

# Анемии. Клиника. Диагностика. Лечение.



# Анемия

Снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина в организме из-за

- ❑ кровопотери,
- ❑ нарушения продукции клеток эритропоэза,
- ❑ повышенного разрушения эритроцитов или
- ❑ их сочетания.

# Эритрон

Стволовая клетка

Клетка – предшественница миелопоэза

Клетка - предшественница эритропоэза

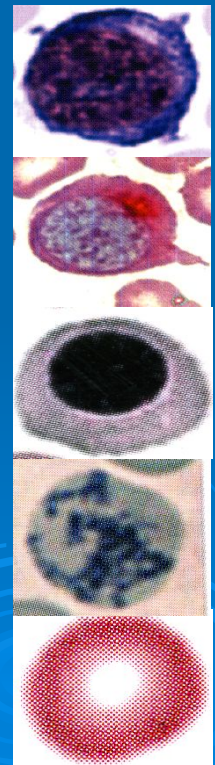
Проэритробласт

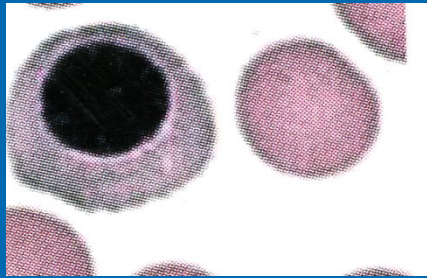
Эритробласт

Нормобласт

Ретикулоциты

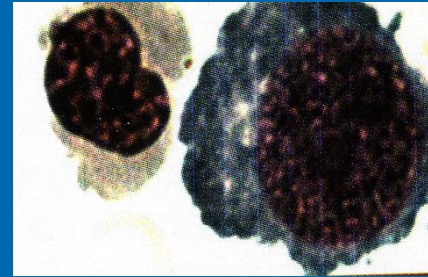
Эритроциты



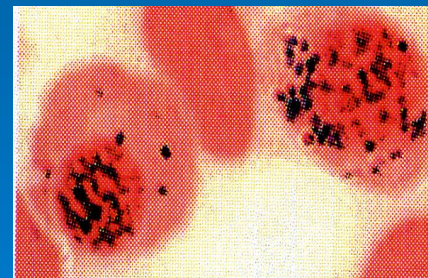


## нормобласт

Появляется в периферической крови при миелофиброзе, метастазах рака, миелодиспластическом синдроме, гемолизе



## мегалобласт



## сидеробласт

# Анемия

Есть

Нет

Снижение  
абсолютного числа  
эритроцитов

Гемодиллюция

# Гемодилюция

□ Снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови на фоне увеличенного объема циркулирующей плазмы и нормального количества циркулирующих эритроцитов:

- Неадекватная инфузионная терапия -  
Задержка жидкости в сосудистом русле (например, у беременных, во второй период острой кровопотери)

# Повышенная потеря

- Острая постгеморрагическая анемия.  
Ранний период (1-2 сутки)- генерализованный спазм сосудов, компенсаторное поступление в циркуляцию депонированной крови  
Второй период (2-3 сутки)-поступление в кровоток большого количества тканевой жидкости.  
Развивается нормохромная нормоцитарная анемия.
- Третий период (5-6 сутки)- повышенная пролиферация клеток эритрона. Появление ретикулоцитов в периферической крови.
- Полная нормализация лабораторных данных- через 2-3 недели.

# Недостаточное образование

- Железодефицитная анемия
- Сидероахрестическая анемия
- Нарушение реутилизации железа
- Дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты
- Апластическая анемия
- Сидеробластная анемия (МДС)
- Метапластические анемии: при лейкозах, метастазах рака в костный мозг
- Гипопролиферативные анемии (заболевания почек, анемия хронических заболеваний)
- Дизэритропоэтическая анемия



# Повышенное разрушение- гемолиз

- Наследственные:
  - Мембранопатии
  - Гемоглобинопатии
  - Ферментопатии
- Приобретенные:
  - Аутоиммунные
  - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
  - Травматические
  - Отравления гемолитическими ядами и бактериальными токсинами

# Диагностические критерии

Лабораторный показатель		Гемоглобин г/л	Эритроциты $\times 10^{12}/л$	Ht %
Норма	м	$130 \pm 2$	$5,0 \pm 0,8$	$47 \pm 5$
	ж	$120 \pm 2$	$4,8 \pm 0,6$	$42 \pm 5$
Диагностические критерии анемии	м	менее 130	менее 4,5	менее 42
	ж	менее 120	менее 4,0	менее 37

# Индексы эритроцитов

## Средний корпускулярный объем эритроцита

$$MCV = \frac{\text{гематокрит (\%)} \times 10}{\text{эритроциты} (\times 10^{12}/\text{л})}$$

норма  
80-100 мкм<sup>3</sup>

## Среднее содержание гемоглобина в эритроците

$$MCH = \frac{\text{гемоглобин (г/дл)} \times 10}{\text{эритроциты} (\times 10^{12}/\text{л})}$$

норма  
26-34 п/г

## Средняя концентрация гемоглобина в эритроците

$$MCHC = \frac{\text{гемоглобин (г/дл)} \times 100}{\text{гематокрит (\%)}}$$

норма  
31-37 г/100мл крови

# Морфологическая классификация анемий

На основании оценки размеров эритроцитов (объема, диаметра, площади, толщины клетки), внутриклеточного содержания гемоглобина, построении кривой распределения эритроцитов по их объему все анемии делятся на

- **макроцитарные**

(средний объем эритроцитов  $>100 \text{ мкм}^3$ )

- **нормоцитарные**

(средний объем эритроцитов  $80-100 \text{ мкм}^3$ ),

- **микроцитарные**

(средний объем эритроцитов  $<80 \text{ мкм}^3$ ).

# Гипохромные микроцитарные анемии



# Железодефицитная анемия

Синдром, характеризующийся снижением насыщения гемоглобина железом с последующим уменьшением содержания гемоглобина в эритроците. В результате несоответствия между поступлением и расходом (потреблением, потерей) развивается дефицит железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, итогом чего является угнетение эритропоэза.

# Метаболические функции железа

Железо –

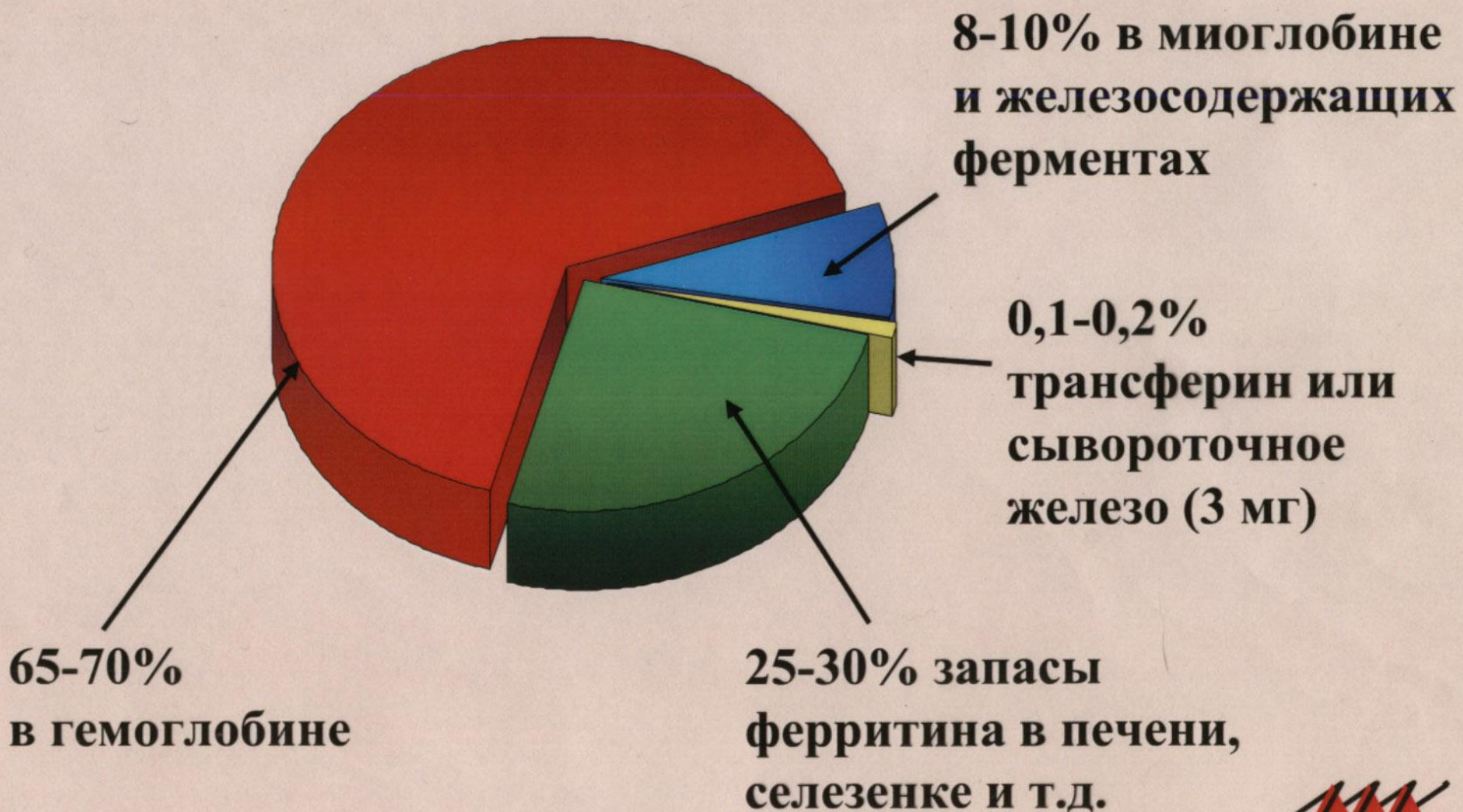
один из важнейших микроэлементов в организме

Функция	Соединение
Окисление/ энергетический обмен	Цитохромы а, b, с Цитохром Р450 Каталаза, пероксидаза
Транспорт кислорода	Гемоглобин Миоглобин
Дыхательная цепь митохондрий	Сукцинатдегидрогеназа
Инактивация свободных кислородных радикалов	Ксантин оксидаза
Синтез ДНК	Рибонуклеотид редуктаза





# **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ**



lek

**Ferrum**



# Распределение железа в организме

поступление железа в организм = выведение железа из организма



# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ТЯЖЕСТИ

- ЖДА (ICMR):
  - легкой степени тяжести – Hb 100- ниж. гран. нормы
  - средней – Hb 70-99 г/л
  - тяжелой – Hb 40-69 г/л
  - очень тяжелая - Hb < 40 г/л

# Гемовое и негемовое железо

Продукты, богатые железом	Тип железа	Всасывание, %
Телятина, говядина	Гемоглобин, миоглобин	22-25
Рыба, печень, почки	Ферритин, гемосидерин	11
Яйца	Ферритин, гемосидерин	3
Соевые бобы	Элементарное	7
Яблоки, гранаты, гречка	Элементарное	< 3
Рис, шпинат	Элементарное	1

# Абсорбция негемового железа

- Варьирует от 2 до 50% в зависимости от:
  - Состояния запасов Fe в организме
  - Растворимости соединений
  - Целостности слизистой кишечника
  - Наличие в пище ингибиторов и промоторов всасывания
- **Ингибиторы:**
  - Полифенолы – злаки (овес), овощи (шпинат), специи и напитки (чай, кофе, какао, вино)
  - Фитат – отруби, пшеница, рис, бобовые (соя, горох)
  - Коровье молоко (Ca<sup>++</sup>, казеин)
- **Промоторы:**
  - Аскорбиновая кислота
  - Мышечный протеин



# **ЛАТЕНТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА**

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ :**

- **Ферритин** меньше 12 мкг/л.
- **Коэффициент насыщения трансферрина** менее 17%.
- **Железо сыворотки** ниже 12 мкмоль/л.
- **ОЖСС** более 69 мкмоль/л.

