тромбоцитов снижено, нарушена морфологическая структура самих тромбоцитов и их функция. Одновременно отмечается повышение проницаемости сосудистой стенки и дефекты плазменных факторов гемостаза.

В большинстве случаев характер течения патологического процесса отражает пунктат грудины. Он беден клеточными элементами, снижено процентное содержание клеток гранулоцитарного ряда, особенно молодых его форм, что говорит о нарушении процессов и пролиферации и созревания. Аналогичные изменения выявляются и при изучении эритропоэза. При апластическом состоянии перечисленные изменения как гранулоцитарного, так и эритроидного рядов выражены более значительно.

Так как процесс угнетения кроветворения не всегда носит диффузный характер, картина костномозгового пунктата не всегда может быть достоверно информативной. Если пункционная игла попадает в очаг неугнетенного кроветворения, то пунктат может быть богат клеточными элементами с признаками раздражения эритропоэза.

О характере нарушения костномозгового кроветворения можно судить и по картине трепаната подвздошной кости. При апластической анемии происходит равномерное замещение кроветворной ткани жировой, при гипопластической - определяется очаговость поражения: на фоне жировой ткани встречаются участки сохраненного гемопоэза. Мегакарициты отсутствуют или встречаются крайне редко.

Важной особенностью АА является генерализованный гемосидероз. Повышение содержания железа наблюдается не только в сыворотке крови, но и в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах, где выявляется железосодержащий пигмент.

Классификация: Для разделения АА на отдельные группы, в зависимости от тяжести заболевания, в настоящее время широко используют «критерии Camitta» разработанные в 1979 году. Согласно этим критериям выделяют:

- тяжелую (тАА) - при наличии любых двух критериев по данным периферической крови: гранулоцитов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9$, ретикулоцитов менее 1%, в сочетании с аплазией костного мозга по данным трепанобиоптатов (клеточность костного мозга не более 30% от нормы).

- сверхтяжелую (сверхтАА) - соответствует критериям тАА, при этом уровень гранулоцитов менее $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$;

- умеренной степени тяжести (нетяжелая апластическая анемия) - не попадающие в группу тАА.

Установление степени тяжести важно для подбора адекватной терапии и определения показаний к трансплантации стволовых клеток.

По своему течению гипопластическая анемия может быть острой, подострой и хронической.

По этиологическому фактору: врожденные (генетически обусловленные) и приобретенные.

Дифференциальная диагностика: при парциальной гипоплазии кроветворения может возникнуть необходимость в дифференциальной диагностике с так называемой **рефрактерной анемией и лейкопенией**. Термин «рефрактерная анемия» носит, в сущности, клинический характер и отражает неэффективность проводимой терапии. Это в полной мере может относиться и к гипопластической анемии. Однако этот термин может быть использован только при миелодиспластическом синдроме, когда малокровие является результатом глубокой перестройки кроветворения, его угнетения, нарушения эритропоэза. Это состояние рассматривается как предлейкозное.

При исследовании костного мозга в таких случаях выявляют повышенное содержание бластных клеток (рефрактерная анемия с избытком бластов).

АА необходимо дифференцировать и с отравлением свинцом, при котором малокровие трудно поддается лечению. Здесь причиной развития анемии является нарушение синтеза порфиринов, а также гемолиз в связи с поражением мембраны эритроцитов. Анемия, как правило, гипохромная, сопровождается увеличением количества ретикулоцитов. Содержание железа в сыворотке крови повышено. В пунктате костного мозга - раздражение эритроидного ростка и наличие сидеробластов. Следует учитывать, что при отравлении свинцом определяется астения, головная боль, головокружение, снижение памяти, плохой сон, системное поражение с вовлечением нервной системы и желудочно-кишечной тракта (тяжелые отравления вызывают тетрапарезы, возникают свинцовые колики, запоры).

Лейкопении и агранулоцитоз отличаются от гипопластической анемии угнетением только лейкопоэза, которое может иметь самостоятельный характер. Различают экзогенные токсичные вещества (бензол, соли серебра, ртути и др.; ионизирующие излучения, некоторые лекарственные вещества (те же, что и при гипопластической анемии), инфекции (тифы, малярия и др.), длительное голодание) и эндогенные причины (аутоиммунные изменения, метастазы опухоли в костный мозг, хронические воспалительные процессы в желчном пузыре и слизистой оболочке желудка, цирроз печени, заболевания желез внутренней секреции).

При исследовании крови обращает на себя внимание не только снижение общего количества лейкоцитов, но и уменьшение содержания нейтрофилов вплоть до агранулоцитоза, относительный лимфоцитоз, тогда как показатели содержания гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов, как правило, не изменены.

ОТДЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ АА

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА) характеризуется изолированным угнетением эритроидного ростка костного мозга и проявляется нормохромной анемией при сохранном количестве лейкоцитов и тромбоцитов.

Различают несколько клинических форм ПККА: врожденная форма Дайомонда — Блекфана; подростковый вариант; анемия, обусловленная опухолью вилочковой железы; идиопатическая форма ПККА.

В основе патогенеза ПККА лежат внутренние механизмы. У большинства больных этим видом малокровия выявляются антитела, оказывающие цитостатическое действие на эритроидные клетки костного мозга. У некоторых больных антитела направлены против эритропоэтина. Описаны случаи заболевания, при которых обнаруживались Т-киллеры, непосредственно разрушающие эритроидные элементы.

При анемии Дайемонда — Блекфана выявляются иммунные лимфоциты, нарушающие эритропоэз. Патогенез подростковой формы анемии не ясен.

При исследовании крови выявляется нормохромная анемия, количество ретикулоцитов снижено, характерно что при этом число лейкоцитов и тромбоцитов не изменено. В пунктате грудины — угнетение эритроидного ростка, гранулопоэз и мегакариоцитарный росток в пределах нормы.

Течение болезни хроническое, торпидное. У ряда больных при дальнейшем наблюдении выявляются признаки гемобластоза (острый недифференцированный лейкоз, эритромиелоз, миелопролиферативные формы лейкоза). При подростковом варианте ПККА прогноз более благоприятный.

АНЕМИЯ ФАКОНИ

Как самостоятельная форма АА выделена и генетически обусловленная, так называемая семейная апластическая анемия или анемия Фанкони, при которой имеет место генетическая нестабильность результатом чего является мутация генов и нарушение процессов репарации.

Впервые эта своеобразная анемия была описана под названием детского семейного апластического миелоза. Анемия развивается обычно в возрасте от 4 до 10 лет, носит нормо-гиперхромный характер, сопровождается выраженной лейкопенией с гранулоцитопенией и тромбоцитопенией, часто глубокой до выявления единичных кровяных пластинок в мазках и снижением количества ретикулоцитов.. Анемия Фанкони характеризуется своеобразной клинической картиной, в которой наряду с проявлениями аплазии костного мозга, имеют место физические аномалии (низкорослость, отставание в развитии, «кофейные» пятна на коже, разной степени выраженности геморрагический синдром). В диагностике наряду с морфологическим исследованием костного мозга, где

выявляется аплазия и снижение эритропоэза, проводят тесты, подтверждающие хромосомную нестабильность и повышенную ломкость хромосом.

Анемия на фоне лечения рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО)

При лечении рекомбинантным человеческим эритропоэтином больных с хроническими заболеваниями почек возможно развитие полной аплазии красного костного мозга (ПАККМ), которая проявляется тяжелой нормоцитарной, нормо-хромной анемией с резким снижением количества ретикулоцитов, при нормальном количестве гранулоцитов и тромбоцитов и почти полном отсутствии эритро-идных предшественников в пунктате костного мозга (менее 5% эритробластов, при норме 20 % - данные за блок созревания).

Из-за почти полного прекращения эритропоэза, концентрация гемоглобина снижается очень быстро, со скоростью, соответствующей продолжительности жизни эритроцитов (почти 0,1 г/дл/сут, чуть меньше 1г/дл/нед). Больные требуют еженедельных гемотрасфузий для поддержания уровня, гемоглобина 70-80 г/дл). Болезнь вызывается эпоэтин-индуцированными антителами, которые нейтрализуют не только экзогенный рчЭПО, но и перекрестно реагируют с эндогенным эритропоэтином. В результате перестают определяться сывороточные уровни эритропоэтина, а эритропоэз становится не эффективным. Полная аплазия красного костного мозга (ПАККМ) обычно возникает спонтанно (в 50% случаев) или связана с тимоматами (5%), лимфо-пролиферативными заболеваниями (миелодисплазия, В- и Т-клеточный хронический лимфолейкоз и хронический миелолейкоз) или иммунными заболеваниями (аутоиммунная гемолитическая анемия, СКВ, ревматоидный артрит). Иногда она развивается при приеме определенных лекарств (антиконвульсанты, антибиотики и антидиарейные средства) или вследствие вирусной инфекции (например, парвовирус В 19 или вирус Гепатита В). У взрослых пациентов ПАККМ чаще всего аутоиммунное заболевание, связанное с выработкой Ig G и появлением циклических Т-лимфоцитов против клеток предшественниц эритропоэза или самих эритропоэтических клеток. ПАККМ индуцированная приемом рчЭПО очень серьезное, но к счастью редкое осложнение терапии рчЭПО. Врачам следует рассматривать его в предварительном диагнозе у больных с быстро нарастающей анемией и/или резистентностью к лечению. Первым шагом должно быть полное исследование для уточнения характера анемии (включая оценку числа ретикулоцитов), исключение других известных анемий (дефицит железа, кровопотеря, инфекция, воспаление), затем исследование костного мозга и ключевой момент в диагностике - определение антиэритропоэтиновых антител (реакция связывания, биологические пробы, радиоиммунная преципитация).

