

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

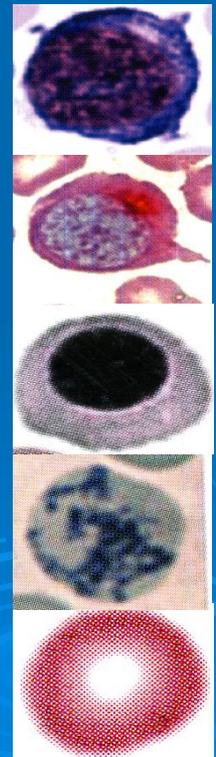
Проэритробласт

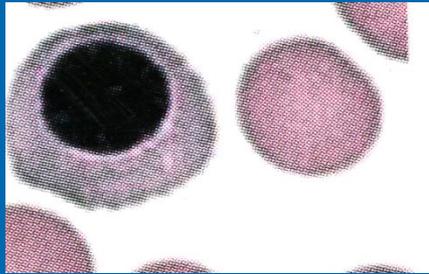
Эритробласт

Нормобласт

Ретикулоциты

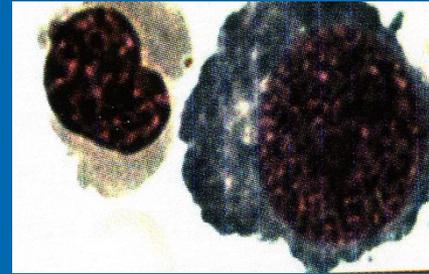
Эритроциты



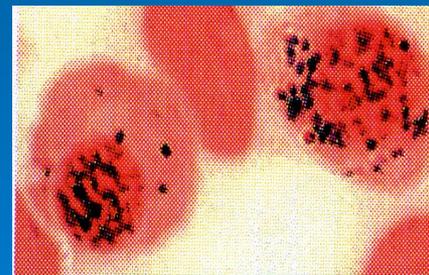


нормобласт

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 кровотоки 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 ± 2	$5,0 \pm 0,8$	47 ± 5
	ж	120 ± 2	$4,8 \pm 0,6$	42 ± 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 мкм³

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

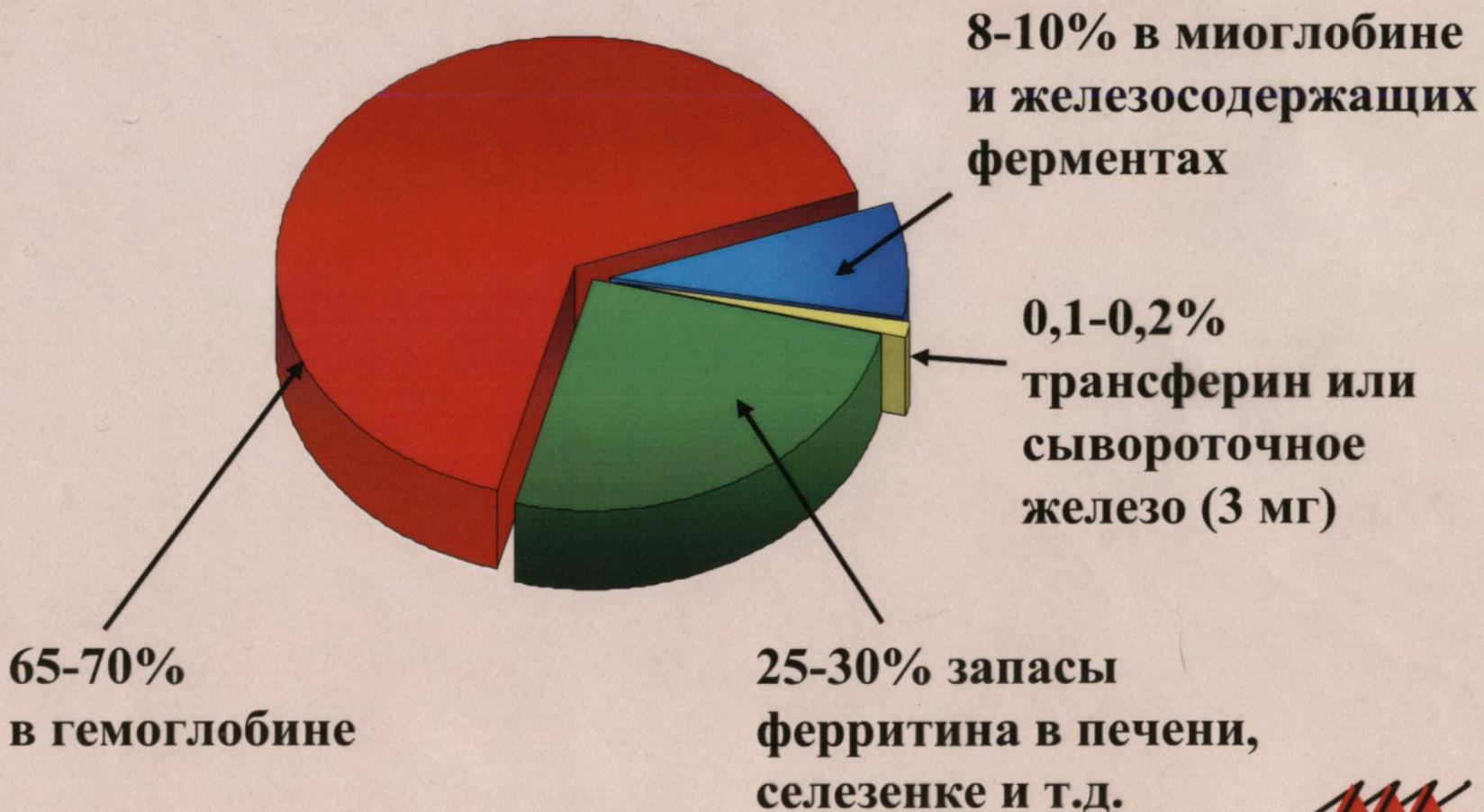
Железо –

один из важнейших микроэлементов в организме

Функция	Соединение
Окисление/ энергетический обмен	Цитохромы а, b, с Цитохром P450 Каталаза, пероксидаза
Транспорт кислорода	Гемоглобин Миоглобин
Дыхательная цепь митохондрий	Сукцинатдегидрогеназа
Инактивация свободных кислородных радикалов	Ксантин оксидаза
Синтез ДНК	Рибонуклеотид редуктаза