# Хроническая кровопотеря

□ Из женских половых органов:

**гиперполименоррея !**

- Дисфункциональные маточные кровотечения
- Эндометриоз
- Миома
- Злокачественные новообразования
- Внутриматочные контрацептивы



# Хроническая кровопотеря

## □ Из органов желудочно-кишечного тракта:

- эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки
- рак пищевода, желудка
- эрозивный эзофагит
- варикозное расширение вен пищевода и кардиального отдела желудка
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона
- рак толстого, иногда- тонкого кишечника
- ангиоматозная дисплазия кишечника, болезнь Рандю-Ослера
- дивертикулез, полипоз кишечника
- геморрой, трещины, рак прямой кишки
- глистные инвазии (анкилостомоз)

# Хроническая кровопотеря

- Из мочевыводящих путей:
  - мочекаменная болезнь
  - опухоли, туберкулез, поликистоз
  - болезнь Шейнляйн - Геноха
  - синдром Гудпасчера
  - пароксизмальная ночная гемоглобинурия
  - Ig A-нефропатия(болезнь Бурже)



# Хроническая кровопотеря

- Из органов дыхательной системы:
  - туберкулез
  - бронхоэктатическая болезнь
  - опухоли
  - изолированный легочный гемосидероз
  - синдром Гудпасчера
  - носовые кровотечения

# Нарушение всасывания

- **Патология слизистой тонкой кишки:**
  - энтериты различного происхождения
  - целиакия, спру
  - амилоидоз
  - болезнь Крона
- **Субтотальная гастрэктомия:**
  - быстрое прохождение пищи через 12-перстную кишку
  - ахлоргидрия (НСI способствует переходу 3-х валентного железа в 2-х валентное)
  - неудовлетворительная постгастрэктомическая диета

# Повышенная потребность

- Период быстрого роста:
  - новорожденные
  - препубертатный и пубертатный период
- Беременность (1100 мг)
- Лактация (30 мг ежемесячно)

# Недостаточное поступление с пищей

- При сбалансированном питании в сутки поступает до 20 мг железа, всасывается- 2,5-3 мг.
- У взрослого только 5% железа должно поступать извне, остальные 95% реутилизируются.
- Чаще эта причина встречается у недоношенных детей, при многоплодной беременности, неправильном искусственном вскармливании, у пациентов с нервной анорексией.

# Нарушение транспорта

- Врожденная атрансферринемия
- Появление антител к трансферрину
- Гипопротеинемии различного генеза (нефротический синдром, цирроз печени, синдром мальабсорбции)

# Три стадии развития дефицита железа


- I. Уменьшение количества резервного железа. Используется ферритин из макрофагов. Усиливается синтез трансферрина.
- II. Снижение железа сыворотки с истощением запасов. Снижается доставка железа в костный мозг, развивается микроцитоз, гипохромия. Повышается железо-связывающая способность сыворотки. Повышается синтез эритропоэтина и митотическая активность эритробластов.
- III. Анемия, неэффективный эритропоэз. Дефицит железа в миоглобине и ферментах.

# Диагностика железодефицитной анемии

- 63% больных ЖДА имеют симптомы анемии
- 16% больных ЖДА имеют симптомы заболеваний, лежащих в основе анемии
- 21% больных ЖДА не предъявляют жалоб и диагноз установлен при лабораторном исследовании

# Сидеропенический синдром

## Органы-мишени при сидеропении:

- Кожа, придатки кожи, слизистые
  - Желудочно-кишечный тракт
  - Нервная система
  - Сердечно-сосудистая система
  - Мышечная ткань
- 



# Сидеропенический синдром

- Специфическая бледность кожи с алебастровым оттенком
- Симптом «голубых склер»



# Бледность кожных покровов и слизистых у больных железодефицитной анемией



69 летняя женщина.

Гемоглобин 81 г/л, Эритроциты  $4,13 \times 10^{12}/л$ , ЦП = 0,6  
гематокрит – 26,8%, Средний объем эритроцитов – 65 мкм<sup>3</sup>,  
среднее содержание Hb в эритроците 19,6 пг.

# Сидеропенический синдром

- Ломкость, слоистость ногтей, их поперечная исчерченность, уплощение, тусклость, ложкообразная форма, невозможность отрастить длинные ногти.
- Расслаивание кончиков волос, волосы секутся, невозможно отрастить длинные волосы.

# Железодефицитная анемия



Бледность, тусклость ногтевого ложа у пациента со смуглой кожей



# Железодефицитная анемия. Койлонихии



Вогнутые, истонченные, ломкие

# Сидеропенический синдром

- Сухость, истонченность, легкая травматизация кожи, нарушение целостности эпидермиса (ангулярный стоматит или «заеды» в углах рта.
- Глоссит, сглаженность сосочков, трещины, чувство жжения языка.

# Железодефицитная анемия





# Железодефицитная анемия





# Сидеропенический синдром

- Атрофические изменения слизистой оболочки желудочно - кишечного тракта: сухость слизистой оболочки, затруднения и боли при глотании (сидеропеническая дисфагия или синдром Пламмера-Винсона). Развитие атрофического гастрита и энтерита.

# Синдром сидеропенической дисфагии (синдром Пламмера-Винсона)



Атрофия слизистой  
полости рта, глотки,  
пищевода с дисфагией:  
расстройства глотания,  
чувство жжения в языке,  
спазм пищевода.

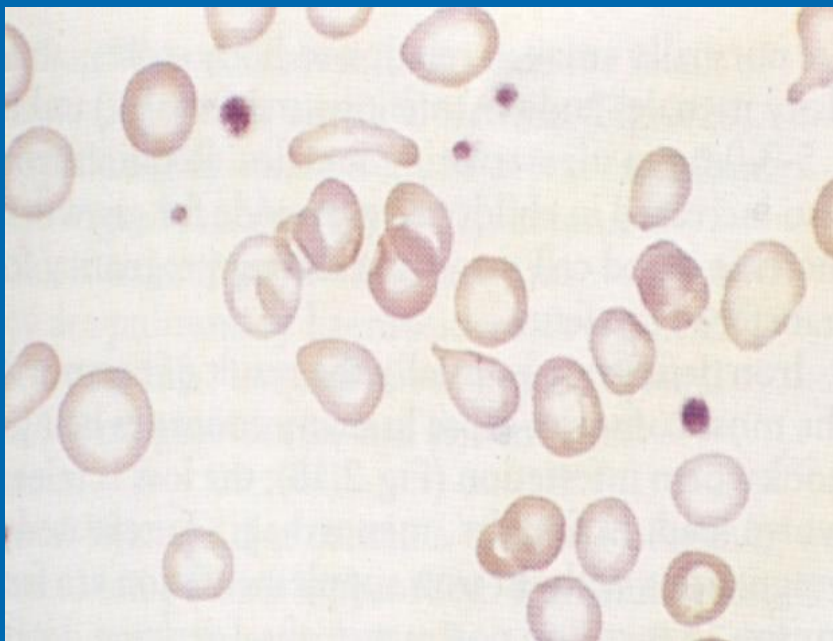
# Сидеропенический синдром

- Извращение вкуса: непреодолимое желание употребить в пищу что-либо необычное и малосъедобное (мел, зубной порошок, уголь, глину, сырые крупы и макаронные изделия, сырое тесто, фарш)
- Пристрастие к острой, соленой, кислой, пряной пище
- Извращение обоняния: пристрастие к неприятным запахам (бензин, керосин, ацетон, лаки, краски, нафталин, гуталин)

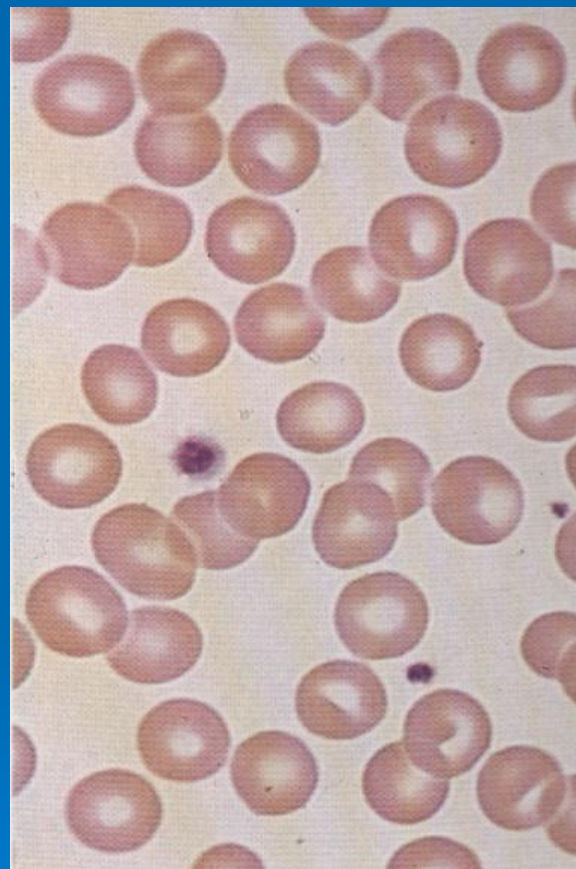
# Сидеропенический синдром

- Невозможность удержать мочу при кашле, смехе, чихании
- Ночное недержание мочи





**Микроцитоз, гипохромия**



**Нормальные  
эритроциты**

# Принципы лечения железодефицитной анемии

- Устранение причины анемии
- Заместительная терапия препаратами железа
  - лечение анемии  
( 4-8 недель)
  - насыщающая терапия  
(3-6 месяцев)
  - поддерживающая терапия

# Необходимая суточная доза железа для лечения ЖДА в зависимости от возраста

- Новорожденные 3 мг/кг
- Дети 1-3 лет 5-8 мг/кг
- Дети 4-16 лет 100-120 мг/сут
- Взрослые 200-300 мг/сут

# Принципы лечения ЖДА

- Невозможно устранить ЖДА без препаратов железа, лишь диетой
- При ЖДА не следует прибегать к трансфузиям эритроцитов без жизненных показаний
- ЖДА следует лечить препаратами Fe, а не витаминами группы В
- ЖДА следует лечить в основном препаратами для приема внутрь
- Достижения нормального уровня Hb не повод останавливать лечение. Для насыщения депо железом длительность терапии должна составить 3-6 мес.