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Группа приобретенных наследственных заболеваний, характеризующихся повышенным внутриклеточным или внутрисосудистым разрушением эритроцитов (т.е., процессы кроверазрушения преобладают над процессами кроветворения).

Различают 2 категории гемолитических анемий:

1. наследственные (врожденные, семейные),
2. приобретенные.

Наследственные гемолитические анемии (ГА) могут быть обусловлены патологией мембраны эритроцитов (эритроцитопатии), дефицитом ферментов (энзимопатии) и нарушением синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии).

Классификация ГА:

I. Наследственные ГА:

1. Эритроцитопатии

- a) наследственный микросфероцитоз - болезнь Минковского – Шоффара (микросфероцитарная ГА);
- b) ночная пароксизмальная гемоглобинурия (болезнь Маркиафава-Микели);
- c) эллиптоцитарная гемолитическая анемия.

2. Энзимопатии:

- a) острая и хроническая ГА при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- b) острые ГА при дефиците ферментов гликолиза, отмене глутатиона, нуклеотидов;

3. Гемоглобинопатии:

- a) серповидноклеточная анемия;
- b) таласемии;
- c) гемоглобинозы С, Д и др.

II. Приобретенные (анемии при воздействии антител, гемомуцинов, химических веществ и др. факторов):

1. Анемии при действии прямых гемолизинов (отравление гемолитическими ядами, солями тяжелых металлов, разрушение паразитами и др.);
2. Аутоиммунные;
3. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГА

Микросфероцитарная ГА (болезнь Минковского — Шоффара, наследственный сфероцитоз) - наследственное заболевание, обусловленное дефектом белков мембраны эритроцитов, приобретающих сферическую форму с последующим их разрушением макрофагами селезенки. Болезнь проявляется в любом возрасте, чаще в детском и подростковом, встречается у близких родственников больного. Наследуется по доминантному типу. Существует бессимптомное носительство гена микросфероцитоза.

Патогенез связан с дефектом белков мембраны эритроцитов, что сопровождается повышенной ее проницаемостью с поступлением избыточного количества ионов натрия в клетки. Это способствует накоплению в клетке воды, вследствие чего эритроциты деформируются, приобретают сферическую форму. Деформированные микросфероциты подвергаются внутриклеточному разрушению макрофагами селезенки.

Клиническая картина. Центральное место в клинической картине принадлежит гемолитическому синдрому, который проявляется желтухой, спленомегалией и анемией.

Первоначально единственным синдромом является желтуха, в дальнейшем развивается спленомегалия, а еще позднее - анемия. Распад и регенерация кровяных клеток приводят к недостатку материала, необходимого для нормального развития организма, в результате чего наблюдается общая отсталость развития (спленогенный инфантилизм). Если заболевание с детства протекает с выраженной клинической симптоматикой, то наблюдаются деформации скелета, особенно костей черепа.

Характерны симптомы, связанные с анемизацией больного: адинамия, вялость, головокружение, одышка, сердцебиение.

Содержание «непрямого» билирубина в крови не достигает высоких цифр. Отличительная особенность гемолитической желтухи от механической — отсутствие желчных пигментов и желчных кислот в моче (ахолурическая). Большая часть уробилина выделяется с калом.

Размеры селезенки варьируют в зависимости от интенсивности гемолитического процесса.

Гемолитическая болезнь нередко осложняется приступами печеночной колики вследствие образования пигментных камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях.

Заболевание носит циклический характер. При обострении повышается температура (неинфекционная), что связано с интенсивным процессом распада крови. Отмечается склонность к носовым кровотечениям.

Нередко наблюдаются трофические язвы голеней, не поддающиеся обычному лечению, но заживающие после спленэктомии.

Для врожденной гемолитической болезни характерен башенный череп с плоским седловидным носом, увеличенной дистанцией между углами глаз, узкими глазными щелями, микрофтальмией и высоким стоянием неба.

Отмечается умеренная нормохромная анемия (Hb 90-100%), которая при частых и глубоких гемолитических кризах более выражена.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ (ПНГ) (болезнь Маркиафавы - Микели) или болезнь Штрюбинга-Маркиафавы относится к группе приобретенных гемолитических анемий, обусловленных изменениями структуры мембраны эритроцитов, протекающих с внутрисосудистым гемолизом.

Частота ПНГ: 1 случай на 500 000 здоровых лиц.

Этиология и патогенез. В основе ПНГ - дефект структуры мембраны эритроцитов к комплементу сыворотки. При оптимальных условиях (кислая среда, концентрация комплемента вокруг эритроцитов и др.) эритроциты разрушаются. Дефект мембраны наблюдается и у лейкоцитов и тромбоцитов. Патологическую информацию получает общая клетка-предшественница миелопоэза. Внутрисосудистое разрушение эритроцитов и стимуляция процесса свертывания факторами, освобождающимися при их распаде, обуславливают тромботические осложнения.

Классификация. Выделяют идиопатическую форму ПНГ и ПНГ в виде синдрома ряда заболеваний.

Клиника. Заболевание чаще развивается постепенно, иногда остро, с возникновением гемолитического криза. Этому может способствовать инфекция, интоксикация, контакт с токсическими веществами.

У больных отмечается слабость, одышка, сердцебиение, головокружение, желтушность склер и кожных покровов, моча темного цвета, головные боли, иногда боли в животе, тромбозы.

Анемия, ретикулоцитоз, лейко- и тромбоцитопения - характерные признаки гемограммы. Повышается уровень свободного гемоглобина плазмы крови. В период гемолитического криза, когда система гаптоглобинов не может связать весь гемоглобин, освобождающийся при распаде эритроцитов, гемоглобин проходит через почечный

фильтр и развивается гемоглинурия. Более постоянно выявляется гемосидеринурия. В результате потери железа с мочой развивается дефицит железа и анемия.

В миелограмме обнаруживают признаки усиления эритропоеза. В биоптате костного мозга — гиперплазия кроветворной ткани за счет увеличения количества эритро- и нормобластов, скопления гемолизированных эритроцитов в просветах синусов, участки кровоизлияний. Возможно увеличение числа плазматических и тучных клеток. Количество гранулоцитов и мегакариоцитов снижено. Могут выявляться поля опустошения. При гипоплазии кроветворения в костном мозге увеличивается жировая ткань.

При тромбозах и инфарктах селезенки - увеличение печени и селезенки.

Гемосидероз внутренних органов нехарактерен. Нередко присоединяется инфекция и тромбозы.

Верификация диагноза. Для ПНГ специфичными являются тест Хема (кислотная проба) и тест Хартмана (сахарозная проба), основанные на наиболее характерном для заболевания признаке - повышенной чувствительности ПНГ- дефектных эритроцитов к комплементу.

ПНГ может начинаться с предшествующей гипоплазии кроветворения, иногда она возникает на более поздних этапах. Встречаются случаи с появлением признаков внутрисосудистого гемолиза, с положительной кислотной и сахарной пробами — ПНГ- синдром при гипопластической анемии. При наследственной дизэритропоэтической анемии с многоядерными нормобластами может выявляться положительный тест Хема.

При дифференциальной диагностике между ПНГ и аутоиммунной гемолитической анемией с тепловыми гемолизинами проводят перекрестную сахарозную пробу, выявляющую гемолизины при ПНГ.

ЭЛЛИПТОЦИТАРНАЯ ГА (ОВАЛОЦИТОЗ) - семейно-наследственный вариант эритроцитов, выражающийся в том, что не менее 40-50 % (при частичном носительстве) и до 96 % эритроцитов (при полном носительстве) имеют овальную (эллиптическую) форму, в то время как в мазках периферической крови здоровых лиц количество их составляет 10-15 %.

Некоторые авторы склонны рассматривать овалцитоз как проявление атавизма. Известно, что в определенном периоде эмбриональной жизни человека все эритроциты эллиптической формы. Такую же форму имеют эритроциты многих позвоночных, в том числе некоторых млекопитающих - верблюдов, лам.

Постоянство овальной формы эритроцитов обуславливается присутствием в их цитоплазме особого эластического образования - плазмолеммы.

По степени овальности (эксцентричности эритроцитов) различают 4 группы эритроцитов:

1. круглую,
2. кругловатую (овальную),
3. эллиптическую,
4. узкоэллиптическую.

Присутствие овалцитов 2 группы в незначительном количестве (не более 5-10 %) может обнаруживаться у нормальных лиц; при наследственном овалцитозе преобладают овалциты 3 и 4 групп.

Частота встречаемости гена эллиптоцитоза в популяции составляет 0,02-0,04 %. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание имеет формы бессимптомного носительства патологического гена и клинически явной эллиптоцитарной анемии. Первая встречается более часто, вторая составляет около 10% всех выявленных случаев наследственного эллиптоцитоза.

В патогенезе данной анемии придается значение понижению содержания АТФ и 2,3- ДРГ в эритроцитах, нарушениям электролитного баланса между К и Na, а также отсутствию нескольких фракций белка мембраны эритроцитов.