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

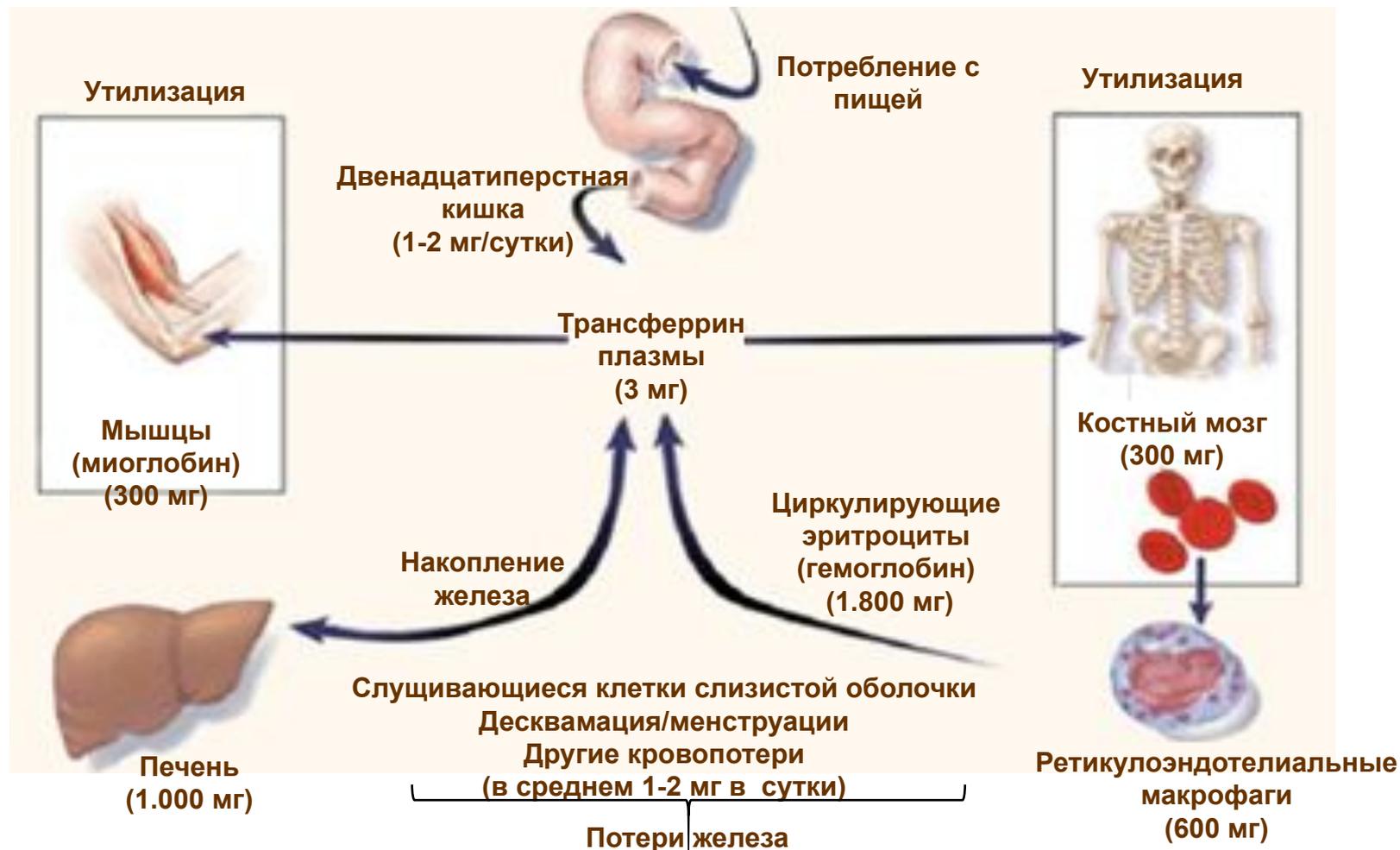


lek


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⁺⁺, 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 мкм³,
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

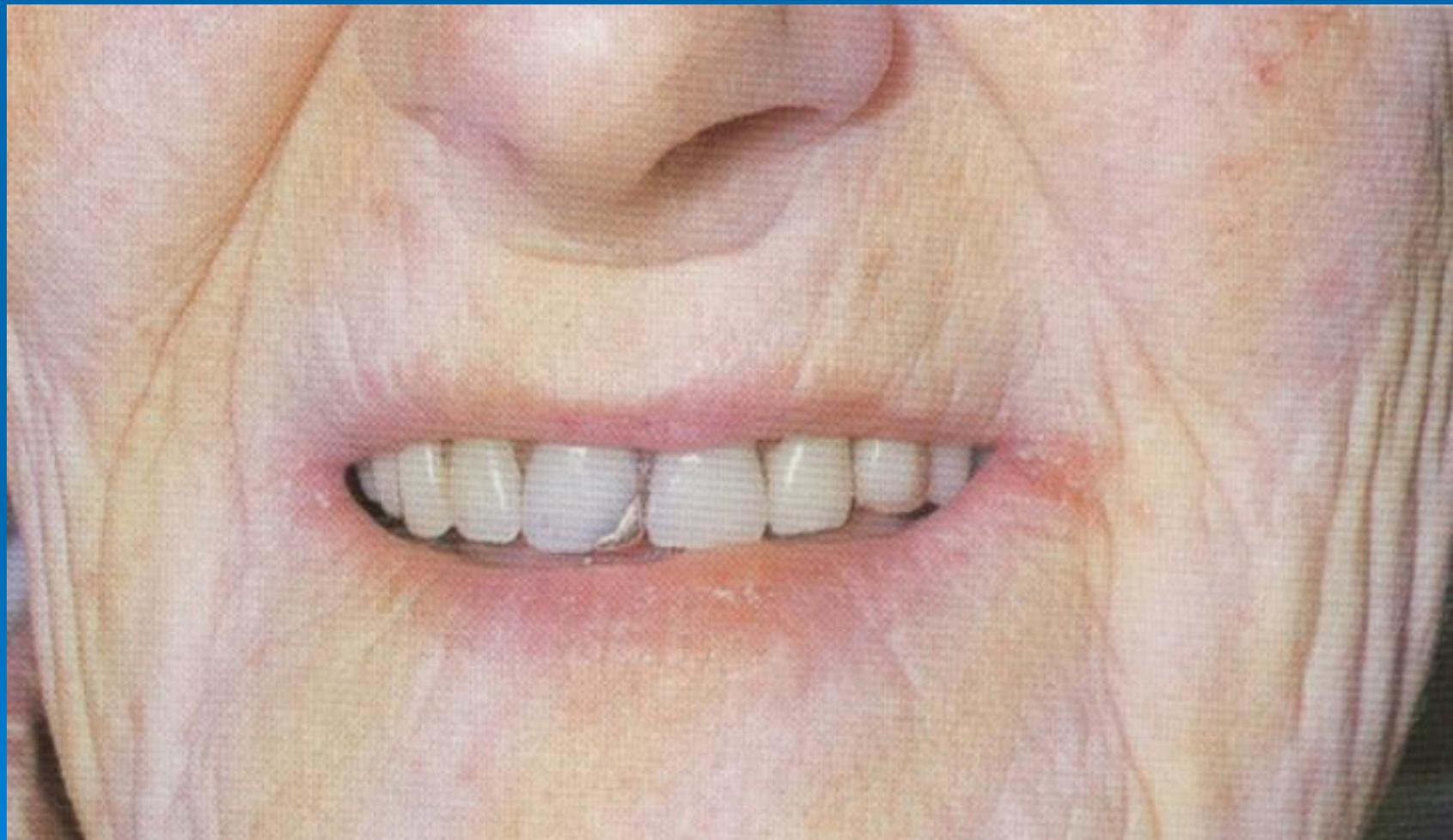


Вогнутые, истонченные, ломкие

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.