## Парентерально препараты железа могут применяться при следующих клинических ситуациях:

- нарушение всасывания при патологии кишечника (энтериты, резекция тонкой кишки и желудка, синдром мальабсорбции),
- выраженная желудочная и кишечная диспепсия
- проведение гемодиализа
- нарушение глотания

# Принципы лечения ЖДА (2)

- Старт терапии препаратом Fe p.o.
- Через 4 недели общий анализ крови:
  - Повышение уровня Hb не менее чем, на 10 г/л или Ht на 3% от исходного подтверждает диагноз ЖДА, в противном случае пересмотреть диагноз!
- Продолжить терапию еще 2 мес. и повторно оценить эффект (Hb, Ht, MCV, MCH, RDW + биохимия – Fe, ОЖСС, ферритин):
  - Норма → остановить лечение или перевести на поддерживающую терапию (женщины)
  - Не нормализовались → продлить до 6 мес.

# Потребность в железе во время беременности

- дополнительные эритроциты беременной женщины 450 мг;
- на ткани плода, пуповины и плаценты 360 мг;
- потеря крови в родах 200-250 мг;
- обычные потери с потом и через ЖКТ 1 мг в день;
- потери с лактацией 1 мг в день.

**ВСЕГО: более 1000 мг**

# Критерии анемии у беременных женщин

- I и III триместры гемоглобин  $< 110$  г/л
- II триместр гемоглобин  $< 105$  г/л

# Акушерский анамнез и содержание ферритина сыворотки у женщин

(V.G.Unoe,1994)

<u>Акушерский анамнез</u>	<u>Ферритин сыворотки (мкг/л)</u>
<u>Не было беременностей</u>	<b><u>38</u></b>
<u>Одна беременность и более <b>2</b> лет назад</u>	<b><u>28</u></b>
<u>Одна беременность и только <b>1</b> год назад</u>	<b><u>20</u></b>
<u>Две беременности и последняя до <b>12</b> месяцев назад</u>	<b><u>15</u></b>

# Послеродовая анемия. Эпидемиология

- У 30% женщин после родов выявляют гемоглобин менее 100 г/л
- У 10% женщин после родов выявляют гемоглобин менее 80 г/л

# Послеродовая анемия. Причины

- Истощение запасов железа в депо в процессе беременности.
- Потеря крови во время родов.

# Потеря крови после родов

- Физиологические роды: **400-500** мл крови (**200-250** мг железа).
- Кесарево сечение: **900** мл крови (**450** мг железа).
- Многоплодная беременность: **900** мл крови (**450** мг железа).



# Профилактика и лечение ЖДА при беременности

- Цель: Hb 110-120 г/л, Ht 33-36%
- В случае диагностированной ЖДА целесообразно давать Fe р.о на протяжении всего 2 и 3-го триместра беременности
- Рутинная профилактика в развитых странах не проводится, в развивающихся (Индия, Африка) рекомендуется
- Контроль: ретикулоциты 3-7 день
- Гемограмма: через 2-3 нед. значимое повышение Hb

# Патофизиология ЖДА у плода

- Слабая и умеренная анемия не оказывает значимого влияния на плод
  - Активный транспорт Fe через плаценту
  - Уровень Fe и ферритина у плода в 3 раза выше чем у матери
- Тяжелая анемия приводит:
  - Внутриутробной задержке развития и даже гибели плода
  - Недоношенности
  - Аномальной инвазии трофобласта
  - Патологии внутриутробного развития и болезням новорожденных



# Показания к трансфузиям КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

- К трансфузиям следует прибегать только если нет других способов лечения (рекомендации ВОЗ)
- Показания к гемотрансфузионной терапии:
  - Тяжелая анемия в 3<sup>М</sup> триместре
  - Тяжелая застойная сердечная недостаточность
  - Острая кровопотеря или гемолиз у беременных

# Риски гемотрансфузионной терапии

- Гемолитические реакции – 1 : 40 000
- Не гемолитические фебрильные реакции – 3-4%
- Анафилактические реакции – 1 : 20 000

- РТПХ – 0,1-1%
- СОППЛ – 0,1-0,2%
- HBV 1 : 50 000
- HCV 1 : 3 000
- ВИЧ 1 : 150 000

Данные по США,  
2001



# Препараты железа

- Для р.о. применения:
  - **2-х валентное Fe – приоритетные препараты для лечения ЖДА** (тотема, сорбифер, актиферрин ... )!
  - 3-х валентное Fe (мальтофер, феррум-лек)
- Для парентерального использования:
  - Декстраны Fe (венофер, феринжент, космофер)

# ВСАСЫВАЕМОСТЬ СОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

**ВЫСОКАЯ**

**Сульфат**

**Глюконат**

**Хлорид**

**Фумарат**

**НИЗКАЯ**



# Современные препараты двухвалентного железа. Пероральные лекарственные формы

## Препараты двухвалентного железа

### Сульфат железа:

Актиферрин, Гемофер пролонгатум, Сорбифер Дурулес, Тардиферон, Ферроплекс, Ферроградумет, Ферро-Фольгамма

### Глюконат железа:

Тотема, Апо-Ферроглюконат

### Хлорид железа:

Гемофер

### Фумарат железа:

Ферретаб комп., Железа фумарат, Железа фумарат 200, Ферронат



# Оценка эффективности терапии железо-дефицитной анемии

**7-10-й день** – увеличение ретикулоцитов в крови

**3-4-я неделя** – прирост гемоглобина и числа эритроцитов

**4-8-я неделя** – исчезновение гипохромии и микроцитоза, нормализация показателей красной крови

**3-6 месяц** – нормализация показателей качества жизни

# Анемии хронических заболеваний

- Хронические инфекции: остеомиелит, туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, инфекционный эндокардит, абсцесс легкого.
- Системные заболевания: СКВ, ревматоидный артрит, узелковый периартериит, болезнь Крона.
- Злокачественные новообразования.

# Анемии хронических заболеваний

- Под влиянием бактериальных эндотоксинов, цитокинов, опухолевых клеток, происходит активация макрофагов с последующим выделением ими IL-1 и TNF, в результате чего подавляется эритропоэтическая активность костного мозга.
- Макрофаги депонируют железо с трансферрином без вторичного его высвобождения.

# Критерии диагноза

- Хроническое воспаление или новообразование
- Низкий или нормальный уровень Fe сыворотки с пониженной ОЖСС и насыщением трансферрина железом менее чем 15%.
- Нормальный или повышенный уровень ферритина сыворотки.
- Достаточное количество гранул гемосидерина в костномозговых макрофагах.

# Гиперхромные макроцитарные анемии



# Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия

## Первое описание

Thomas Addison - 1849 г.

Анемия Аддисона – Бирмера

( пернициозная, “злокачественная анемия” )

## Распространенность

0,1% населения молодого возраста

1% населения после 50 лет

4% населения после 75 лет

# Дефицит «внутреннего фактора»

Фермент, переводящий неактивную форму витамина В<sub>12</sub>, (поступающую с пищей) в активную (усвояемую).

Одноцепочечный гликопротеин, состоящий из 340 аминокислотных остатков.

Мукоидная часть комплекса защищает его от гидролиза пищеварительными ферментами и утилизации бактериями кишечника; белковая часть определяет его физиологическую активность.

Основная роль внутреннего фактора Касла заключается в образовании с вит В12

Основная роль внутреннего фактора Касла заключается в образовании с вит В12 лабильного комплекса, который всасывается эпителиальными клетками подвздошной кишки.

- Атрофический гастрит
- Антитела к париетальным клеткам
- Антитела к внутреннему фактору
- Тотальная резекция желудка
- Рак желудка
- Наследственное нарушение синтеза внутреннего фактора

# Нарушение всасывания в тонкой кишке

- Резекция участка тонкой кишки более 60 см
- Синдром мальабсорбции различного генеза
- Рак, лимфома тонкой кишки
- Врожденное отсутствие рецепторов на энтероцитах
- Влияние лекарственных средств (колхицин, бигуаниды, ПАСК)