Выделяют бессимптомную форму эллиптоцитоза, эллиптоцитарную ГА как нозологическую форму и симптоматический эллиптоцитоз при других заболеваниях (таласемии, серповидноклеточной, микросфероцитарной). Эллиптоцитоз при пернициозной анемии носит временный, обусловленный характер, исчезая на фоне лечения.

Бессимптомная форма эллиптоцитоза обнаруживается случайно при исследовании периферической крови.

Эллиптоцитарная ГА отличается большим клиническим диапазоном от компенсированного и даже гиперкомпенсированного (с регенераторным эритроцитозом) гемолиза до тяжелых гемолитических кризов с желтухой, анемией и гепатоспленомегалией. Анемия носит нормохромный (гиперрегенераторный с высоким ретикулоцитозом и выраженным эритрономобластозом костного мозга) характер.

Больным свойственны те же конституциональные аномалии скелета, в частности изменения черепа, а также трофические язвы голени, что и при микросфероцитарной ГА.

Диагноз ставится на основании выраженного овалоцитоза эритроцитов в сочетании с типичной гемолитической желтухой и анемией. Насыщенность овалоцитов гемоглобином нормальная.

Отличительной особенностью, позволяющей дифференцировать эллиптоцитарную ГА от микросфероцитарной, помимо выраженного овалоцитоза, является отсутствие сфероцитоза и свойственного последнему резкого снижения осмотической стойкости эритроцитов.

Течение хроническое, доброкачественное.

Прогноз благоприятный у больных, перенесших спленэктомию, у остальных возможно развитие тяжелых гемолитических кризов, желчнокаменной болезни, тромбозов.

ЭНЗИМОПЕНИЧЕСКИЕ ГА (ЭНЗИМОПАТИИ) - группа заболеваний, характеризующихся дефицитом активности эритроци-тарных ферментов, чаще глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД).

Дефицит активности этого фермента широко распространен среди жителей тропиков и субтропиков.

При недостаточной активности Г-6-ФД ряд окислителей (противомалярийные средства хинолинового ряда, сульфаниламиды, сульфоны, обезболивающие и противотуберкулезные препараты, антибиотики, некоторые бобовые растения, вирусы гепатита и гриппа) вызывают повышение гемолиза (чаще у детей).

Недостаточность Г-6-ФД наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак. У мужчин из-за наличия у них лишь одной X-хромосомы, контролирующей образование Г-6-ФДГ, дефект ее в виде дефицита фермента проявляется во всех случаях.

У женщин, гетерозиготных по этому признаку, существуют две популяции эритроцитов: с нормальной активностью Г-6-ФД, контролируемой нормальной X-хромосомой, и со сниженной активностью, обусловленной дефектной X-хромосомой (мозаицизм), у них при высоком проценте содержания энзимдефицитной популяции эритроцитов наблюдаются гемолитические кризы, спровоцированные лекарственными и другими факторами. При дефиците Г-6-ФД, когда нарушено восстановление НАДФ, восстановленный глутатион не может противостоять их действию. Это приводит к окислению гемоглобина, потере гема из его молекулы.

Классификация. Эксперты ВОЗ выделяют 4 варианта (класса) дефицита Г-6-ФД с учетом клинических проявлений и уровня активности фермента в эритроцитах:

1. варианты, сопровождающиеся хронической гемолитической анемией,
2. варианты с уровнем активности фермента 0-10 % от нормы, носительство которых протекает без анемии вне криза и обуславливает развитие кризов при приеме лекарств или употреблении конских бобов,
3. варианты с уровнем активности фермента 10-60 %, при которых могут наблюдаться редкие клинические проявления, связанные с приемом лекарств,
4. варианты с нормальным или близким к норме уровнем активности фермента в эритроцитах без клинических проявлений.

Клиника. Тяжесть клинических проявлений недостаточности Г-6-ФД не всегда коррелирует с уровнем активности фермента в эритроцитах. Чаще кризы не возникают без провокации.

Клиническая симптоматика медикаментозно спровоцированного гемолиза у лиц с дефицитом активности Г-6-ФД проявляется на 3-5 день после поступления в организм лекарств-окислителей. Глубокий гемолитический криз иногда протекает с повышением температуры тела, признаками общей интоксикации, одышкой, болями в животе, желтушностью кожных покровов, мочой черного или бурого цвета, болями в конечностях, рвотой, поносом, развитием почечной недостаточности; уровень гемоглобина и количество эритроцитов снижены, наблюдаются ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов, выраженное раздражение эритро- и нормобластического ростка костного мозга; могут выявляться повышение свободной фракции билирубина сыворотки крови и гемоглобина плазмы, тромбозы. При тяжелом течении заболевания увеличиваются селезенка и печень. Массивный распад эритроцитов может привести к внутрисосудистому свертыванию крови, блоку микроциркуляции в почках с развитием острой почечной недостаточности.

При некоторых вариантах недостаточности Г-6-ФД (встречающихся у негров) гемолитические кризы обрываются, хотя больные продолжают принимать лекарственные препараты, вызвавшие их развитие. Гемолитические кризы при дефиците Г-6-ФД могут встречаться при гриппе, вирусном гепатите и других инфекционных заболеваниях, независимо от применения лекарственных препаратов. Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная дефицитом активности Г-6-ФД, возникает сразу после рождения. Клиническая симптоматика ее идентична ГА, возникшей вследствие иммунологического конфликта по антигенам системы АВО

У отдельных лиц с недостаточностью Г-6-ФД ГА развивается после употребления в пищу конских бобов (фавизм), т.к. имеет место сочетание дефицита Г-6-ФД с недостаточностью фермента (наследуемого аутосомно), обезвреживающего в печени токсические вещества, имеющиеся в конских бобах, оказывающих отрицательное

действие на мембрану эритроцитов. Развитие гемолитического криза сопровождается общим недомоганием, разбитостью, повышением температуры тела, ознобом, тошнотой, рвотой и болями в животе. Появляются анемия, желтуха с гемоглобинурией.

Эритропоэз характеризуется резким снижением количества эритроцитов и уровня гемоглобина, ретикулоцитозом, появлением нормобластов. Эритроциты имеют склонность к макроцитозу. Отмечается гиперлейкоцитоз со сдвигом влево (до миелоцитов). На высоте гемолитического криза в миелограмме выявляются эритробластическая, затем нормобластическая реакции. В костном мозге и периферической крови обнаруживается значительное количество эозинофилов. Фавизм чаще, чем другие формы ГА, связанные с дефицитом Г-6-ФД, осложняется почечной недостаточностью, изредка развитием анурии.

Верификация диагноза. Диагноз ГА, связанной с дефицитом активности Г-6-ФД эритроцитов, основан на описанных анамнестических данных, клинической симптоматике и нарушениях гемопоэза.

Для диагностики заболевания применяют окрашивание эритроцитов кристаллическим фиолетовым в период выраженного гемолитического криза (большое количество телец Гейнца). Активность Г-6-ФД эритроцитов определяют качественным методом Бернштейна и количественным методом Могульского в модификации Идельсона и Жуковского.

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ - заболевание, связанное с наследственным нарушением синтеза гемоглобина, особенностью которого является способность эритроцитов (Эг) принимать серповидную форму. Форма Эг является следствием пониженной растворимости гемоглобина, отдавшего кислород.

Впервые СА была описана Herrick в 1910г. в США. Аномальный Нв S в основном встречается у жителей стран Центральной и Восточной Африки, побережья Средиземного моря (Италия, Греция, Кипр, Турция и др.), Ближнего и Среднего Востока, а также Индии. СА чаще встречается у детей; у подростков и у взрослых наблюдается реже.

Этиология и патогенез. В основе болезни лежит врожденная неполноценность эритроцитов, связанная с наличием патологического гемоглобина S. При СА эритроциты содержат смесь нормального и патологического Нв. Химический анализ состава молекулы Нв S показывает, что 6-ую аминокислоту 4-го пептида (3-полипептидной цепи вместо глутаминовой кислоты, свойственной Нв А, составляет валин.

Установлено, что СА развивается у детей — гомозигот. Дети — гетерозиготы являются лишь носителями аномалии и анемией не страдают.

У носителей - гетерозигот к патологическому типу относится меньшая часть гемоглобина - от 22 до 45% при сохраненном Нв А. Серповидная деформация и распад эритроцитов у гетерозигот AS могут произойти лишь в условиях резкого снижения парциального давления кислорода - до 15-20 мм рт ст, что может быть, например, при даче наркоза, либо на больших высотах. При этом все эритроциты становятся серповидными.

У лиц — гомозигот к патологическому типу SS относится большая часть гемоглобина (от 76 до 100%).

Измененная последовательность аминокислотных остатков в гемоглобине при серповидноклеточной анемии приводит к замедлению его электрофоретической

подвижности, низкой растворимости (в 50 раз ниже, чем у НbА), что лежит в основе одного из важных признаков наличия гемоглобина S - серповидности эритроцитов.

Образование серповидных эритроцитов приводит к повышению вязкости крови, замедлению кровотока и стазу крови в капиллярах, который способствует развитию гипоксии в пораженной зоне, что в свою очередь усиливает серповидное изменение эритроцитов. Нарушения процессов гликолиза, снижение уровня АТФ и другие сдвиги в обменных процессах измененных эритроцитов повышают их аутогемолиз.