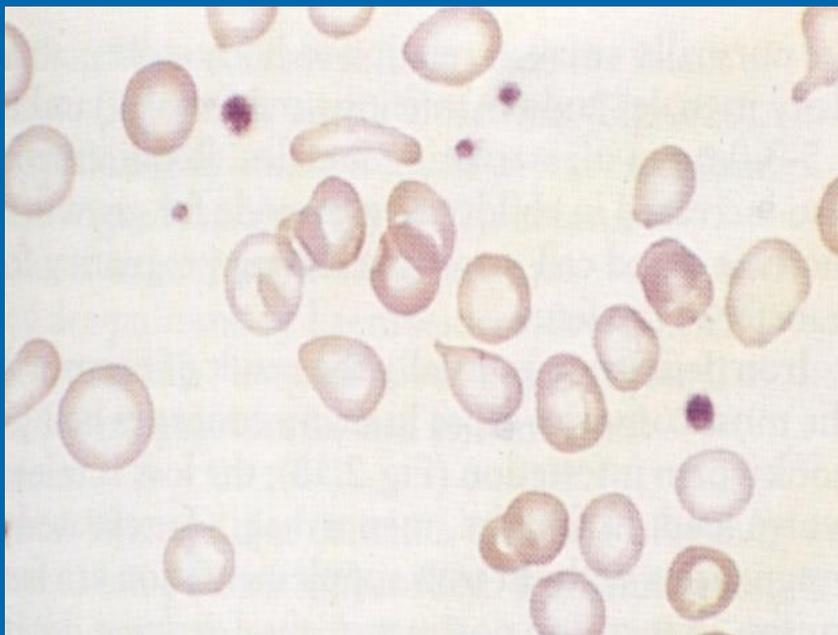
Сидеропенический синдром

- 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)

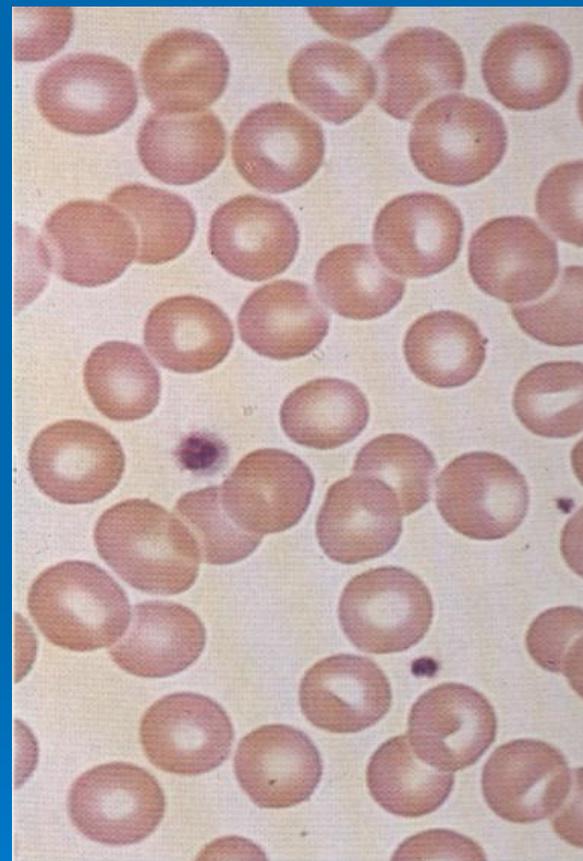
Сидеропенический синдром

- 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>	<u>38</u>
<u>Одна беременность и более 2 лет назад</u>	<u>28</u>
<u>Одна беременность и только 1 год назад</u>	<u>20</u>
<u>Две беременности и последняя до 12 месяцев назад</u>	<u>15</u>

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^М 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 В₁₂-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 В₁₂, (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)

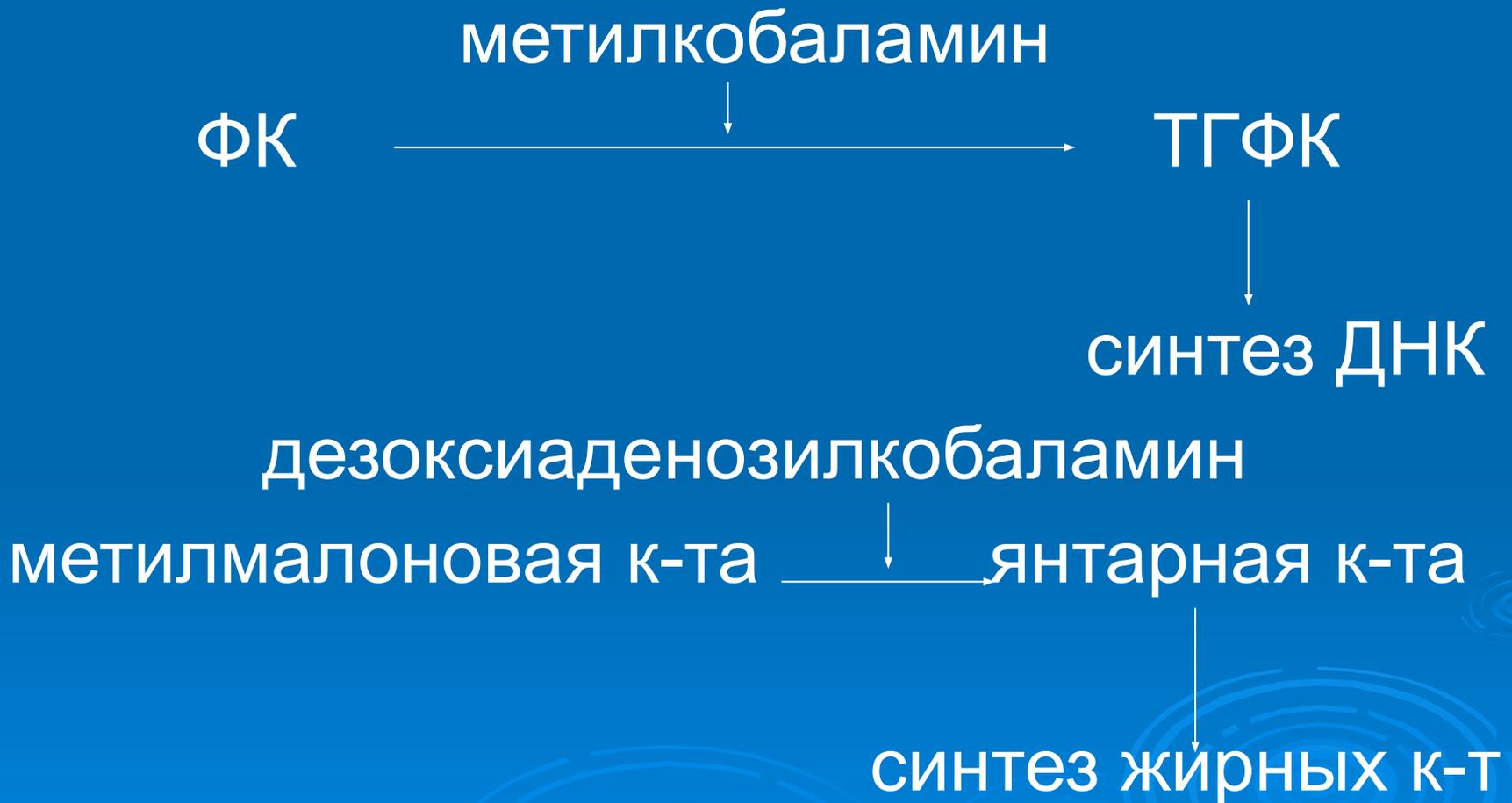
Повышенный расход

- 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)