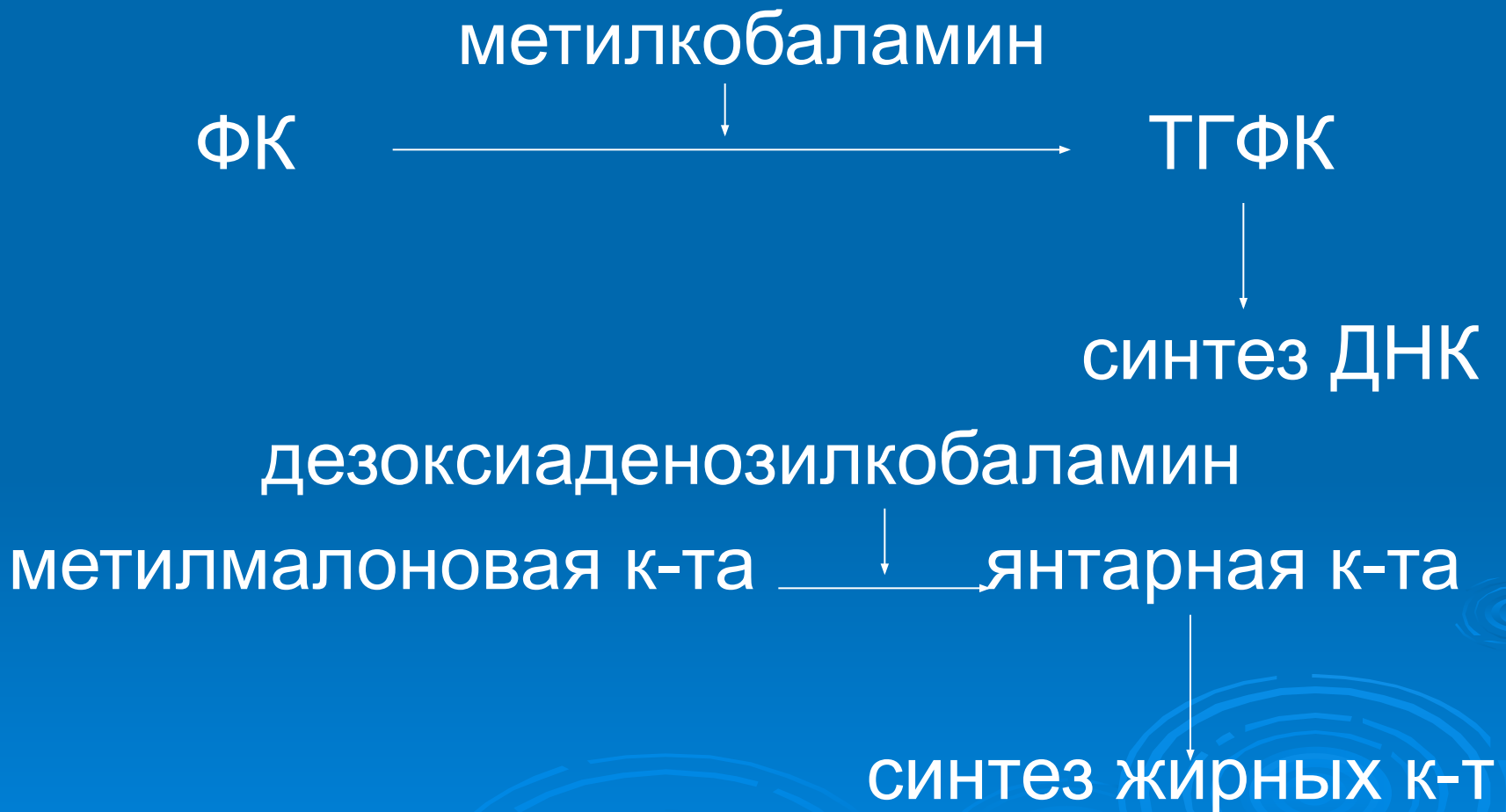
# Повышенный расход

- Беременность
- Хроническая гемолитическая анемия
- Новообразования
- Тиреотоксикоз

# Другие причины

- Конкурентное расходование (инвазия широким лентецом, дивертикулы тонкого кишечника с дивертикулитом)
- Вегетарианство
- Цирроз печени (снижение запасов)
- Нарушение транспорта (врожденная атранскобаламинемия, антитела к транскобаламину II)
- Злоупотребление оксидом азота (окисление атома кобальта)

# Патогенез



# Патогенез

- Нарушение синтеза тимидина –страдают быстрорастущие ткани:
  - костный мозг
  - эпителий желудочно-кишечного тракта
- Нарушение обмена жирных кислот – поражение нервной системы:
  - нарушение синтеза миелина
  - повреждение задних и боковых столбов спинного мозга
  - прямое токсическое действие метилмалоновой кислоты

## Первые клинические проявления у больных с В12-дефицитной анемией (G.R.Lee, 1999)

<b>Симптомы анемии</b>	<b>58%</b>
<b>Парестезии</b>	<b>13%</b>
<b>Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	<b>11%</b>
<b>Болезненность языка и/или слизистой полости рта</b>	<b>7%</b>
<b>Потеря веса</b>	<b>5%</b>
<b>Нарушения походки</b>	<b>3%</b>
<b>Другие</b>	<b>3%</b>

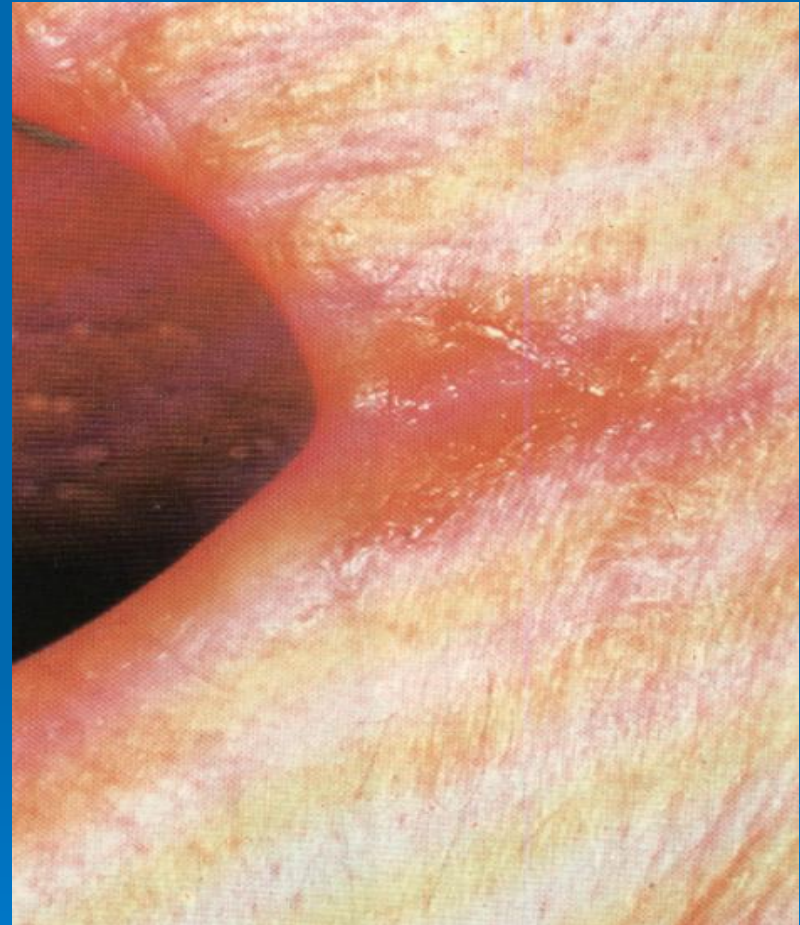
# Поражение пищеварительной системы

- Глоссит: гладкий «лакированный» язык с атрофией сосочков, потрескавшийся, с участками воспаления ярко-красного цвета
- Атрофический гастрит
- Атрофия слизистой кишечника

# Мегалобластная анемия



Глоссит –увеличенный малиновый язык, лакированный язык, болезненный, чувствительный к горячему и кислому



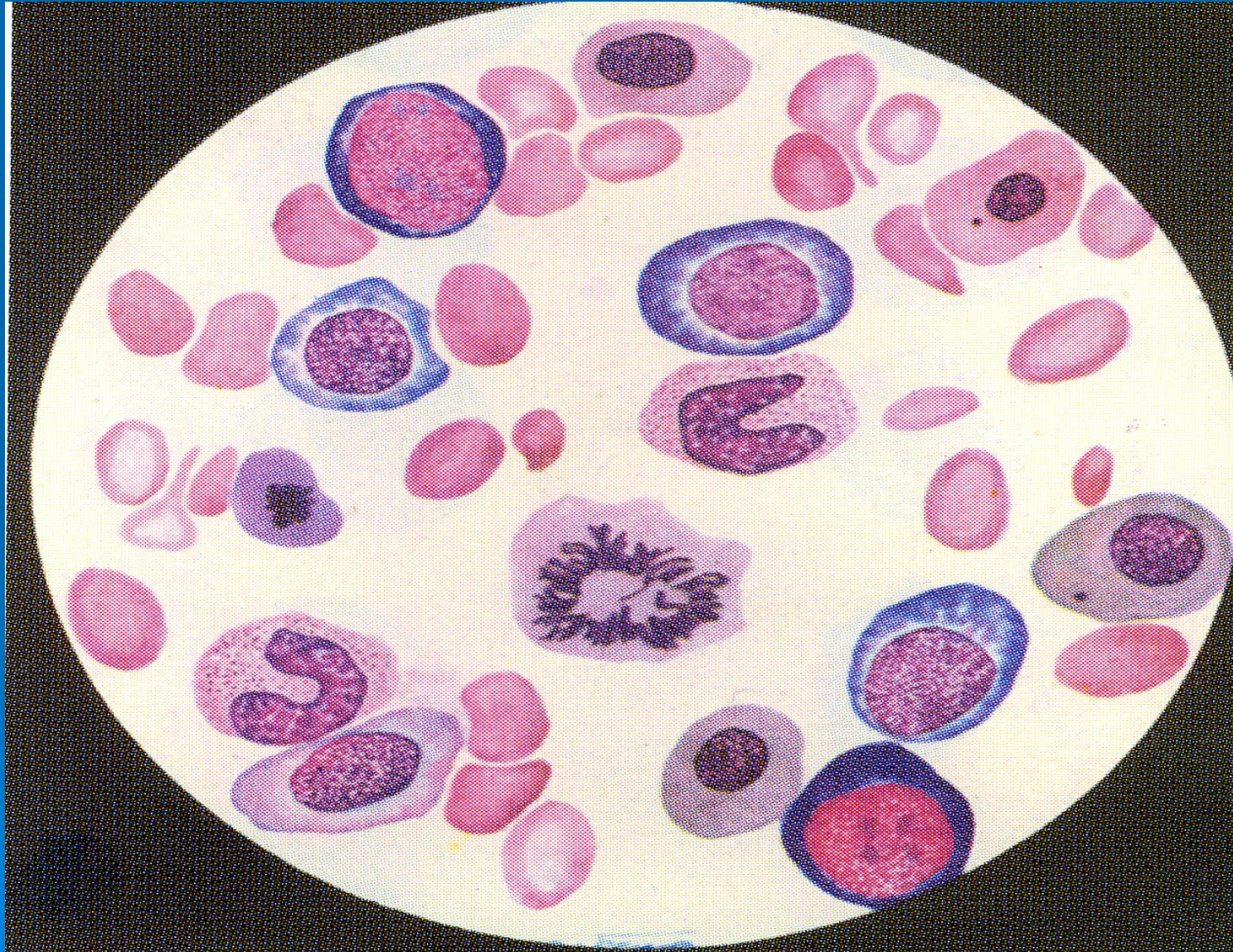
Ангулярный хейлит

# Поражение кроветворной системы

- Анемический синдром, связанный с основным заболеванием, а также компонентом гемолиза
- Тромбоцитопения
- Лейкопения, гиперсегментация ядер нейтрофилов
- Ретикулоцитопения



# Мегалобластное кроветворение





# Поражение нервной системы

- Фуникулярный миелоз:  
демиелинизация, а затем дегенерация нервных волокон в спинном мозге и в спинномозговых нервах.
- Клиника: слабость в ногах, ощущения ползания мурашек, онемение ног, снижение сухожильных рефлексов, парапарезы, нарушение функции тазовых органов

# Основные диагностические критерии

1. Гиперхромный характер анемии
2. Характерные изменения эритроцитов:
  - макроцитоз (увеличение диаметра)
  - тельца Жолли, кольца Кебота (остатки ядер)
3. Лейкопения
4. Тромбоцитопения
5. Ретикулоцитопения
6. Мегалобластное кроветворение в миелограмме
7. Низкая концентрация витамина В12 в сыворотке
8. Наличие клиники фуникулярного миелоза

# Дополнительные диагностические критерии

1. Атрофический гастрит
2. Обнаружение антител к париетальным клеткам, внутреннему фактору
3. Повышение концентрации метилмалоновой кислоты в моче
4. Положительный результат пробной терапии витамином В12  
(ретикулоцитарный криз на 7-е сутки)

# Лечение В12-дефицитной анемии

Устранение причины (если возможно)

Цианкобаламин или гидроксикобаламин

500 - 1000 мкг/сутки в/м ежедневно 7 дней,

затем, при увеличении ретикулоцитов в крови, в той же дозе 3-4 раза в неделю в течение 2-х недель, затем 1 раз в неделю 4-6 недель.