Серповидность эритроцитов появляется при понижении парциального давления кислорода (60 мм рт.ст. и ниже) в первую очередь в эритроцитах с концентрацией HbS 90-100 %; при концентрации HbS 25-50 % серповидность эритроцитов возникает при парциальном давлении кислорода 10 мм.рт.ст. При понижении парциального давления кислорода или при действии восстанавливающих веществ у лиц с гемоглобинозом гемоглобин переходит в гелевое состояние, образуя полукристаллические овальной формы тактоиды, изменяющие форму эритроцитов.

Классификация. Гемоглобиноз S имеет гомозиготную, гетерозиготную форму и в виде двойного гетерозиготизма.

Клиника. Серповидноклеточная болезнь протекает тяжело. Обычно к пятимесячному возрасту у ребенка, наследовавшего от родителей гены HbS, появляются первые гемолитические кризы, болезненная припухлость стоп, кистей, голеней, суставов.

Различают 4 вида кризов:

1. гемолитические,
2. арегенераторные,
3. тромботические,
4. секвестрационные.

Чаще всего кризы носят смешанный характер, а так же претерпевают возрастную эволюцию. В детском возрасте преобладают гемолитические кризы, в то время как в более старшем возрасте в клинической картине доминируют сосудистые (болевые) кризы, имитирующие, в зависимости от локализации, разнообразную острую патологию. Отсюда и понятие: «СА - великий имитатор».

Кризы возникают нередко на фоне инфекций, беременности, травм, оперативных вмешательств и т.д.

В начале отмечается озноб, повышение температуры тела, гемоглобинурия, прогрессирующая анемия, затем появляется иктеричность видимых слизистых оболочек и кожных покровов, повышается свободная фракция билирубина сыворотки крови, уробилин в моче и стеркобилин в кале.

Припухлость конечностей носит воспалительный характер и бывает обусловлена тромбозами сосудов. Встречаются асептические некрозы головок бедренной и плечевой костей, проявляющиеся мучительными болями и припухлостью мягких тканей вокруг места поражения. Наблюдаются инфаркты легких, селезенки, печени, почек, головного мозга и других органов, тромбозы сосудов печени и капилляров брыжейки, кровоизлияния в сетчатку. Отмечаются астеническое телосложение, снижение массы тела, трофические язвы на голенях и верхних конечностях, пигментные камни в желчном пузыре. Характерен башенный тип черепа, гепато- и спленомегалия с увеличением объема живота, возможны кифоз грудного отдела позвоночника или лордоз поясничного отдела. Рентгенологически выявляется остеопороз, на поздних этапах болезни - остеосклероз с утолщением кортикального слоя.

СА в детском и юношеском возрасте может протекать в легкой форме. У женщин отмечается позднее начало менструации, частые самопроизвольные аборты и преждевременные роды, беременность осложняется нарушением мозгового кровообращения, развитием сердечной недостаточности и т. д.

В крови: нормохромная, реже гипохромная анемия, ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов, анизопойкилоцитоз, анизохромия и базофильная пунктация эритроцитов, нередко встречаются мишеневидные эритроциты и нормобласты. Серповидные эритроциты в мазках крови выявляются редко. Срок циркуляции эритроцитов укорочен. В пунктате костного мозга расширен эритронормобластический росток. Встречаются апластические кризы.

Верификация диагноза. Диагноз устанавливается на основании приведенных характерных клинических симптомов и гематологических нарушений. Используется проба на серповидность эритроцитов с применением искусственно вызванной местной гипоксии (накладывается жгут на основание пальца) или тест на помутнение (основанный на плохой растворимости HbS). Применяется проба с метабисульфитом. При гомозиготных вариантах заболевания серповидное изменение эритроцитов обнаруживается в течение 1 часа, а при гетерозиготных - через сутки. Окончательный диагноз СА устанавливается на основании выявления на электрофореграмме гемоглобина только HbS или его сочетания с HbF.

ТАЛАССЕМИИ - это группа гемоглобинопатии, в основе которых лежит снижение синтеза полипептидных цепей, входящих в структуру нормального гемоглобина А.

Среди народов всех континентов с различной частотой встречается -талассемия. Значительная частота гетерозиготных вариантов заболевания наблюдается главным образом на побережье Средиземного моря, в Южной Европе, Северной Африке, Южной и Юго-Восточной Азии. Имеются эндемические очаги талассемии в Азербайджане.

Этиология и патогенез. В патогенезе клинических проявлений талассемии основное значение имеет нарушение синтеза цепей глобина. В отличие от гомозиготной -талассемии, являющейся результатом наследования ребенком от обоих родителей гена данной патологии, гетерозиготная -талассемия (A2) развивается только при наследовании одного мутантного аллеля, обуславливающего снижение скорости синтеза -цепей. Гетерозиготная -талассемия (Г) представляет собой результат мутации гена, вызывающего одновременное угнетение скорости синтеза - и -цепей. В основе -талассемии лежит нарушение синтеза -цепей. Поскольку данная цепь входит в состав всех нормальных фракций гемоглобина, при этом заболевании наблюдается равномерное их снижение.

Классификация.

Клинические формы:

1. большая (болезнь Кули),
2. промежуточная,
3. малая,
4. минимальная.

По степени выраженности клинических проявлений:

1. тяжелая форма (заканчивается смертью больного в период новорожденности);
2. хроническая форма средней тяжести (пациенты доживают до школьного возраста);
3. хроническая форма с легким течением (больные доживают до зрелого возраста).

Клиника. Большая талассемия (гомозиготная -талассемия) характеризуется тетрадой признаков:

1. прогрессирующая анемия с эритробластемией;
2. увеличение печени и селезенки;
3. повышенный гемолиз с землисто-желтушной окраской кожных покровов и уробилинурией (но без билирубинурии);
4. остеопороз, обуславливающий своеобразные изменения лица и свода черепа.

Симптомы болезни развиваются с первых месяцев жизни ребенка: прежде всего появляется спленомегалия, затем анемия с эритробластами в крови, желтуха гемолитического типа и признаки остеопороза. Выраженная клиническая картина выявляется к 2-8-годам. Обычно длительность болезни не превышает 10 лет. Болезнь характеризуется задержкой роста ребенка, монголоидностью лица, анемией и увеличением живота. Нередко наблюдается лихорадка, кожа и видимые слизистые иктеричны.

Вокруг глаз, у корней волос, на тыле кистей и в других местах отмечается коричневатая пигментация. На коже головы резко выражена венозная сеть. Размеры головы не пропорциональны туловищу. Череп деформирован: теменные и затылочные бугры выстоят больше, чем височные и лобные.

Рентгенографически изменения со стороны костей черепа характеризуются мелкими участками остеопороза наряду с участками гипертрофии костной ткани (череп в виде «щетки» или «ежика»).

Развивается анемическая миокардиодистрофия.

Длительно продолжающийся гемолиз (ретикулоцитоз, увеличение свободной фракции билирубина сыворотки крови, уробилинурия, гиперсидеремия), частые переливания эритроцитарной массы приводят к развитию гемосидероза печени и селезенки. Нередко происходит образование билирубиновых камней в желчных путях.

Уровень гемоглобина достигает 30-50 г/л, цветовой показатель 0,5 и ниже. В мазках крови обнаруживают мишеневидные эритроциты, отличающиеся малым содержанием гемоглобина и укорочением продолжительности жизни, анизопои-килоцитоз, эритро- и нормобласты. Отмечается повышение осмотической стойкости эритроцитов, лейкопения (в период гемолитического криза). В костном мозге - раздражение эритронормобластического ростка.

Выделяют также гетерозиготную -талассемию, -талассемии.

Верификация диагноза. Наличие гомозиготной -талассемии легко подтвердить исследованием содержания фетального гемоглобина в эритроцитах (увеличено до 20-90%) и гемоглобина A₂.

Диагноз гетерозиготной -талассемии подтверждается на основании повышения содержания фракции гемоглобина A₂, для этого используют электрофорез на ацетатцеллюлозе. Примерно у половины больных выявляется увеличение фетального гемоглобина (до 2,5-7%). Диагностическим признаком является также наличие подобного заболевания у членов семьи больного.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ АУТОИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) включают формы заболеваний, связанные с образованием антител к собственным антигенам эритроцитов.

Частота АИГА составляет 1 случай на 75 000 - 80 000 населения. Иммуные гемолитические анемии могут возникать под влиянием антиэритроцитарных изо- и аутоантител и подразделяются на изоиммунные и аутоиммунные.

К изоиммунным относятся гемолитические анемии новорожденных, обусловленные несовместимостью по системам АВО и резус между матерью и плодом, посттрансфузионные гемолитические анемии.

При АИГА происходит срыв иммунологической толерантности к неизменным антигенам собственных эритроцитов, иногда - к антигенам, имеющим сходные с эритроцитами детерминанты. Антитела к подобным антигенам способны вступать во взаимодействие и с неизменными антигенами собственных эритроцитов. Неполные тепловые агглютинины являются наиболее частой разновидностью антител, способных вызывать развитие АИГА. Эти антитела относятся к IgG, редко - к IgM, IgA.

Классификация. Серологический принцип дифференциации АИГА на изоиммунные и аутоиммунные позволяет выделить формы, обусловленные неполными тепловыми гемолизинами, Холодовыми агглютинидами, двухфазными Холодовыми гемолизинами (типа Доната-Ландштейнера) и эритроопсонинами. Некоторые авторы выделяют форму гемолитической анемии с антителами против антигена нормобластов костного мозга.