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

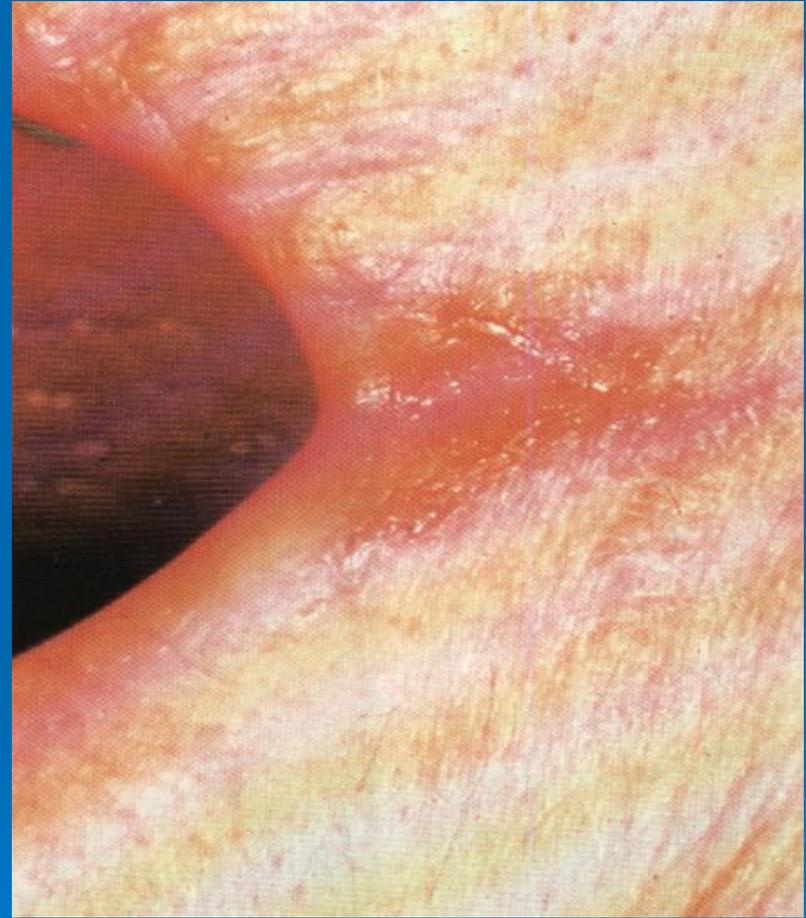
Поражение пищеварительной системы

- 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

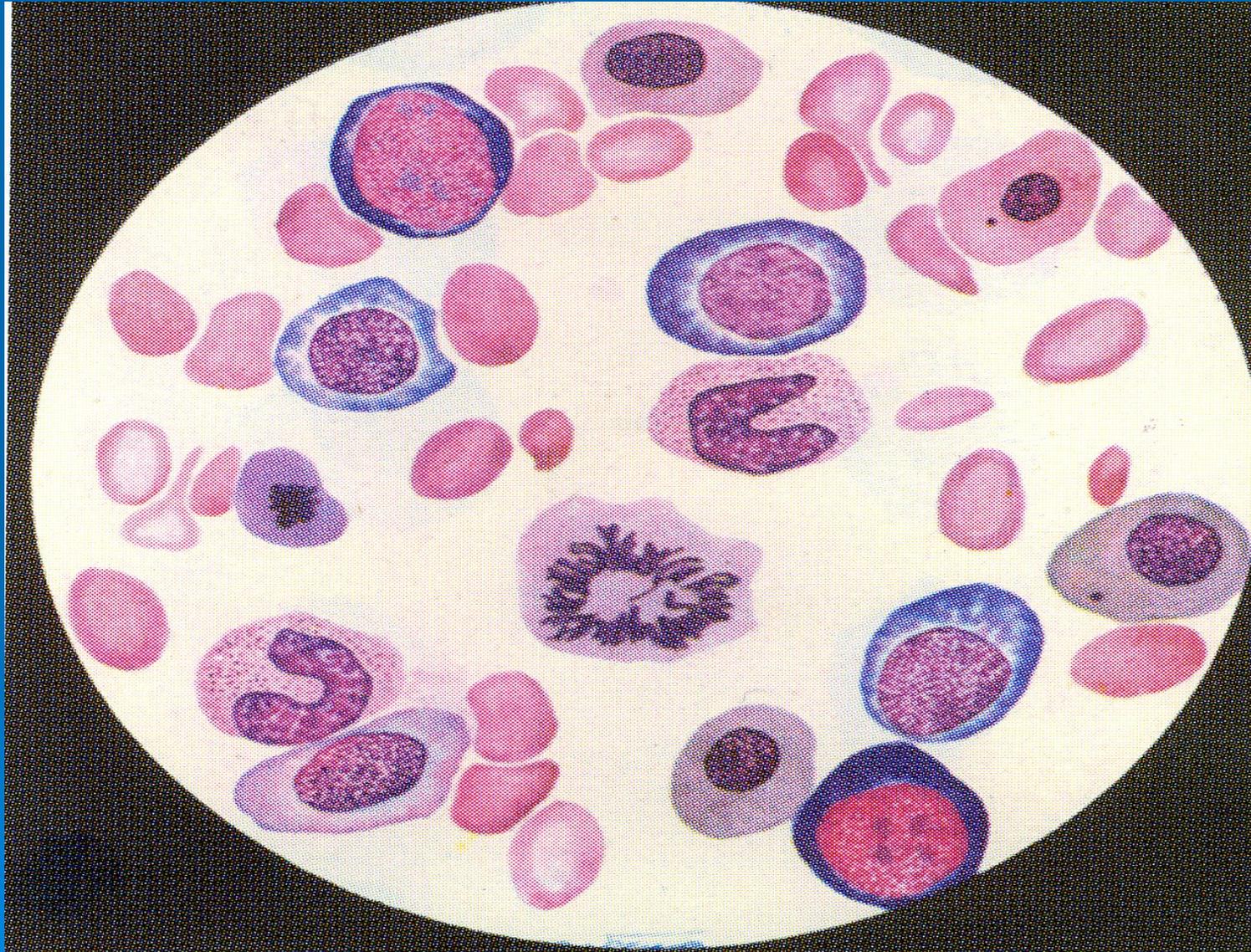


Ангулярный хейлит

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 V_{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 гемоллиз