При выраженной неврологической симптоматике 500-1000 мкг/сутки в/м или в/в.

Поддерживающая терапия – 200 мкг/сутки 5-7 дней 2 раза в год.

# Показатели нормального обмена фолиевой кислоты

- Суточная потребность – 100- 200 мкг
- С пищей поступает 500 -600 мкг/сут
- Общее содержание фолатов в организме 5-10 мг
- Депо фолатов (печень) – 2,5- 5 мг, запас на 4-5 мес.
- Суточная экскреция с мочой- менее 10 нг
- Содержание фолатов в сыворотке 6- 20 нг/мл
- Содержание фолатов в эритроцитах 160- 640 нг/мл

# Причины дефицита фолиевой кислоты

- Недостаточное поступление с пищей
- Нарушение всасывания в тонком кишечнике
- Повышенная потребность (беременные, при хроническом гемолизе, эксфолиативном дерматите, злокачественных новообразованиях)
- Повышенная потеря (гемодиализ, цирроз печени, псориаз, почечная недостаточность)

# Причины дефицита фолиевой КИСЛОТЫ

- Прием лекарственных препаратов:
  - Снижающих всасывание фолиевой кислоты:  
дифенин, фенобарбитал  
бигуаниды
  - Угнетающие активность основных ферментов,  
участвующих в метаболизме фолиевой  
КИСЛОТЫ:  
бисептол  
метотрексат  
триамтерен
- Злоупотребление алкоголем



# Клиническая симптоматика фолиеводефицитной анемии

Клинические проявления как при  $B_{12}$ -дефицитной анемии кроме неврологической симптоматики (исключение – алкогольная полинейропатия)

# Лечение фолиеводефицитной анемии

Фолиевая кислота 15 – 20 мг/сутки  
per os в течение 30 дней

Редко - кальция фолинат (лейковорин) в/в  
или в/м  
5-20 мг/сутки

Комбинированные препараты

# Гемолитические анемии

# Подходы к классификации

Врожденные ↔ Приобретенные

Иммунные ↔ Неиммунные

Внутрисосудистые ↔ Внесосудистые



# Классификация гемолитических анемий в зависимости от типа дефекта

## Врожденные

Дефект мембраны эритроцитов:

микросфероцитоз

эллипсоцитоз

Дефект метаболизма:

дефицит глюкозо-6-фосфат-  
дегидрогеназы

дефицит пируваткиназы

Гемоглобинопатии

талассемия

серповидноклеточная анемия

## Приобретенные

### Иммунологические дефекты

гемолиз, индуцированный лекарствами  
изоиммунный и аллоиммунный гемолиз  
(неонатальный и отсроченные трансфузионные реакции)

### Механический дефект

быстрый турбулентный ток крови  
злокачественная гипертензия  
критический аортальный стеноз  
несостоятельность протеза клапана  
внутрисосудистая коагулопатия

(ДВС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)  
маршевая гемоглобинурия

### Инфекции

эндотоксины при бактериальных инфекциях  
паразитарные инфекции  
малярия (*Plasmodium*)  
*Bartonella bacilliformis* (лихорадка Оroya)

### Аномалии мембраны (патология стволовой клетки)

пароксизмальная ночная гемоглобинурия

# Внутриклеточный гемолитический гемолитический

## гемолитический гемолитический

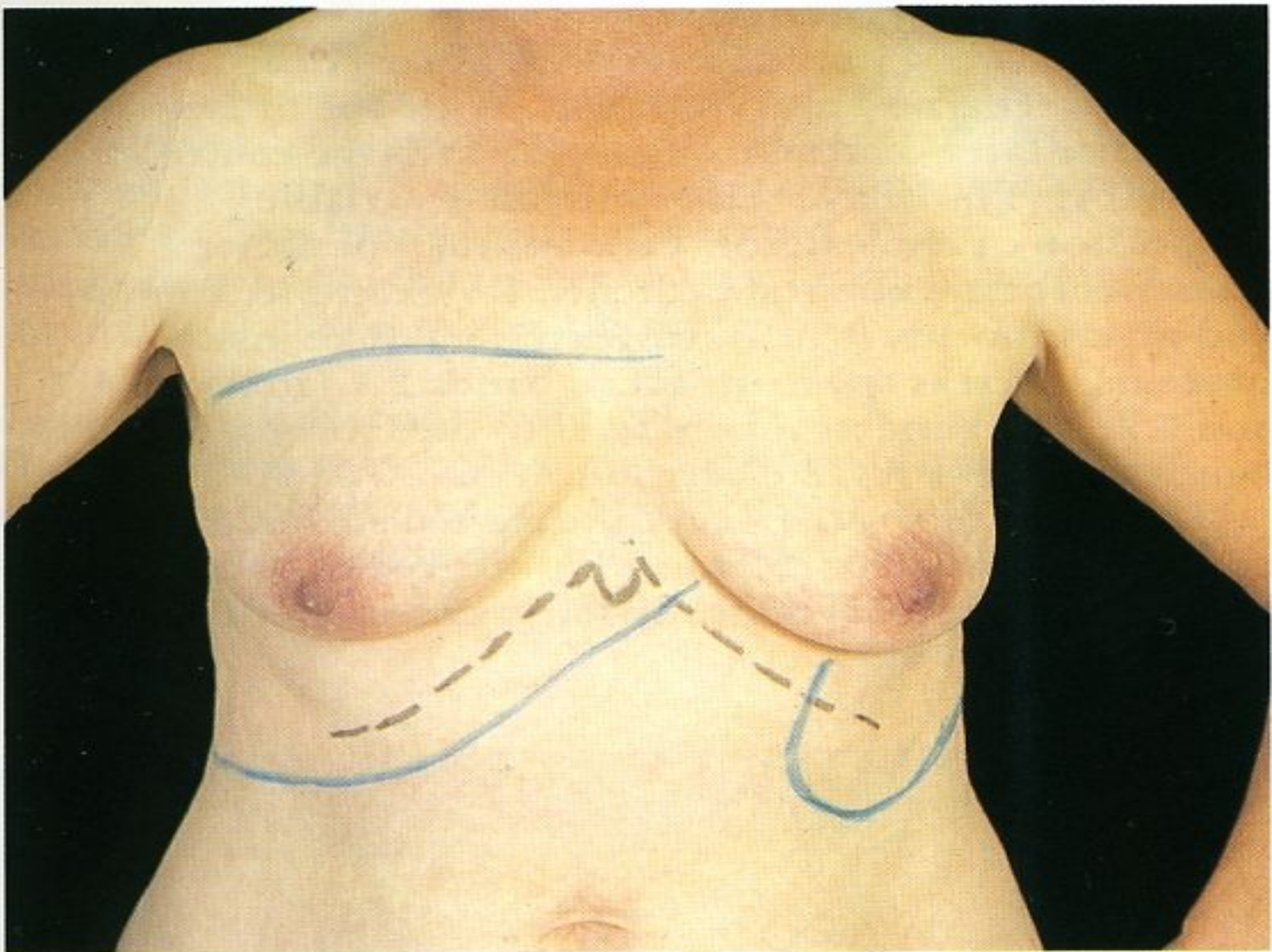
1. Аутоиммунный гемолитический с тепловыми агглютинами
2. Наследственные мембранопатии
3. Гемоглобинопатии (талассемии)
4. Некоторые наследственные ферментопатии

1. Травматический гемолитический
2. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
3. Переливание несовместимой крови
4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
5. Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия
6. Аутоиммунный гемолитический с тепловыми гемолитическими
7. Аутоиммунный гемолитический с холодowymi агглютинами