АИГА встречаются в виде идиопатических и симптоматических форм на фоне других заболеваний с макроцитозом и микросфероцитозом эритроцитов, в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера-Ивенса). По клиническому течению выделяют острые и хронические варианты.

Клиника. При остром начале АИГА у больных появляются быстро нарастающая слабость, одышка и сердцебиение, боли в области сердца, иногда в пояснице, повышение температуры тела и рвота, интенсивная желтуха. При хроническом течении процесса самочувствие больных относительно удовлетворительное даже при глубокой анемии, нередко выражена желтуха, увеличена селезенка, иногда и печень, периоды обострения чередуются с периодами ремиссии.

Анемия носит характер нормохромный, иногда гиперхромный. При гемолитических кризах отмечается ретикулоцитоз. В периферической крови - макроцитоз и микросфероцитоз эритроцитов, возможно появление нормобластов. СОЭ чаще увеличена. Содержание лейкоцитов при хронической форме нормальное, при острой - лейкоцитоз со значительным сдвигом формулы влево. Количество тромбоцитов в норме.

При синдроме Фишера - Ивенса АИГА сочетается с аутоиммунной тромбоцитопенией. В костном мозге эритропоэз усилен, редко обнаруживаются мегалобласты. У большинства больных снижена осмотическая резистентность эритроцитов, что обусловлено значительным числом микросфероцитов в периферической крови. Содержание билирубина увеличено за счет свободной фракции, повышено содержание стеркобилина в кале.

Неполные тепловые агглютинины обнаруживаются с помощью прямой пробы Кумбса с поливалентной антиглобулиновой сывороткой. При положительном тесте с помощью антисывороток уточняется, к какому классу иммуноглобулинов относятся выявляемые антитела. Проба Кумбса считается положительной, если на поверхности эритроцитов более 500 фиксированных молекул IgG. У больных с хронической формой

АИГА или перенесших острый гемолиз, а также в случаях, когда на эритроцитах фиксированы антитела, принадлежащие к IgA или IgM, проба Кумбса может быть отрицательной.

В 50% случаев идиопатических АИГА одновременно с появлением иммуноглобулинов, фиксированных на поверхности эритроцитов, выявляются антитела к собственным лимфоцитам.

Гемолитическая анемия, обусловленная тепловыми гемолизинами, встречается редко. Для нее характерны гемоглинурия с выделением мочи черного цвета, чередование периодов острого гемолитического криза и ремиссии. Гемолитический криз сопровождается развитием анемии, ретикулоцитоза (иногда тромбоцитоза) и увеличением селезенки. Отмечается повышение уровня свободной фракции билирубина, гемосидеринурия. При обработке эритроцитов папаином обнаруживаются монофазные гемолизины. У некоторых больных проба Кумбса положительная.

Гемолитическая анемия, обусловленная Холодовыми агглютинидами (холодовая гемагглютининовая болезнь) имеет хроническое течение. Она развивается при резком повышении титра Холодовых гемагглютининов. Различают идиопатические и симптоматические формы заболевания. Ведущим симптомом болезни является чрезмерное повышение чувствительности к холоду, проявляющееся в виде посинения и побеления пальцев рук и ног, ушей, кончика носа. Расстройства периферического кровообращения приводят к развитию синдрома Рейно, тромбозов, тромбозов, трофических изменений вплоть до акрогангрены, холодовой крапивницы. Вазомоторные нарушения связаны с образованием при охлаждении крупных внутрисосудистых конгломератов из агглютированных эритроцитов с последующим спазмом сосудистой стенки. Эти изменения сочетаются с внутриклеточным гемолизом. Печень и селезенка могут быть увеличены. Наблюдается умеренная нормохромная или гиперхромная анемия, ретикулоцитоз, ускорение СОЭ, повышение свободной фракции билирубина, высокий титр полных Холодовых агглютининов, иногда признаки гемоглинурии. Характерна агглютинация эритроцитов *in vitro*, возникающая при комнатной температуре и исчезающая при подогревании. При невозможности проведения иммунологических тестов диагностическое значение приобретает провокационная проба с охлаждением (в сыворотке крови, полученной от перетянутого жгутом пальца после опускания его в ледяную воду, определяется повышенное содержание свободного гемоглобина).

В отличие от пароксизмальной холодовой гемоглинурии гемолитический криз и вазомоторные нарушения при холодовой гемагглютининовой болезни возникают только от переохлаждения тела и гемоглинурия, начавшаяся в условиях холода, прекращается с переходом больного в теплое помещение.

Симптомокомплекс, свойственный холодовой гемагглютининовой болезни, может возникнуть на фоне различных острых инфекций и некоторых форм гемобластозов. При идиопатических формах заболевания полного выздоровления не наблюдается, при симптоматических- прогноз зависит от тяжести основного процесса.

Пароксизмальная холодовая гемоглинурия - редкая форма гемолитических анемий. Болеют чаще дети. После пребывания на холоде могут появиться общее недомогание, головная боль, ломота в теле, озноб, повышение температуры, тошнота, рвота. Моча приобретает черную окраску. Иногда появляется желтушность, увеличение селезенки, вазомоторные нарушения. На фоне гемолитического криза обнаруживают

анемию, ретикулоцитоз, повышение содержания свободной фракции билирубина, гемосидеринурию и протеинурию.

Диагноз пароксизмальной холодовой гемоглобинурии устанавливают на основании обнаруженных двухфазных гемолизинов по методу Доната-Ландштейнера. Для нее не характерна аутоагглютинация эритроцитов, постоянно наблюдающаяся при холодовой геммагглютинационной болезни.

Гемолитическая анемия, обусловленная эритроопсонинами. Общеизвестно существование аутоопсонин к клеткам крови. При приобретенной идиопатической гемолитической анемии, циррозе печени, гипопластической анемии с гемолитическим компонентом и лейкозах обнаружен феномен аутоэритрофагоцитоза.

Течение заболевания хроническое. Периоды ремиссии, сменяются гемолитическим кризом, характеризующимся иктеричностью видимых слизистых оболочек, потемнением мочи, анемией, ретикулоцитозом и повышением непрямой фракции билирубина, иногда увеличением селезенки и печени.

При идиопатических и симптоматических гемолитических анемиях выявление аутоэритрофагоцитоза при отсутствии данных, указывающих на наличие других форм аутоиммунных гемолитических анемий, дает основание отнести их к гемолитической анемии, обусловленной эритроопсонинами.

Иммунногемолитические анемии, обусловленные применением лекарств.

Некоторые медикаменты (хинин, допегит, сульфаниламиды, тетрациклин, цеполин и др.) образуют комплексы со специфическими гетероантителами, оседают на эритроциты и присоединяют комплемент, что нарушает мембрану эритроцитов и вызывает гемолиз. Характерно острое начало с признаками внутрисосудистого гемолиза (гемоглобинурия, ретикулоцитоз, повышение содержания свободной фракции билирубина, усиление эритропоэза). На фоне гемолитического криза может развиваться острая почечная недостаточность.

Гемолитические анемии, развивающиеся при назначении больших доз пенициллина (15 000 и более ЕД в сутки) характеризуются внутриклеточным гипергемолизом. При этом наблюдается положительная прямая проба Кумбса.

При длительном применении метилдофы гемолитический синдром имеет черты идиопатической формы АИГА.

Гемолитико - уремический синдром (болезнь Мошковица, синдром Гассера) может осложнять течение аутоиммунных гемолитических анемий. Заболевание аутоиммунной природы, характеризуется гемолитической анемией (резко выраженной), тромбоцитопенией, поражением почек. Отмечаются диссеминированное поражение сосудов и капилляров с вовлечением практически всех органов и систем, выраженные изменения со стороны коагулограммы, характерные для ДВС-синдрома.

В остром периоде заболевания наблюдается тромбоцитопенический геморрагический синдром вплоть до кровоизлияний в жизненно важные органы. Поражение почек сопровождается развитием острой почечной недостаточности и уремии.

Верификация диагноза. Диагностика приобретенных АИГА основывается на наличии анемии, увеличении эритробластического ростка в костном мозге за счет незрелых форм эритро- и нормобластов, лимонно-желтом оттенке кожных покровов, тромбозах, нередко увеличении селезенки и печени. Серологические исследования позволяют определить вариант заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Основа лечения - предотвращение избыточной потери железа и обеспечение достаточного поступления железа с пищей. Всем больным ЖДА показана патогенетическая терапия препаратами железа. Следует подчеркнуть ошибочность мнения о возможности коррекции дефицита железа с помощью пищевых продуктов с высоким содержанием железа, что является одним из мифов в представлениях о ведении больных ЖДА. Об этом должны быть осведомлены больные, что следует считать важным образовательным компонентом ведения данной категории пациентов. Разумеется, пища должна быть богата продуктами, содержащими железо. Однако следует иметь в виду неодинаковую степень всасываемости железа из различных продуктов. Так, например, железо, содержащееся в мясе в виде гема, всасывается на 40-50%, в то время как из растительных продуктов, овощей, фруктов всасывается всего 3-5% содержащегося в них железа. Поэтому средством выбора для коррекции дефицита железа и уровня гемоглобина у больных ЖДА являются лекарственные препараты железа.

Всасывание железа в ЖКТ регулируется двумя механизмами.