Внутрисосудистый гемоллиз

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

1. Травматический гемоллиз
2. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
3. Переливание несовместимой крови
4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
5. Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия
6. Аутоиммунный гемоллиз с тепловыми гемолизинами
7. Аутоиммунный гемоллиз 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

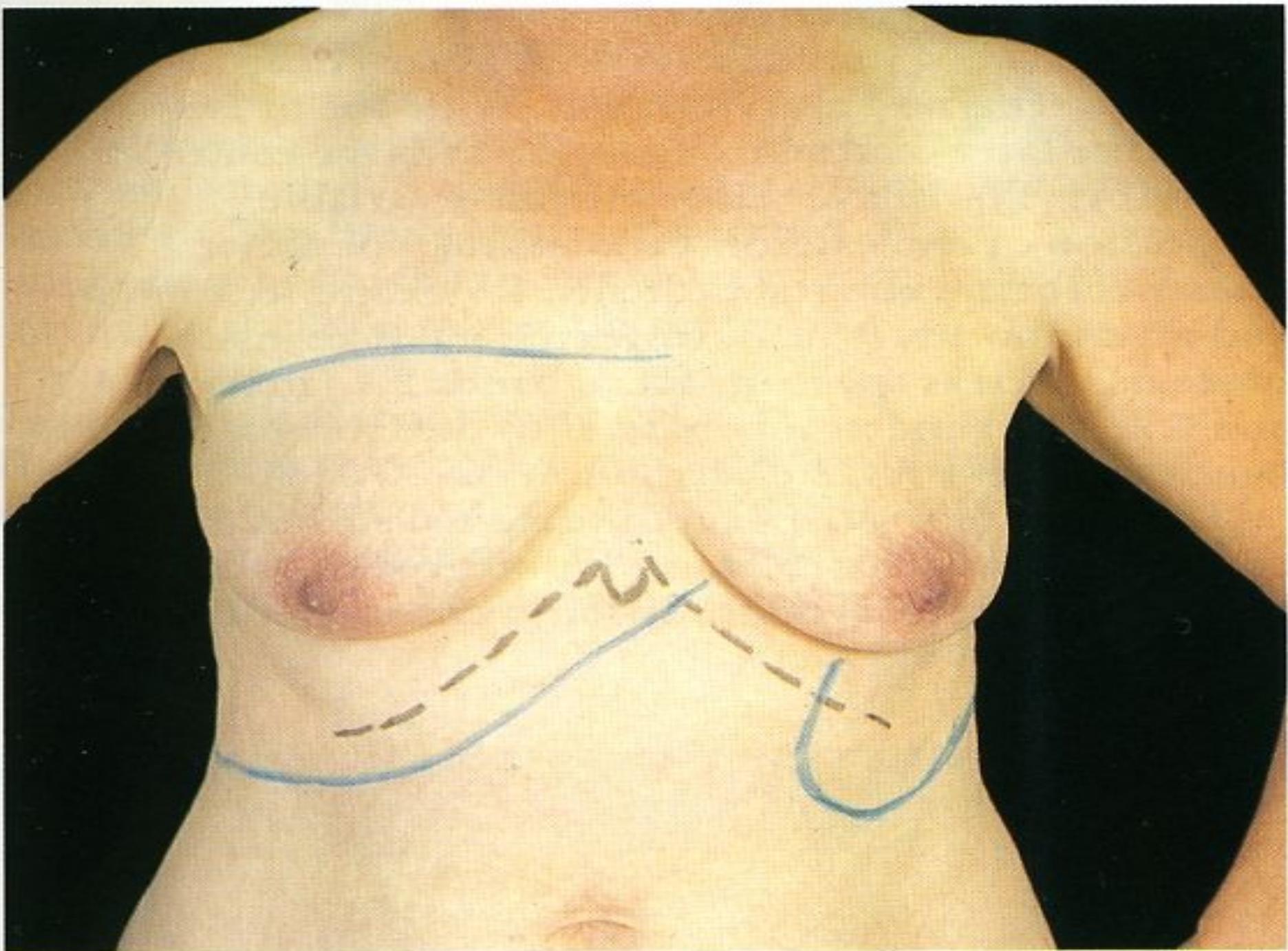




Fig.4.2 Haemolytic anaemia (autoimmune): scleral jaundice.