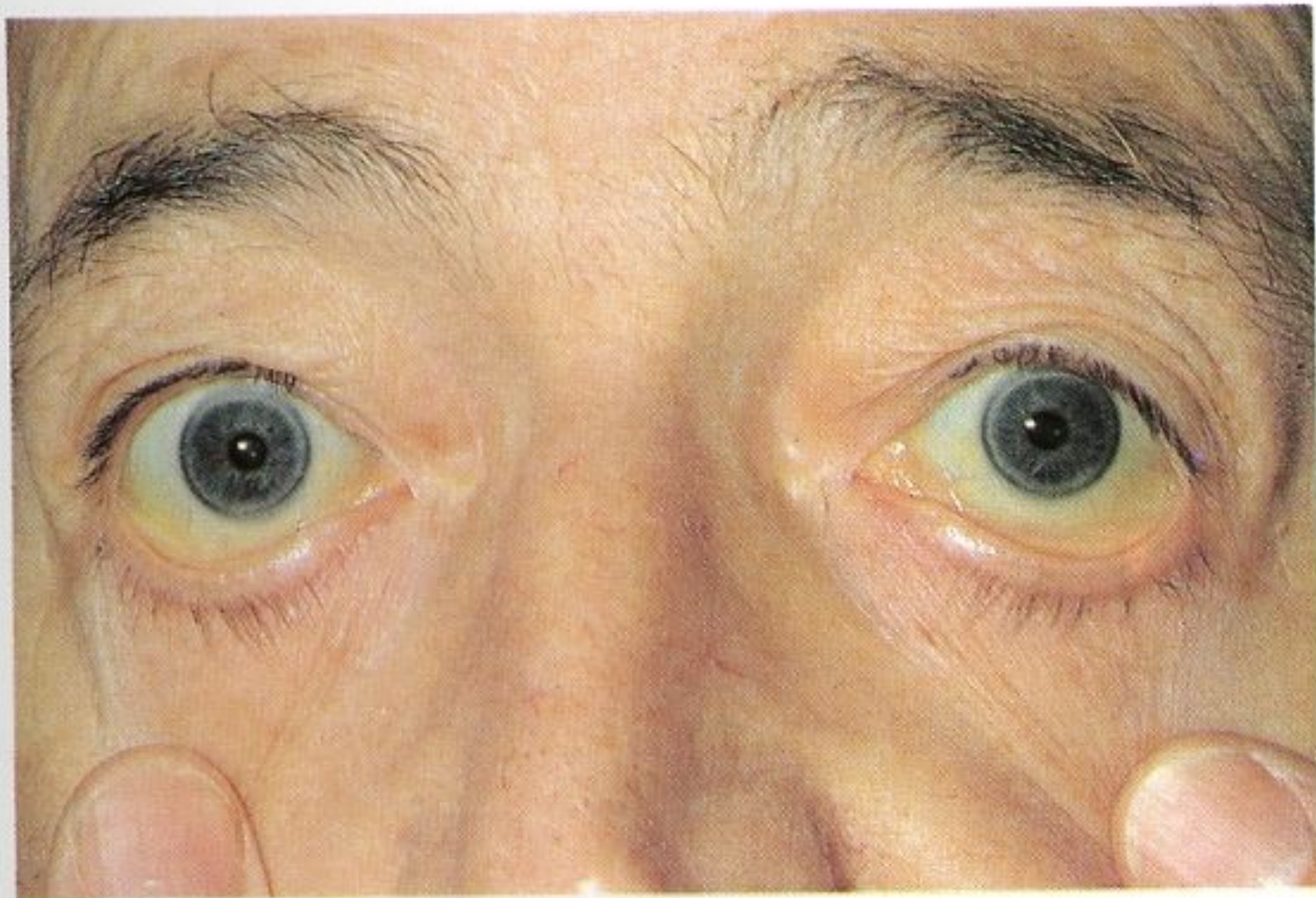
# Внутриклеточный гемолиз

1. Желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом, бледность
2. Нормохромная анемия
3. Увеличение ретикулоцитов крови
4. Наличие в крови ядросодержащих эритроидных клеток
5. Раздражение эритроидного ростка
6. Непрямая гипербилирубинемия
7. Моча цвета темного пива, уробилин (желчные пигменты)++++
8. Плейхромия кала
9. Увеличение селезенки
10. Укорочение продолжительности жизни эритроцитов









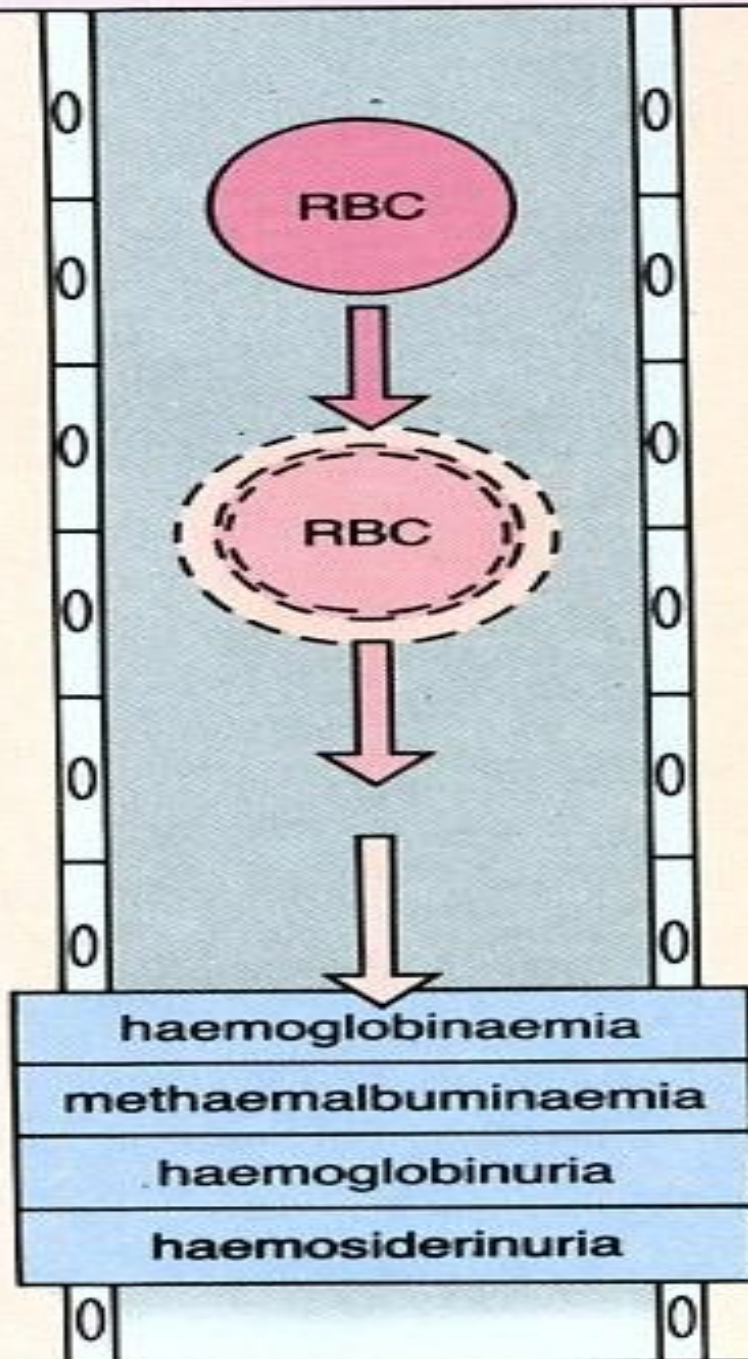
**Fig.4.2** Haemolytic anaemia (autoimmune): scleral jaundice.



**Fig.4.6** Thalassaemia major: opened gallbladder and its bilirubin gallstones (inset).

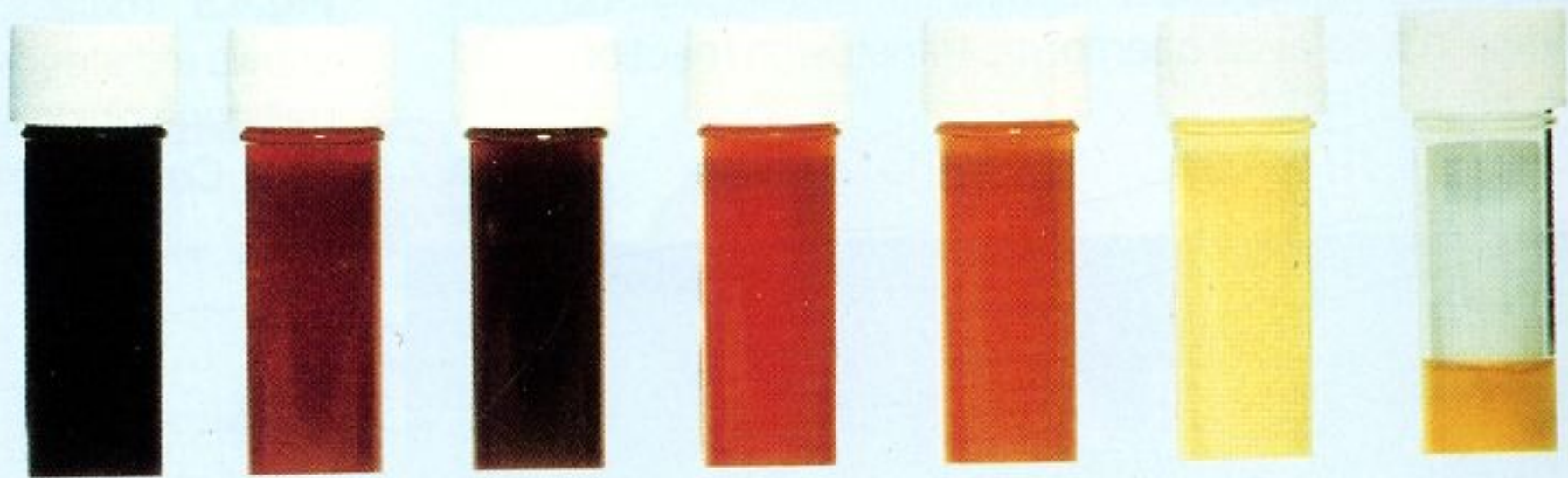


# Intravascular



# Внутрисосудистый гемолиз

1. Бледность кожных покровов преобладает над желтушностью
2. Нормохромная анемия
3. Увеличение ретикулоцитов крови
4. Появление нормобластов в крови
5. Раздражение эритроидного ростка
6. Повышение свободного гемоглобина сыворотки
7. Снижение концентрации гаптоглобина сыворотки
8. Моча цвета «мясных помоев», гемоглобинурия++++, гемосидеринурия
9. Нет спленомегалии
10. Олигоанурия, увеличение креатинина (ОПН)



**Fig.4.11** Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: urine samples showing haemoglobinuria of decreasing severity following an episode of acute intravascular haemolysis.