1. Физиологический механизм — быстро насыщаемый ферритиновый активный транспорт, обеспечивающий поступление небольшого количества железа, содержащегося в пище (до 3-4 мг/сут). Двухвалентный ион железа всасывается значительно лучше трехвалентного. Физиологическое всасывание железа происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки. Содержащийся в слизистой оболочке ЖКТ белок апоферритин связывает часть абсорбированного железа с образованием с ним комплекса - ферритина. После прохождения кишечного барьера в сыворотке крови двухвалентное железо окисляется ферроксидазой I до трехвалентного состояния и связывается с трансферрином, поступает к различным тканям, где вновь высвобождается. В тканевых депо железо также находится в связанном состоянии (в виде ферритина или гемосидерина).

2. Пассивная абсорбция за счет простой диффузии по градиенту концентрации наблюдается при приеме железа в дозах, существенно превышающих его содержание в обычной пище. Она происходит на протяжении всего кишечника, однако интенсивность всасывания уменьшается по направлению к толстой кишке. Соляная кислота увеличивает всасывание молекулярного железа (переводит в ионизированную форму), существенно не влияет на абсорбцию лекарственного Fe^{2+} . Трехвалентное железо под влиянием восстановителей, (аминокислот, пептидов, фруктозы, аскорбиновой, янтарной кислот) переходит в двухвалентное.

При выборе лекарственного препарата железа (ПЖ) следует ориентироваться на содержание в нем двухвалентного железа, которое только и всасывается в кишечнике. Входящие в состав многих лекарственных форм ПЖ аскорбиновая кислота, цистеин, фруктоза усиливают всасывание железа.

Назначение препаратов железа в высоких дозах (300 мг в сутки) не приводит к увеличению всасывания ионов железа, однако вызывает значительное увеличение числа побочных эффектов. Следовательно, минимально эффективная суточная доза Fe²⁺ для взрослого 100 мг Fe²⁺, а максимальная 300-400 мг Fe²⁺. В этом диапазоне суточных доз выбор режима дозирования определяет только индивидуальная переносимость. Суточную дозу делят на 3-4 приема с интервалом между ними не менее 4 ч, а при разовой дозе 50 мг — не менее 6-8 ч. при невысокой переносимости препаратов железа большие суточные дозы делят на 6-8 приемов. Иногда более частые приемы меньших доз могут улучшить переносимость препаратов железа. Их назначают за 1 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды.

Общая продолжительность лечения ПЖ для приема внутрь составляет не менее 2-3 месяцев, а нередко и до 4-6 мес. После достижения содержания гемоглобина 120 г/л прием ПЖ продолжают еще не менее 1,5-2 мес. После нормализации содержания гемоглобина, особенно при плохой переносимости ПЖ, дозу можно снизить до профилактической (30-60 мг Fe + в сутки). При продолжающихся потерях железа профилактический прием проводят в течение 6 мес. и более после нормализации содержания гемоглобина.

Применение парентеральных препаратов железа рекомендуется только при содержании гемоглобина <80 г/л. Показания к парентеральному введению препаратов железа:

- ❖ развитие побочных эффектов при назначении препаратов per os;
- ❖ прогнозируемая неэффективность оральных форм препаратов вследствие нарушения абсорбции в кишечнике;
- ❖ противопоказания к назначению оральных препаратов железа.

Современные препараты железа для приема внутрь должны отвечать следующим требованиям:

- ❖ эффективность - высокая терапевтическая биодоступность;
- ❖ безопасность - минимальный риск интоксикации при случайных передозировках;
- ❖ хорошая переносимость желудочно-кишечным трактом;
- ❖ комплаентность - регулярность приема назначаемого препарата или минимальный отказ от продолжения ферротерапии;
- ❖ нет взаимодействия с компонентами пищи и другими медикаментами;
- ❖ не вызывает оксидативный стресс - перекисное окисление липидов;
- ❖ нет риска окрашивания эмали зубов;
- ❖ разнообразие форм для разных возрастных групп;
- ❖ хорошие органолептические свойства.

Побочные эффекты. При приеме энтеральных ПЖ могут возникнуть диспептические расстройства (анорексия, металлический вкус во рту, боль, тошнота, рвота или понос; чаще - запор), потемнение зубов.

1. При внутримышечном введении — образование болезненных инфильтратов, кожа в месте укола может стать коричневой; при внутривенной инъекции - тромбофлебит.

2. При парентеральном назначении препаратов железа у больных со сниженным уровнем трансферрина возникает отравление из-за увеличения уровня свободного железа в крови, которое является капиллярным ядом. У больного наблюдается покраснение кожи лица, шеи, снижение АД, тахикардия. Нарушение кровотока в кишечнике и других тканях приводит к высвобождению из них ферритина - мощного гипотензивного вещества, подавляющего реакцию сосудов на норадреналин и ангиотензин. В итоге возникают шок, судороги, гипоксия и ацидоз, которому способствует и угнетающее влияние железа на цикл трикарбоновых кислот. Железо катализирует пероксидацию липидов в митохондриях, содержащих высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот, приводя тем самым к повреждению мембран митохондрий и к нарушению цикла Кребса и транспорта электронов. Повышение проницаемости сосудов приводит к выходу жидкой части плазмы в ткани и к диapedезу эритроцитов не только в просвет желудка и кишечника (кровавые рвота и понос), но и в ткани мозга (инсульт) и т.д.

3. Аллергические реакции (лихорадка, сыпь, артралгии, лимфоаденопатии, редко — анафилактический шок). В больших дозах железо вызывает преципитацию белка, превращая его в аутоантиген.

4. Хроническая перегрузка железом приводит к гемосидерозу и гемохроматозу.

При незначительно передозировке препаратов железа необходимо сразу назначить диету, обогащенную молочными продуктами.

Специфическая терапия при тяжелых отравлениях заключается в применении дефероксамина (десферал). При остром отравлении для связывания невсосавшегося железа в ЖКТ дефероксамин назначают перорально по 5-10 г (10-20 ампул), предварительно растворенных в воде. Для связывания всосавшегося железа дефероксамин вводят по 12-2 г каждые 3-12 ч в/м. при развитии шока препарат вводят в дозе 1 г в виде внутривенной инфузии. Дополнительно проводят симптоматическую терапию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Гипохромная анемия при нормальном или избыточном содержании железа в организме, нарушение утилизации уже находящегося в организме железа при нормальной или повышенной концентрации ее в плазме крови. Парентеральное применение ПЖ, кроме того, противопоказано при тяжелой коронарной недостаточности, артериальной гипертензии, аллергических заболеваниях кожи, легких; остром гломерулонефрите, активном пиелонефрите и гепатите.

Препараты железа можно разделить на монокомпонентные (содержат только соль железа) и комбинированные (в их состав входят соль железа и аскорбиновая или фолиевая кислота) (табл.1).

Таблица 1

Монокомпонентные препараты

Препарат	Составные компоненты	Форма выпуска	Содержание двухвалентного
----------	----------------------	---------------	---------------------------

			железа, мг
Гемофер	Железа хлорид	Раствор для приёма внутри	157 мг в 1 мл
Гемоферпролонгатум	Железа сульфат	Драже	105 мг в 1 драже
Ферро-градумет	Железа сульфат	Таблетки с пленочным плёночным покрытием в пластической матрице-градумете	105 мг в 1 табл.
Ферронат	Фумаровая кислота	Суспензия	10 мг в 1 мл.
Ферлатум	Протеин сукцинат	Суспензия	2,6 мг в 1 мл
Хеферол	Железа фумарат	Капсулы	100 мг в 1 капе.
Феррум-Лек	Гидроксид- полимальтозный комплекс	Сироп, жевательные Таблетки	Сироп: 50 мг в 5 мл, таблетки: 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	Гидроксид- полимальтозный комплекс трёхвалентного железа	Раствор для приёма внутри в одноразовых контейнерах (ОРК), жевательные таблетки, сироп, капли	капли: 50 мг Fe (III)/мл сироп: 10 мг Fe (III)/мл. ОРК 100 мг Fe (III) в одном контейнере. таблетки: 100 мг Fe (III) в од- ной таблетке.

Комбинированные препараты

Препарат	Составные компоненты	Форма выпуска	Содержание двухвалентного железа, мг
Ферроплекс	Железа сульфат и аскорбиновая кислота	Драже	50 мг в 1 драже
Сорбифер- дурулес	Железа сульфат и аскорбиновая кислота	Драже	100 мг в 1 драже
Тардиферон	Железа сульфат, мукопротеоза, аскорбиновая кислота	Таблетки-ретард	80 мг в 1 табл.
Тардиферонфол	Железа сульфат, му- копротеоза, фолиевая кислота	Таблетки-ретард	80 мг в 1 табл.
Гинко- тардиферон	Мукопротеаза, аскорбиновая кислота	Таблетки	80 мг в 1 табл.
Ферро- фольгамма	Железа сульфат, фолиевая кислота, цианкобаламин	Капсулы	37 мг в 1 капсуле
Апоферроглю- конат	Фолиевая кислота, цианкобаламин	Таблетки	33 мг в 1 табл.
Фефол	Железа сульфат, фо- лиевая кислота	Капсулы	47 мг в 1 капсуле