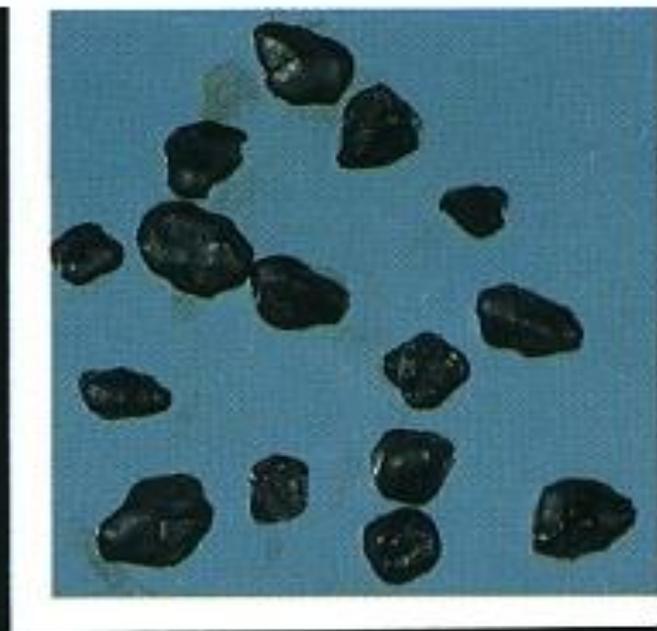
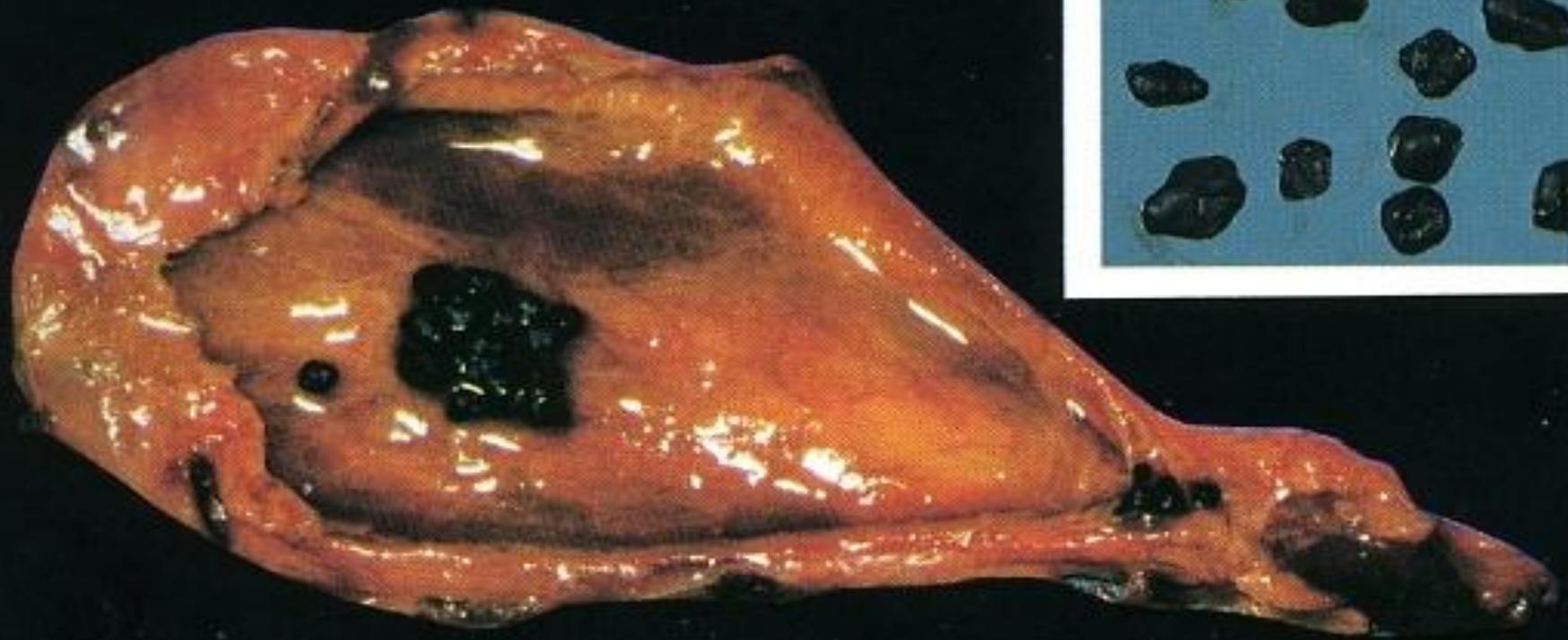
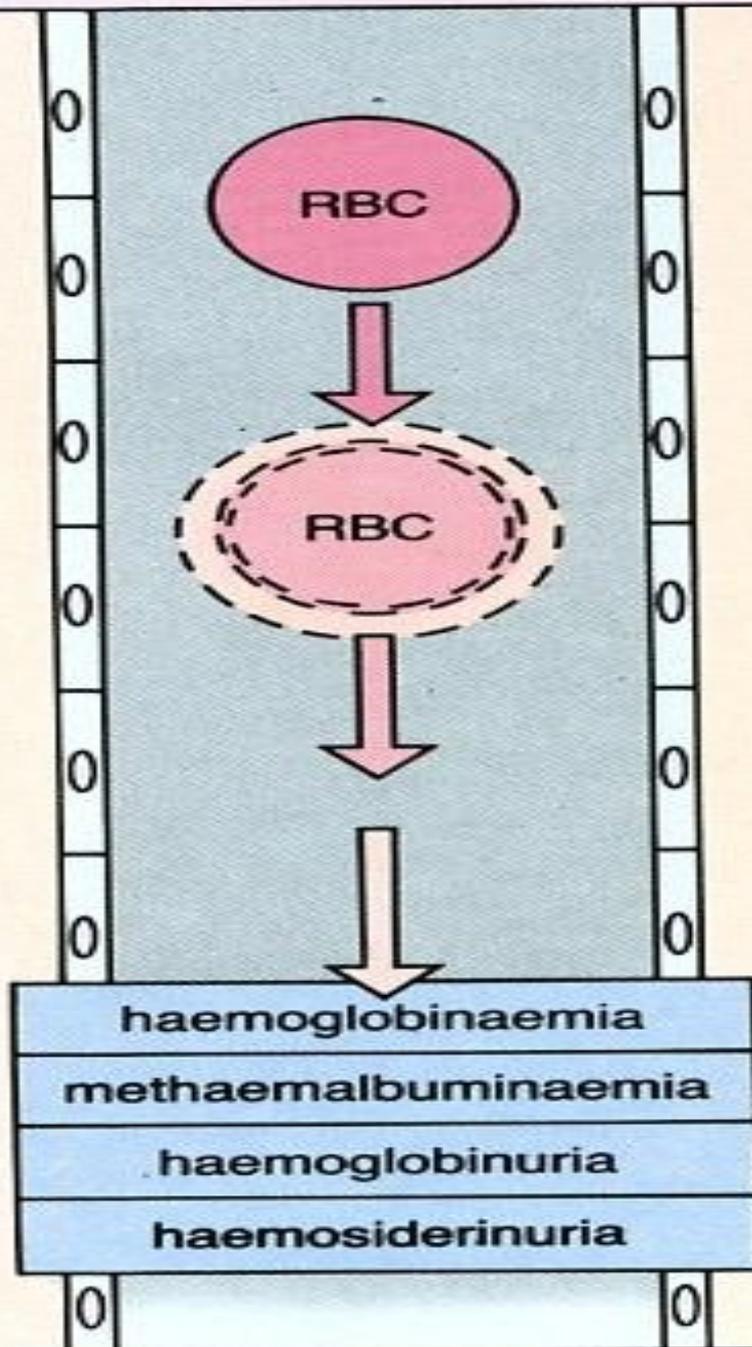


Fig.4.6 Thalassaemia major: opened gallbladder and its bilirubin gallstones (inset).

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)

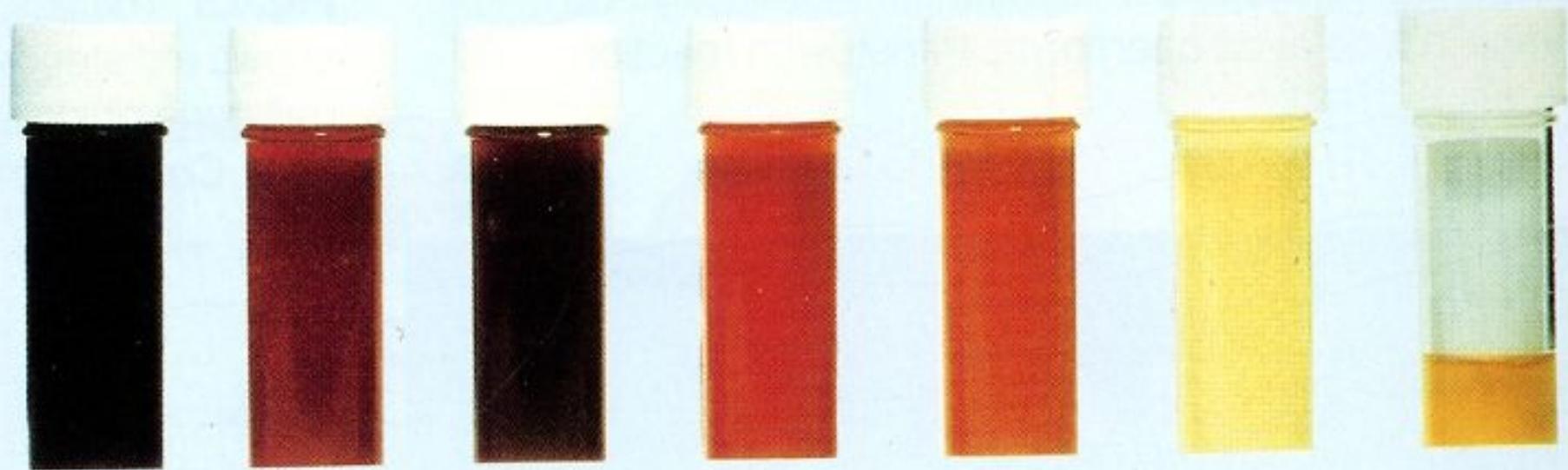


Fig.4.11 Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: urine samples showing haemoglobinuria of decreasing severity following an episode of acute intravascular haemolysis.