# Лабораторные тесты

Увеличение количества ретикулоцитов

Морфология эритроцитов

Лейкоцитоз

Увеличение ЛДГ

Увеличение непрямого билирубин

Уменьшение гаптоглобина

Гемоглобинурия

Гемосидеринурия

# Лабораторные тесты

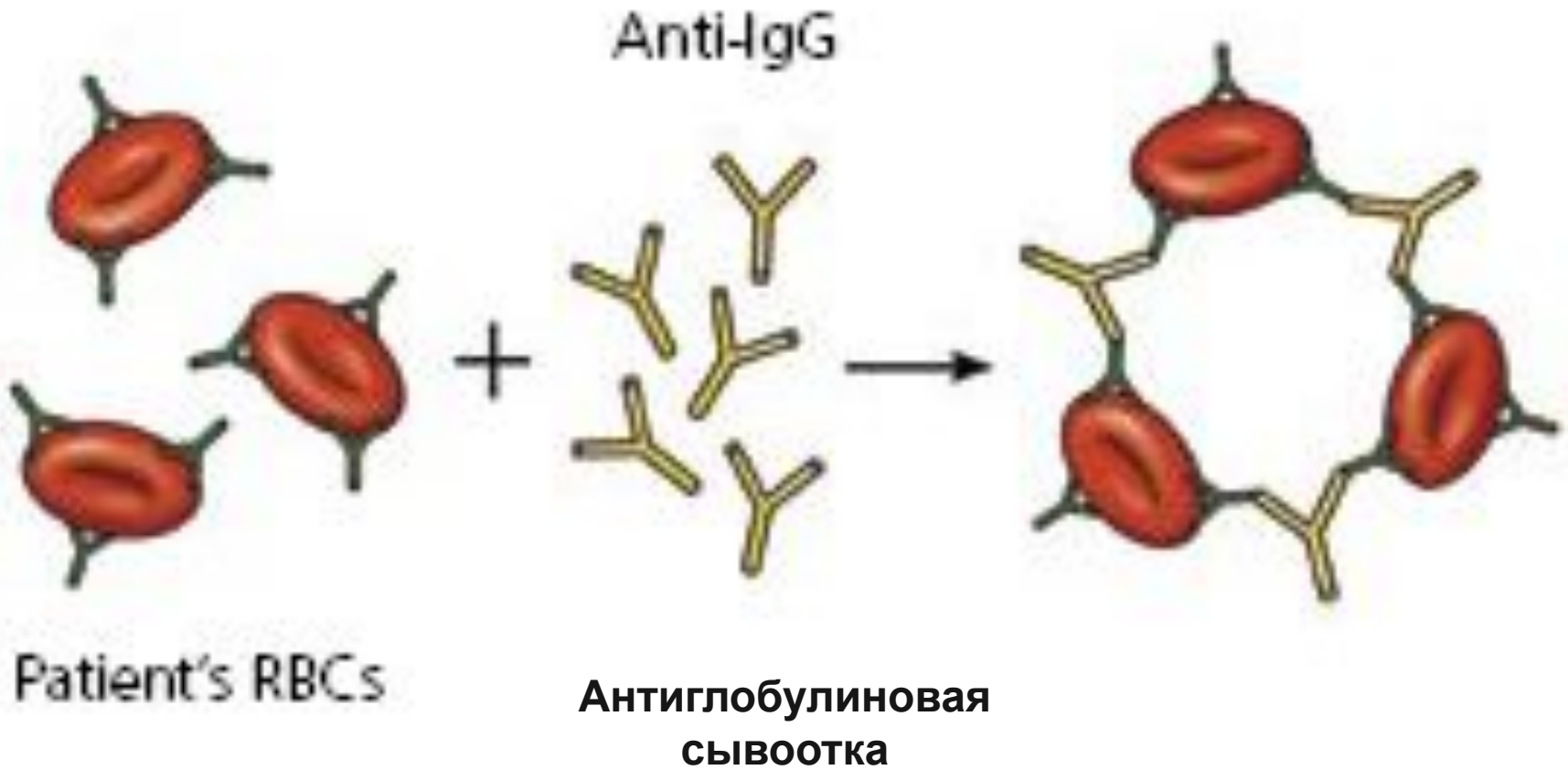
## Дополнительные тесты

- Реакция Кумбса
- Осмотическая стойкость эритроцитов
- Электрофорез Hb
- Исследование ферментов эритроцитов
- Исследование костного мозга

изменение М:Э соотношения



# Проба Кумбса



# Реакция Кумбса

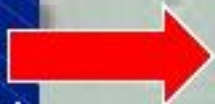
Определяет антитела, обволакивающие эритроциты

- Позитивный тест не обязательно означает наличие гемолиза
  - 1/10000 здоровых
  - 5-10% госпитализированных
- Определяет 100-500 молекул IgG
  - меньшее количество может приводить к гемолизу
  - может не определяться IgA и IgG4
- Нет корреляции с гемолизом

# Аутоиммунные гемолитические анемии

- С тепловыми агглютинами
- С тепловыми гемолизинами
- С холодowymi гемолизинами
- Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

RBC  
agglutination



- Spurious marked elevation of MCV, MCHC may occur
- Agglutination will abate with warming

# Лечение

## 1. Преднизолон

первичный ответ у 2/3

## 2. Спленэктомия

ответ у 2/3

## 3. Иммунодепрессии

10% рефракторный к стероидам и спленэктомии.

иммуран, циклофосфан, циклоспорин, даназол, Ig

## 4. Мабтера

# Лечение АИГА с полными холодовыми антителами

1. Лечение основного заболевания

- ЛПЗ
- вирус-преходяще

2. Избегать охлаждения

- не переливать холодную кровь

3. Стероиды и спленэктомия- малоэффективны

4. Цитостатики

- хлорбутин
- циклофосфан

5. Мабтера

6. Плазмаферез

# Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

- Патология стволовой клетки
- Появление патологического клона эритроцитов (гранулоцитов, тромбоцитов), имеющих мембранные дефекты, что приводит к повышенной чувствительности клеток к комплементу и внутрисосудистому гемолизу



# Пароксимальная ночная гемоглинурия

Сон

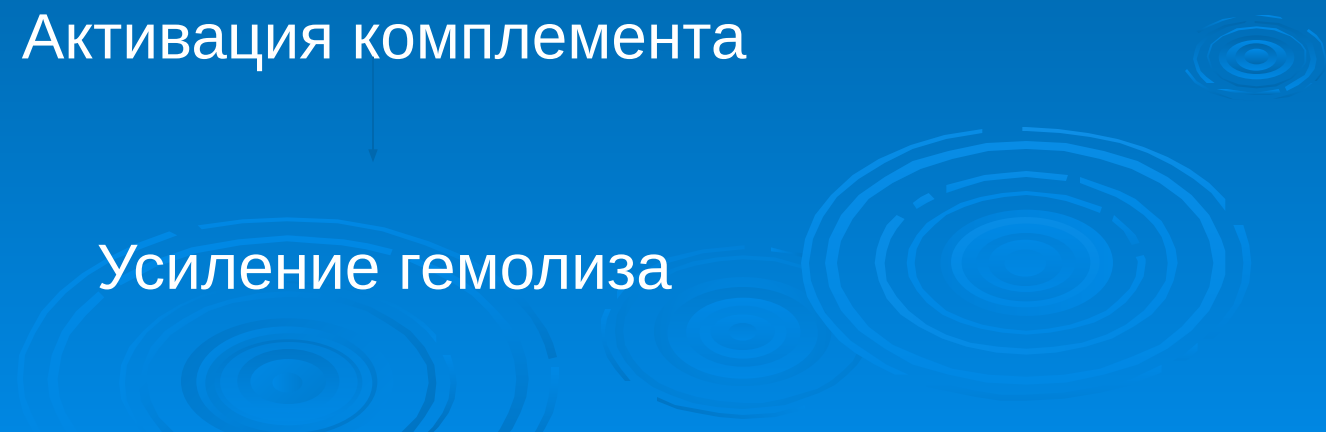
Гиповентиляция

Защисление плазмы

Активация комплемента



Усиление гемолиза





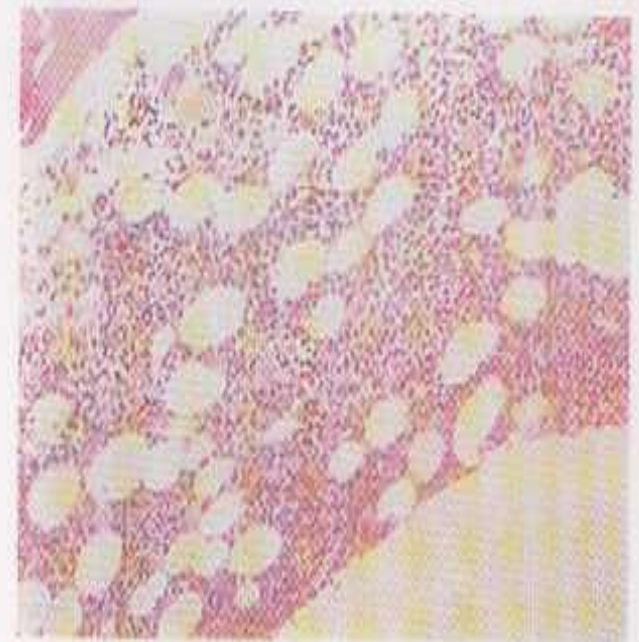
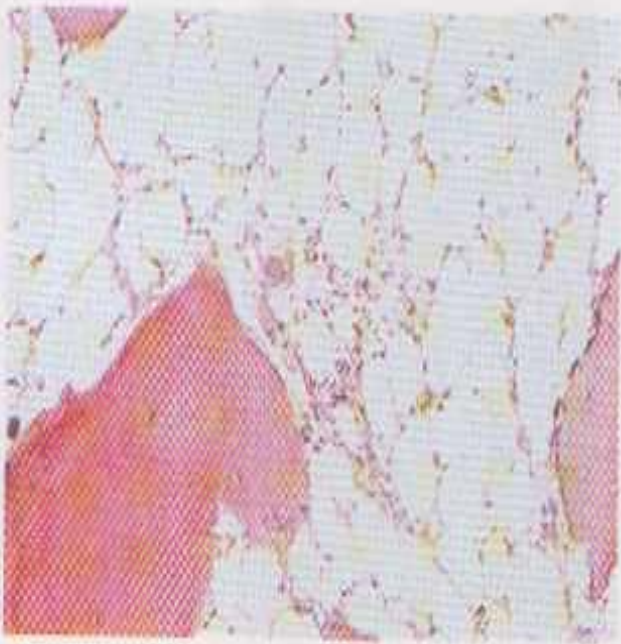
# Диагностические критерии

- Синдром внутрисосудистого гемолиза
- Появление мочи цвета «мясных помоев» после сна
- Синдром панцитопении при сохраненной клеточности или гиперплазии костного мозга
- Кислотная проба Хема
- Сахарозная проба Гартмана
- Отрицательная проба Кумбса

# Апластическая анемия

- Состояние, характеризующееся панцитопенией в периферической крови с гипоплазией костного мозга в отсутствии его патологической инфильтрации и миелофиброза
- Морфологическая основа – преобладание жировой ткани над гематогенной


Состояние, характеризующееся заметным уменьшением или исчезновением эритроидных, гранулоцитарных и мегакариоцитарных клеток в костном мозге с развитием панцитопении и уменьшением количества CD34+ и колониформирующих клеток.