Активферрин	Железа-2-сульфат, D, L-серин	Капсулы, сироп, капли	В 1 капсуле - 113,8 мг; в 1 мл сиропа и в 1 мл раствора - 34,2 мг
Фенюльс	Железа сульфат, аскорбиновая кислота, рибофлавин, тиамин-мононитрат, никотинамид, пиридоксина гидрохлорид, пантотеновая кислота	Капсулы с микродиализными гранулами	45 мг в 1 капсуле
Мальтофер-Фол	Фолиевая кислота	Жевательные таблетки	100 мг в 1 табл.
Иррадиан	Железо двухвалентное, цианкобаламин, аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, L-цистеин, D-фруктоза, D-L-N-ацетилгомоцистеин	Драже	100 мг в 1 драже
Ви-фер	Железа фумарат, цианкобаламин, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота, тиамина моногидрат, рибофлавин, никотинамид, пиридоксина гидрохлорид, пантотенат кальция.	Капсулы	53,3 мг в 1 капсуле
Ировит	Железа фумарат, цианкобаламин, фолиевая кислота, L-лизин, аскорбиновая кислота	Капсулы	100 мг в 1 капсуле
Ферретаб-композитум	Железа фумарат, фолиевая кислота	Капсулы	50 мг в 1 капсуле
Ферроград	Аскорбиновая кислота	Таблетки	105 мг в 1 табл.
Тотема	Марганец, медь, сахароза, цитрат и бензоат натрия	Раствор	10 мг в 1 мл

Препараты для парентерального введения

Препарат	Состав	Путь введения	Объем 1 ампулы, мл	Количество железа в 1 ампуле, мг
Феррум ЛЕК	Полиизомальтоза	В/м	2	100
Феррум ЛЕК	Натрий-сахаратный комплекс	В/в	5	100
Ектофер	Сорбитовый	В/м	2	100

	цитратный комплекс			
Венофер	Сахарат железа	В/в	5	100

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

При лечении первого этапа железодефицитной анемии определение в крови количества эритроцитов и ретикулоцитов, содержания гемоглобина, цветного показателя проводят 1-2 раза в неделю. Эффективность оценивают как удовлетворительную, если среднее увеличение содержания гемоглобина составляет 1-2 г/л в сутки, а эритроцитов - $0,04 \times 10^{12}/л$ в сутки. Критерием излеченности на первом этапе считают достижение концентрации гемоглобина - 115-120 г/л.

При лечении латентного этапа железодефицитной анемии дополнительно контролируют концентрацию железа в сыворотке крови: о ликвидации этапа свидетельствует нормализация содержания сывороточного железа и достижение индивидуальной нормы эритроцитов и гемоглобина.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

ЖДА у девушек-подростков является чаще всего следствием недостаточных запасов железа в результате дефицита железа у матери во время беременности. При этом имеющийся у них относительный дефицит железа в период интенсивного роста и с появлением менструальных кровопотерь может приводить к развитию клинико-гематологических признаков ЖДА. Таким больным показана терапия ПЖ для приема внутрь. Целесообразно использование препаратов, содержащих различные витамины (фенюльс, иррадиан и др.), так как в период интенсивного роста повышается потребность в витаминах группы А, В, С. После восстановления показателей гемоглобина до нормальных значений следует рекомендовать повторные курсы лечения, особенно если устанавливаются обильные месячные или имеются другие незначительные кровопотери (носовые, десневые).

ЖДА у беременных является самым частым патогенетическим вариантом анемий, возникающих во время беременности. Чаще всего ЖДА диагностируется во II - III триместре и требует коррекции лекарственными ПЖ. Целесообразно назначать препараты, содержащие аскорбиновую кислоту (ферроплекс, сорбифер дурулес, активферин и др.). Содержание аскорбиновой кислоты должно превышать в 2 - 5 раз количество железа в препарате. С учетом этого оптимальными препаратами могут быть ферроплекс и сорбифер дурулес. Суточные дозы двухвалентного железа у беременных с нетяжелыми формами ЖДА могут не превышать 50 мг, так как при более высоких дозах вероятно возникновение различных диспептических расстройств, к которым и без того склонны беременные. Комбинации ПЖ с витамином В12 и фолиевой кислотой, а также ПЖ, содержащих фолиевую кислоту (фефол, ирровит, мальтоферфол), не оправданы, так как фолиеводефицитная анемия у беременных возникает редко и имеет специфические клинико-лабораторные признаки.

Парентеральный путь введения ПЖ у большинства беременных без специальных показаний следует считать нецелесообразным. Лечение ПЖ при верификации ЖДА у беременных должно проводиться до конца беременности. Это имеет принципиально важное значение не только для коррекции анемии у беременной, но главным образом для профилактики дефицита железа у плода.

По рекомендации ВОЗ все беременные на протяжении II - III триместров беременности и в первые 6 мес лактации должны получать ПЖ.

ЖДА у женщин, страдающих меноррагиями. Независимо от причины меноррагий (миома, эндометриоз, дисфункция яичников, тромбоцитопатии и др.) и необходимости воздействия на соответствующий фактор, необходима длительная терапия ПЖ для приема внутрь. Доза, режим дозирования и конкретный ПЖ подбираются индивидуально с учетом содержания железа в препарате, его переносимости и т.д. При выраженной анемии с клиническими признаками гипосидероза целесообразно назначение препаратов с высоким содержанием двухвалентного железа, что позволяет, с одной стороны, осуществлять адекватную компенсацию дефицита железа, а с другой - облегчает и делает более удобным прием ПЖ (1-2 раза в сутки). После нормализации уровня гемоглобина необходимо проводить поддерживающую терапию ПЖ в течение 5-7 дней после окончания менструации. При удовлетворительном состоянии и стабильных показателях гемоглобина возможны перерывы в лечении, которые, однако, не должны быть длительными, так как продолжающиеся у женщин меноррагии быстро истощают запасы железа с риском рецидива ЖДА.

ЖДА у больных с нарушением всасывания (энтериты, резекция тонкого кишечника, синдром "слепой петли") требует назначения ПЖ для парентерального введения наряду с лечением основного заболевания. Назначают ПЖ для внутримышечного или для внутривенного введения.

ЖДА у лиц пожилого и старческого возраста может иметь полиэтиологический характер. Так, причинами развития ЖДА у данного возрастного контингента могут быть хронические кровопотери на фоне опухолевого процесса в желудке, толстом кишечнике (трудно выявляемая локализация опухоли у стариков), нарушение всасывания, алиментарная недостаточность железа и белка. Возможны случаи сочетания ЖДА и В12-дефицитной анемии. Кроме того, признаки ЖДА могут появляться у больных В12-дефицитной анемией (наиболее частый анемический синдром в позднем возрасте) на фоне лечения витамином В12. Возникающая при этом активация нормобластического кроветворения требует повышенного расхода железа, запасы которого у стариков по различным причинам могут быть ограничены.

Если по объективным причинам не представляется возможным верифицировать ЖДА у стариков (тяжесть состояния, декомпенсация сопутствующей патологии, отказ от обследования и т.д.), то правомочно назначение пробного лечения ПЖ внутрь (при отсутствии признаков нарушения всасывания) желательно с высоким содержанием железа (хеферол, сорбифер дурулес). Ориентиром для правильности выбранной тактики и дальнейшего продолжения лечения ПЖ может быть повышение количества ретикулоцитов по сравнению с исходным через 7-10 дней после начала лечения. Наряду с ПЖ больным с сопутствующей ИБС рекомендуется назначение антиоксидантов (аскорбиновая кислота, токоферол). В случаях неэффективности лечения ПЖ в течение 3-4 нед. или продолжающегося снижения уровня гемоглобина следует в первую очередь исключить скрытую кровопотерю, чаще всего из желудочно-кишечного тракта, а при

наличии соответствующей симптоматики (лихорадка, интоксикация) у больных с анемией - активный инфекционно-воспалительный процесс (туберкулез, нагноительные заболевания).

В12 -ДЕФИЦИТНАЯ И ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

К лечению В12 -дефицитной анемии витамином В12 можно приступать только после установления и верификации диагноза с помощью миелограммы (рис.3). Даже 1-2 инъекции витамина В12, не устраняя синдром анемии, могут трансформировать мегалобластическое кроветворение в нормобластическое и сделать стерильную пункцию неинформативной.

При мегалобластической анемии больные хорошо адаптированы к низким концентрациям гемоглобина (40-60 г/л), следует избегать переливаний эритроцитарной массы. Гемотрансфузию проводят только по жизненным показаниям в условиях стационара:

- кома при В12 дефицитной анемии;
- падение уровня гемоглобина до катастрофически низких величин (50-40 г/л и ниже);

- развитие анемической энцефалопатии, сердечной недостаточности.

Заместительную терапию витамином В12 назначают с внутримышечных инъекций цианкобаламина или гидроксикобаламина. Цианкобаламин назначают по 400-500 мкг внутримышечно 1 раз в день, гидроксикобаламин по 1 мг/сут через день. Длительность терапии составляет 4-6 недель. Через 3-5 дней от начала лечения витамином В12 в крови содержание ретикулоцитов резко увеличивается - ретикулоцитарный криз. Состав крови нормализуется через 1,5-2 месяца.

После курса лечения назначается курс закрепляющей терапии: цианкобаламин вводят 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, а затем постоянно 2 раза в месяц по 400-500 мкг. Гидроксикобаламин вводят в течение 3 месяцев 1 раз в неделю, а затем постоянно 1 раз в месяц по 500 мкг.

При фуникулярном миелозе доза витамина составляет 1000 мкг/сут в течение месяца в сочетании с коферментом витамина В12 кобамамидом (500 мкг 1 раз в день в/м), который участвует в обмене жирных кислот и улучшает функциональное состояние спинного мозга и нервных волокон. Эта доза витамина В12 вводится до исчезновения клиники миелоза.