Лабораторные тесты

Увеличение количества ретикулоцитов

Морфология эритроцитов

Лейкоцитоз

Увеличение ЛДГ

Увеличение непрямого билирубин

Уменьшение гаптоглобина

Гемоглобинурия

Гемосидеринурия

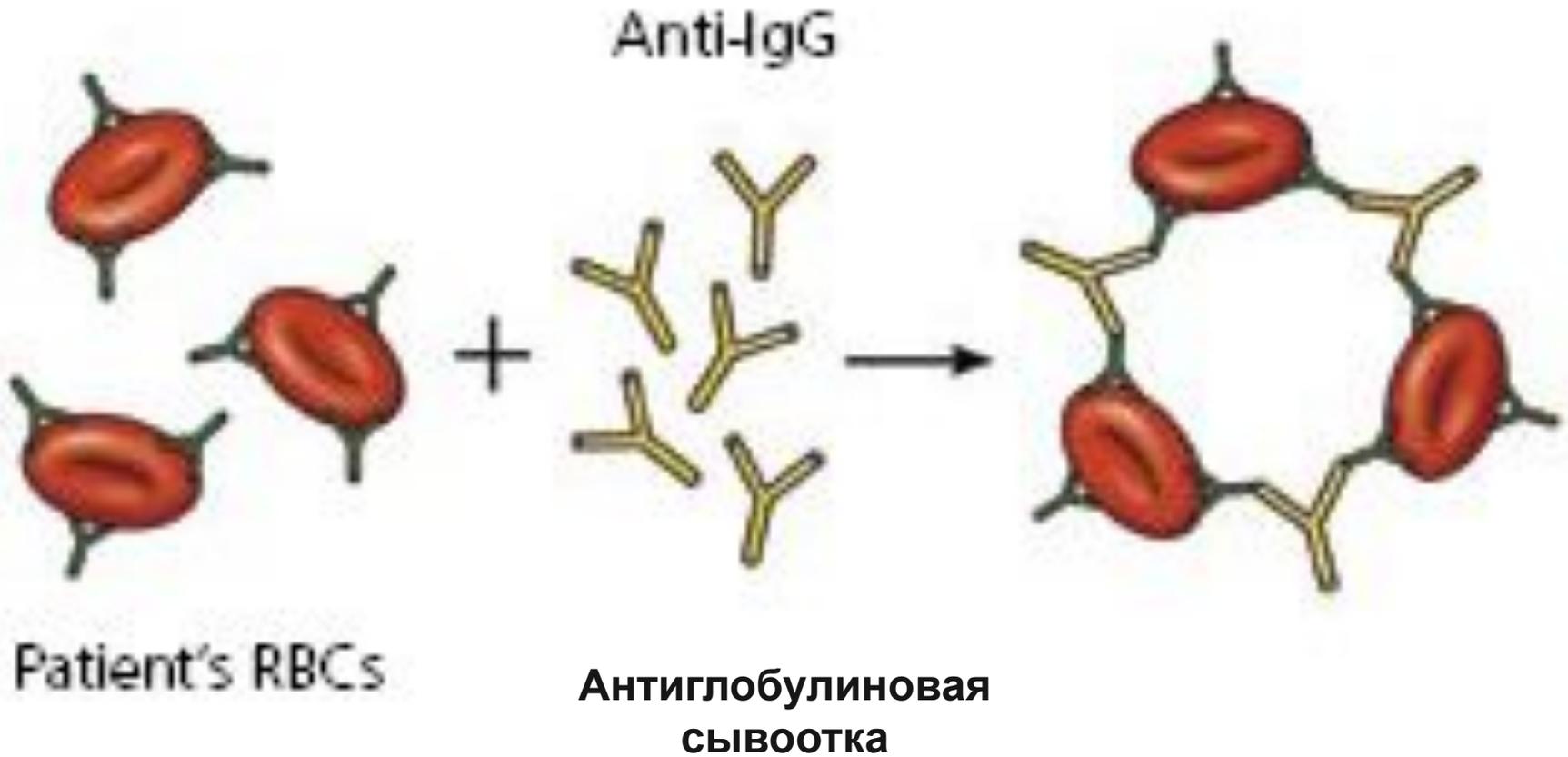
Лабораторные тесты

Дополнительные тесты

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

изменение М:Э соотношения

Проба Кумбса



Реакция Кумбса

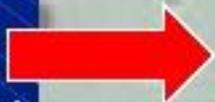
Определяет антитела, обволакивающие эритроциты

- 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 агглютинидами
- 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 гемоглинурия