# Панцитопенический синдром

- Миелодиспластический синдром
- Алейкемический вариант острого лейкоза
- Лимфомы костного мозга
- Миеломная болезнь
- ПНГ
- Миелофиброз
- Волосато-клеточный лейкоз
- СКВ
- Гиперспленизм
- В<sub>12</sub> и фолиевый дефицит
- Саркоидоз, туберкулез, лейшманиоз
- Метастазы рака в костный мозг
- Токсическое воздействие (лучевая и химиотерапия)

# Клиника апластической анемии

- Геморрагический диатез
  - Гнойно-некротические инфекционные осложнения
  - Анемия
  - Интоксикация
- 

# Проявления геморрагического диатеза в полости рта

Medscape® [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

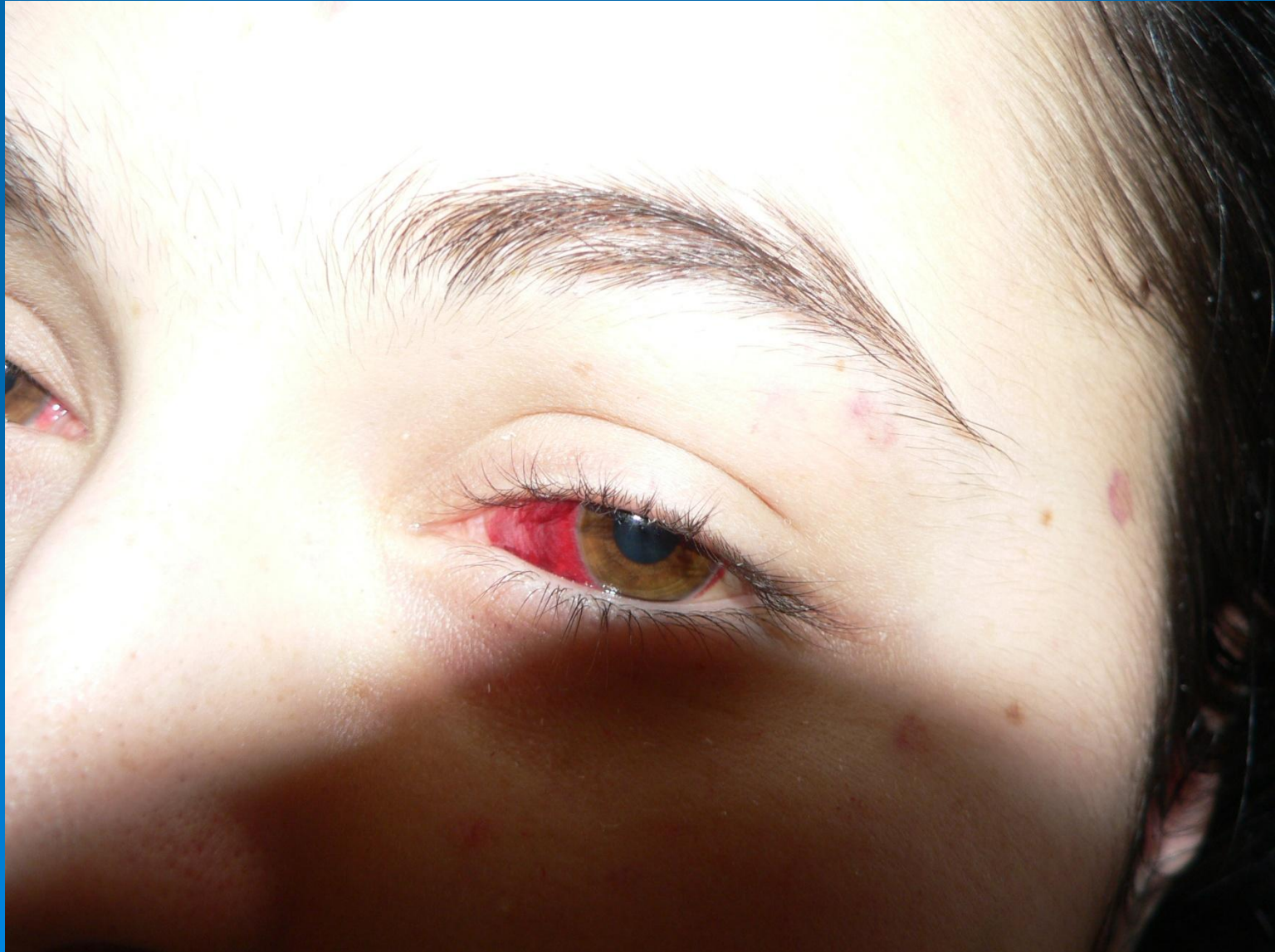




# Проявления геморрагического диатеза у больной апластической анемией



# Кровоизлияния в склеры у больной апластической анемией





# Течение и прогноз

- Только при проведении трансфузионной терапии 80% пациентов живут от 18 до 24 мес
- При проведении ТКМ и иммуносупрессивной терапии – 60-90% случаев курабельны, риск РТПХ.
- Эволюция в клональное заболевание в 15% в МДС или ПНГ ( выше при проведении иммуносупрессивной терапии )

# Трансплантация ГСК от гистосовместимого донора

- Длительная выживаемость – 90%
  - Наличие совместимого донора – у 25 - 30%
  - Показания: тяжелая и средней тяжести апластическая анемия, статус Карновского 80% и более
  - Кондиционирование:
    - циклофосфан 50 мг/кг Д 5-4-3-2
    - АЛГ 30 мг/кг Д 5-4-3
    - метилпреднизолон 2 мг/кг Д 5-4-3
- Профилактика РТПХ циклоспорином А 6-12 мес

## Иммуносупрессивная терапия при отсутствии HLA- идентичного донора

- АЛГ мышиный, козий, кроличий (АТГАМ, АТГ, антилимфолин, тимоглобулин)  
15-20 мг/кг 5-7 дней
- Циклоспорин А 5 мг/кг 1-112 день под контролем концентрации в плазме
- Метилпреднизолон 1 мг/кг 1-14 день с отменой к 28 дню

# Гипохромные микроцитарные

- Железодефицитные анемии
- Анемии хронических заболеваний
- Сидероахрестические анемии (нарушение синтеза гема)
- Талассемии (нарушение синтеза глобина)

# Нормохромные нормоцитарные

- Заболевания, которые сопровождаются уменьшением уровня эритропоэтина (болезни почек)
- Ранние стадии развития анемии хронических заболеваний
- Заболевания, которые могут привести к неспособности костного мозга ответить на эритропоэтин (лейкозы, метастазы в костный мозг)
- Недавняя кровопотеря

# Нормохромные нормоцитарные

- Эндокринные дефициты (гипопитуитаризм, гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм)
- Первичная рефрактерная анемия(МДС)
- Частичная красноклеточная аплазия
- Гемолиз
- Апластическая анемия
- Смешанный дефицит железа, вит. В12 и/или фолиевой кислоты
- Истощение (дефицит белка)

# Макроцитарные анемии

## □ Гиперхромные

-дефицит витамина В12

-дефицит фолиевой кислоты

## □ Нормохромные

-апластическая анемия

-гемолиз

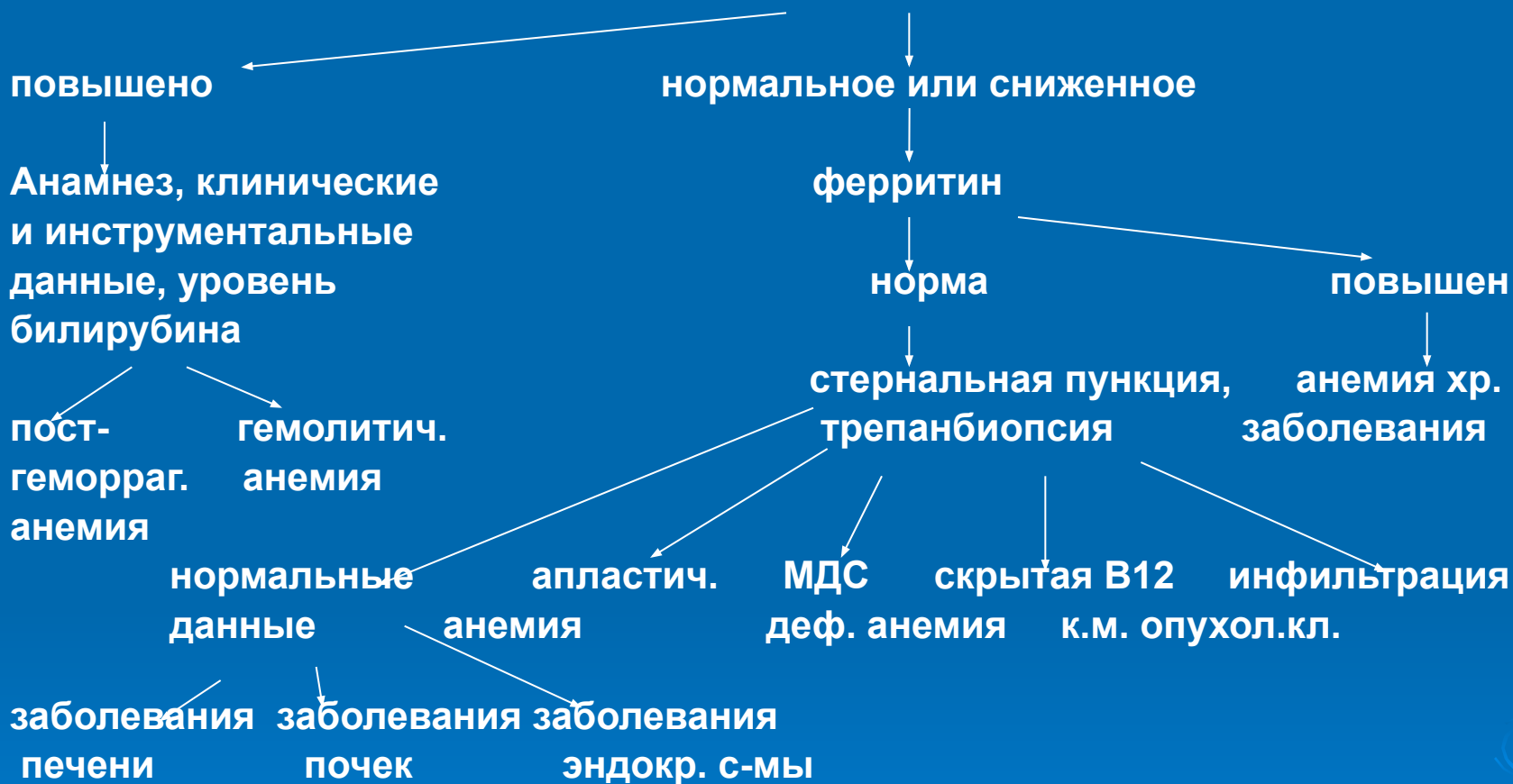
-МДС

-гипотиреоз

-заболевания печени

# Алгоритм диагностики **нормоцитарных нормохромных** анемий

## Количество ретикулоцитов в крови





# Макроцитарные анемии

## Ретикулоциты повышены

- Гемолиз
- Ответ на вит. В12

## Ретикулоциты норма

- болезни печени
- гипотиреоз
- МДС
- лекарственные воздействия

## Ретикулоциты понижены

- аплазия
- дефицит  
витамина В12
- дефицит  
фолиевой  
кислоты
- МДС

# Алгоритм диагностики макроцитарных анемий

## Морфология крови и костного мозга

Мегалобластический эритропоэз

↓  
Определение уровня витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови

←  
витамина В12 печени

↓  
В12-деф. анемия

↓  
фолиевой к-ты

↓  
Фолиеводеф. анемия

→  
вит. В12 фол. к-ты

↓  
Нарушение всасывания (энтерит амилоидоз СПРУ и т. д.)

→  
норма

↓  
Насл. Лек. заб-я обусл.

Немегалобластический эритропоэз

↓  
Количество ретикулоцитов

←  
повышено

↓  
-кровотечение  
-гемолиз

анемия

→  
в норме

↓  
-алкоголизм  
-б-ни

↓  
-гипотиреоз  
-МДС  
-апластич.

# Алгоритм диагностики микроцитарных гипохромных анемий

Гипохромная и/или микроцитарная анемия