Критериями эффективного лечения являются:

- ❖ субъективное улучшение в первые же дни лечения;
- ❖ ретикулоцитоз;
- ❖ прирост гемоглобина и количества эритроцитов, начиная со 2-й недели лечения;
- ❖ нормализация показателей красной крови, числа лейкоцитов и тромбоцитов через 3-4 недели лечения.

Если назначение препарата витамина В12 не нормализует концентрацию гемоглобина, причина анемии может крыться в сопутствующем дефиците железа. В этом случае полезно исследование пунктата костного мозга. При необходимости назначают терапию препаратами железа.

Дефицит фолиевой кислоты, как правило, обусловлен ее нехваткой в рационе, поэтому больному следует дать рекомендации по диете. Обычно достаточна пероральная терапия (1 мг/сут), даже при нарушении всасывания в кишечнике, при котором дозу фолиевой кислоты следует увеличить до 5-10 мг/сут.

АПЛАСТИЧЕСКИЙ АНЕМИИ

Клинические рекомендации ведения больных апластической анемией:

1. Устранение выявленной причины (отмена лекарственного препарата, удаление тимомы, лечение вирусных инфекций и т.д.).

2. HLA-типирование родных братьев и сестер больных с целью подбора донора костного мозга.

В настоящее время трансплантация костного мозга является основным методом лечения апластической анемии при отсутствии эффекта от других методов лечения. Пятилетняя выживаемость молодых больных составляет 60-70%. Больным, зависимым от гемотрансфузий, трансплантация костного мозга показана абсолютно. Перед трансплантацией проводится химиотерапия и облучение. Используют циклофосфан в дозе 50 мг/кг в день в течение трех дней в сочетании с тотальным облучением тела. С целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина» назначают циклоспорин, преднизолон, азатиоприн, антилимфоцитарный глобулин. В последнее время применяется иммуноглобулин, вводимый внутривенно по 500 мг/кг еженедельно в течение 3 месяцев, а затем по 500 мг/кг каждые 3 недели в течение 9 месяцев.

3. Трансфузии тромбоцитов при количестве тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или при менее глубокой тромбоцитопении, но выраженном геморрагическом синдроме.

4. Трансфузии тромбоцитов от HLA-совместимых доноров при профузных кровотечениях.

5. Трансфузии эритроцитов при снижении НЬ ниже 70 г/л или при менее глубокой анемии у пожилых и стариков. Трансфузии компонентов крови от родственников - потенциальных доноров костного мозга нецелесообразны.

6. Применение антиtimoцитарного глобулина, циклоспорина, глюкокортикоидов.

Тимоглобулин подавляет образование антител против клеток крови. Вводится по 20 мг/кг/сут в день на протяжении 5 дней в/в капельно в условиях стерильного бокса.

Циклоспорин А (сандиммун) обладает иммунодепрессантным эффектом, селективно ингибирует транскрипцию гена интерлейкина-2 в Т-лимфоцитах, нарушает дифференцировку и пролиферацию Т-клеток, участвующих в отторжении трансплантата, подавляет продукцию -интерферона и -фактора некроза опухолей. Применяется в начальной дозе 5 мг/кг/сут внутрь или 3 мг/кг в/в. Далее дозу подбирают исходя из концентрации циклоспорина в крови, определяемой ежедневно, которую следует поддерживать в интервале 150-300 нг/мл.

Эффективность антиtimoцитарного глобулина (тимоглобулина) и циклоспорина оценивается через 3-6 месяцев.

Назначение глюкокортикоидов в качестве монотерапии нецелесообразно. Однако в комбинированной терапии их применяют в связи со способностью стимулировать эритроцитарный, нейтрофильный и мегакариоцитарный ростки кроветворения. Суточная

доза преднизолона составляет 2 мг/кг/сут в/в с 1-го по 14-й день, по 1 мг/кг/сут с 15-го по 21-й день лечения.

7. При неэффективности тимоглобулина или циклоспорина назначают колониестимулирующие факторы (КСФ) или миелоидные факторы роста. Это гликопротеиды, стимулирующие пролиферацию и дифференциацию клеток предшественников гемопоэза различных типов. Препараты гранулоцитарного КСФ филграстим, ленограстим, нартограстим преимущественно стимулируют образование нейтрофилов; препараты гранулоцитарно-макрофагального КСФ молграмостим, сарграмостим, лейкомакс стимулируют продукцию эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов. Препарат выбора - молграмостим; начальная доза 5 мкг/кг/сут п/к до увеличения количества гранулоцитов более 1-109/л. При отсутствии эффекта в течение 14 дней дозу удваивают.

Эффективность рекомбинантных препаратов ростковых факторов не доказана.

8. Применение андрогенов эффективно при некоторых вариантах анемии Фанкони, хотя случаи успешного лечения крайне редки. При отсутствии эффекта в течение 4-6 мес. препарат отменяют.

9. При отсутствии эффекта от специфического консервативного лечения показана спленэктомия, положительный эффект от которой наблюдается у 84% больных и обусловлен уменьшением продукции антител против кроветворных клеток, а также уменьшением их секвестрации.

10. Обеспечение условий, предупреждающих инфекционные осложнения: изоляция больного, туалет слизистых оболочек, деконтаминация кишечника, антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты при местных грибковых поражениях (стоматиты).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Полная гематологическая ремиссия: НЬ ПО г/л и более, тромбоциты более 100-109/л, гранулоциты более 1,5-109/л.

Частичная гематологическая ремиссия: НЬ 90-110 г/л, тромбоциты 30-100-109/л, гранулоциты 0,5-1,5-109/л.

Минимальный гематологический ответ: НЬ 80-90 г/л, тромбоциты 10-20-10 /л при отсутствии необходимости в трансфузиях или сокращении частоты переливаний препаратов крови в 2 раза.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

АУТОИМУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Глюкокортикоиды подавляют образование антител к эритроцитам и тем самым уменьшают гемолиз.

При острых формах аутоимунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами назначают преднизолон в суточной дозе 60-80 мг. Суточная доза распределяется на 3 приема в соотношении 3:2:1. по мере уменьшения проявления гемолитического криза доза препарата 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 еще в меньших дозах и с большими интервалами, после чего отменяют.

При хронической аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинами 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)

При аутоиммунной гемолитической анемии с полными Холодовыми агглютинами преднизолон применяется в дозе 25 мг/сут при выраженном обострении заболевания и гемолитическом кризе.

При неэффективности глюкокортикоидной терапии рекомендуется спленэктомия.

При неэффективности спленэктомии или наличии к ней противопоказаний назначают циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, а при отсутствии эффекта - циклофосфамид (в дозе 400 мг через день), азатиоприн (в суточной дозе 100-150 мг), винкристин (по 2 мг 1 раз в нед.). Лечение проводится до уменьшения гемолиза, чаще всего в сочетании с преднизолоном, затем больной переводится на прием поддерживающей дозы (1/2 первоначальной) в течение 2-3 месяцев.

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 производится переливание эритроцитарной массы. Переливаются отмытые эритроциты, подобранные с помощью непрямой пробы Кумбса.

При развитии ДВС-синдрома, а также при отсутствии эффекта от глюкокортикоидной и иммунодепрессантной терапии применяется плазмаферез.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ МИКРОСФЕРОЦИТАРНАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Наиболее эффективным методом лечения является спленэктомия, приводящая к клиническому выздоровлению. Для купирования апластического криза используется Ig человека для внутривенного введения в дозе 1-2 г белка в сутки в течение 5 дней. Заместительную терапию эритроцитарной массой проводят только по жизненным показаниям - при крайне тяжелой степени анемии, в период тяжелых гемолитических кризов, а также при выраженной анемии и отказе от спленэктомии.

ТАЛАССЕМИИ

Основным методом лечения являются трансфузии больному отмытых или размороженных эритроцитов уже с детского возраста. С целью профилактики гемоsiderоза, возникающего как осложнение длительной трансфузионной терапии, для выведения избытка железа применяется десферал по 500 мг/сут. Применение десферала сочетают с приемом витамина С с целью увеличения экскреции железа. Аскорбиновую кислоту назначают в дозе 100 мг внутрь через 30 мин после начала введения десферала. Также рекомендуется применение фолиевой кислоты по 1 мг/сут и витамина Е, 200 МЕ/сут.

СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

1. Предупреждение дегидратации и гипоксии.
2. Антибиотики при развитии инфекционных осложнений.
3. Переливание эритроцитарной массы при тяжелой анемии.
4. Назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию (курантил, трентал, ацетилсалициловая кислота).
5. При развитии тромбозов вводят гепарин в дозе 1000 ЕД/ч в/в капельно круглосуточно.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

1. Переливание эритроцитарной массы при тяжелом общем состоянии больного и низком уровне гемоглобина.
2. Применение анаболических стероидов , обладающих антикомплементарным действием (неробол по 0,005 г 4 раза в день под контролем функционального состояния печени).
3. Применение антиоксидантов (препараты витамина Е - эревит 3-4 мл в сутки в/м, токоферола ацетат в капсулах по 2 капе, в день)
4. При развитии тромбозов вводят гепарин в дозе 5000 ЕД 2-3 раза в день п/к в течение 2 недель с постепенным снижением дозы.