- 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

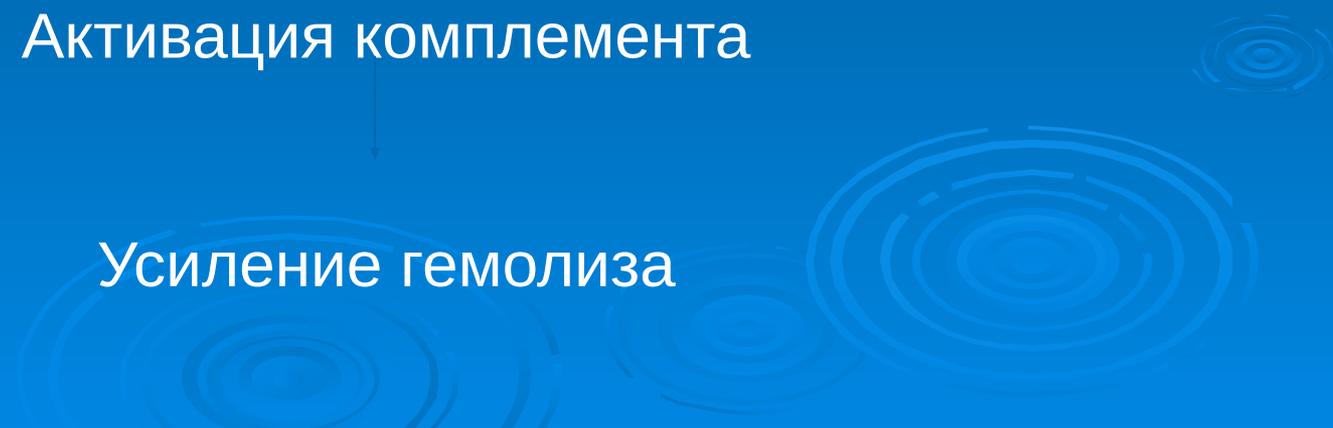
Гиповентиляция

Защисление плазмы

Активация комплемента



Усиление гемолиза



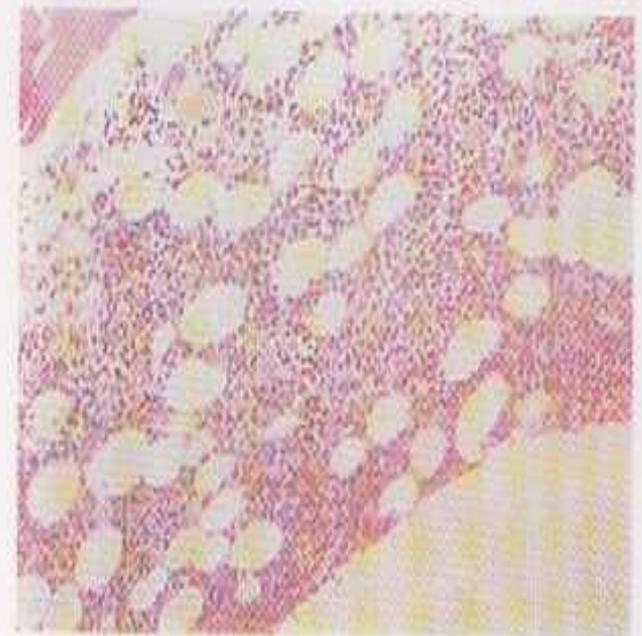
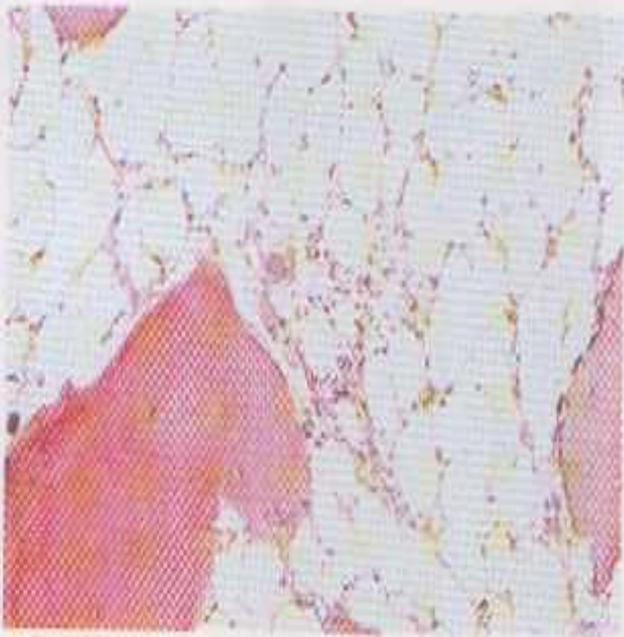
Диагностические критерии

- 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 отсутствие 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
- В12 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



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

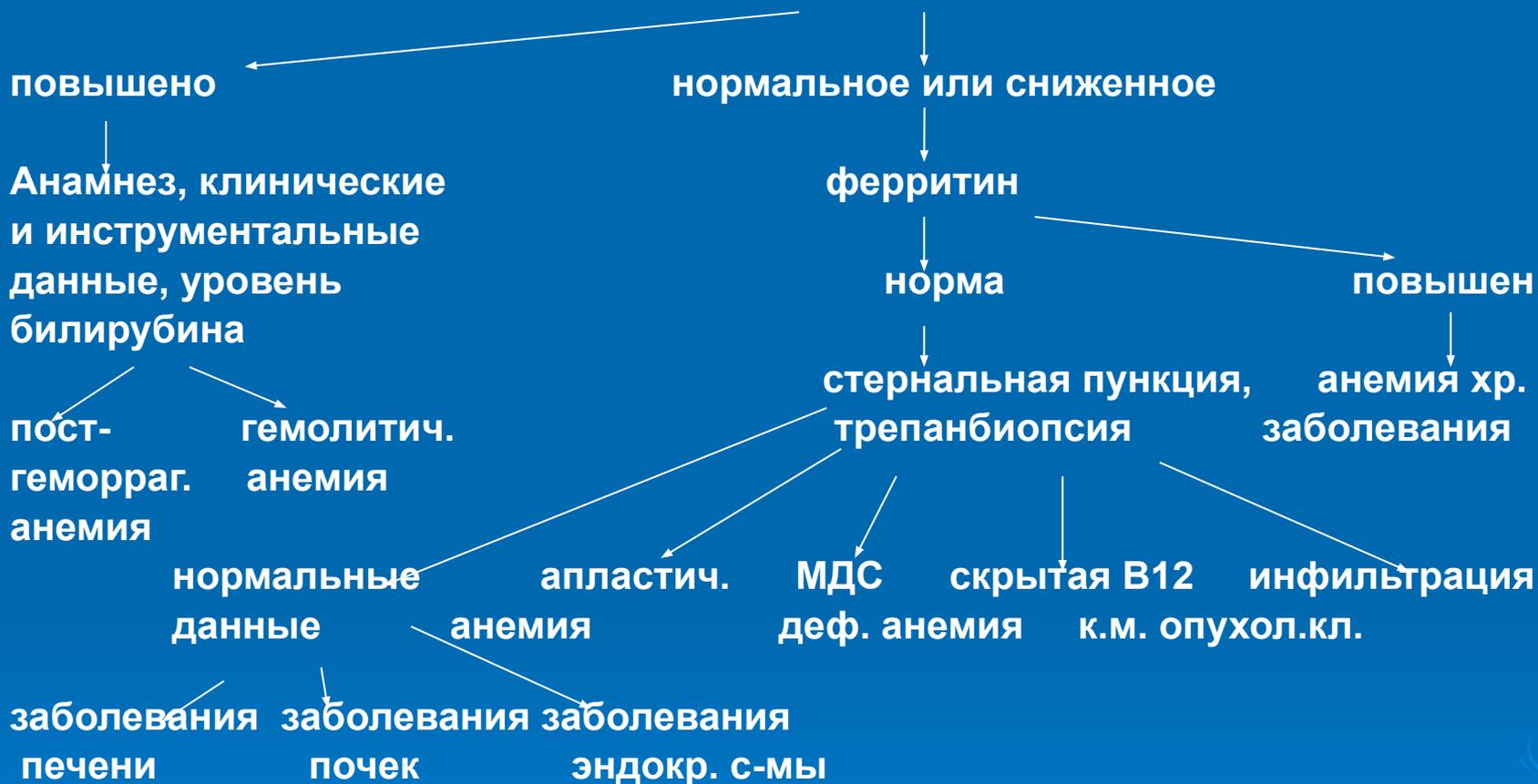
-МДС

-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

