

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТВА АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник главного
управления науки и
учебных заведений МЗРУз

_____ Исмаилов У.С

« _____ » _____ 2014г

Протокол № _____

«СОГЛАСОВАНО»

Директор Центра
развития медицинского
образования МЗРУз

_____ Алимова М.Х

« _____ » _____ 2014г

Протокол № _____

**РАЗНОВИДНОСТИ АНЕМИЙ,
ИХ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**
(Учебное руководство)

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии с
курсом гематологии.

**РАЗНОВИДНОСТИ АНЕМИЙ,
ИХ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
(Учебное руководство)**

Андижан-2014

Учреждения разработчики:

Андижанский Государственный медицинский институт.

Составители:

Юльдашева Нодира Эргашевна – Доцент кафедры факультетской, госпитальной, народной медицины и эндокринологии с курсом гематологии Анд Гос Ми.

Солиев Кодир Каримович – Заведующий кафедрой госпитальной терапии и гематологии Анд Гос Ми, доктор медицинских наук, профессор.

Тожиддинов Хусниддин Салохиддинович – Ассистент кафедры факультетской, госпитальной, народной медицины и эндокринологии с курсом гематологии Анд Гос Ми.

Рецензенты:

Салохиддинов Одил Салохитдинович - Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней АГМИ

Умаров З.Ф - ТМА доцент кафедры факультетской и Госпитальной терапии медико –педагогического факультета и внутренних болезней стоматологического факультета.

Учебное руководство на тему

«Разновидности анемии, их диагностика и лечение»

Учебное руководство обсуждено на заседании Ц.М.К. АГМИ

2014 « ___ » _____ протокол № _____

Учебное руководство утверждено научным советом АГМИ

2014 « ___ » _____ протокол № _____

Секретарь ученого совета, доцент:

Х.А. Хусанова

АННОТАЦИЯ

В учебном руководстве представлен раздел предмета гематологии-анемии. Цель руководства ознакомить студентов медицинских институтов разновидностями анемий, приучить их к диагностике, правильному всестороннему осмыслению патогенеза, провоцирующих факторов анемий и грамотного назначения патогенетического и этиологического лечения по нозологическим видам анемий. В руководстве последовательно раскрываются этиология, классификация, патогенез, дифференциальная диагностика и лечение наиболее распространенных видов анемий. Некоторые данные сформированы в таблицы, что облегчает освоение раздела данного предмета.

В конце руководства предлагается для размышления и запоминания дифференциальная диагностика основных видов анемий в виде обобщенной таблицы. Руководство оснащено тестами для закрепления знаний по излагаемой части гематологии, а также для самостоятельной проверки знаний студентов даны ответы на тесты.

Учебное руководство предназначено для студентов 5- курсов медицинских институтов по предмету гематология, а также для клинических ординаторов и резидентов по специальности гематология.

АННОТАЦИЯ

Укув кулланмада гематология фанининг камконликлар булими ёритилган. Кулланманинг максоди тиббиёт институти талабаларини камконликларнинг турлари, уларни ташхислаш, патогенези хакида хар томонлама тулик фикирлашга ургатиш, келтириб чиқарувчи омиллари, камконликларнинг турлари буйича тугри патогенетик ва этиологик даолашни белгилаш билан таништириш. Кулланмада камконликларнинг этиологияси, таснифи, патогенези, киёсий ташхиси, нисбатан куп тарқалган турларини даволаш, тартиб билан ёритилган. Айрим маълумотлар жадвал куринишида шакллантирилган булиб укувчининг узлаштиришини енгиллаштиради.

Кулланманинг охирида мулохаза килиш ва эслаб қолиш учун, камконликларнинг асосий турларини киёсий ташхислаш буйича умумлашган жадвал берилган. Кулланмада ёритилаётган камконликлар булими буйича талабалар билимини мустахкамловчи тестлар ва олган билимларини мустакил текширишлари учун тестларга жавоблар курсатилган.

Гематология фани буйича яратилган укув кулланма тиббиёт институтининг 5- курс талабалари, ҳамда гематология мутахассислиги буйича клиник ординаторлар ва резидентлари учун мулжалланган.

ANNOTATION

The unit of the subject hematology – anemias has been studied in the present manual. The aim of the manual is to introduce the students of medical institutes with forms of anemias, correct diagnosis, understanding of pathogenesis, producing factors of anemias and correct prescription of pathogenetic and etiologic treatment of exact forms of anemias. Etiology, classification, pathogenesis, differential diagnosis and treatment of widespread forms of anemias are observed in this manual. Some data are given in tables that makes easier the mastering of the present unit of this subject.

At the end of the manual the differential diagnosis of the main forms of anemias is given in the generalised table. There are given special tests with answers for improving knowledge of the represented unit of hematology and for self examining.

This manual is aimed to the 5th year students of medical institutes on subject hematology, and for clinic ordinators and residents on hematology speciality.

Contents:

Introduction	5
Posthemorrhagic anemia	16
Ferrum deficiency anemia	18
Ferrum redistribution anemia	35
Ferrum resistant anemia	35
Treatment of ferrum deficiency anemia	46
Megaloblast anemias	47
Anemia with deficiency of B12	47
Folic acid deficiency anemia	62
Treatment of megaloblast anemias	69
Anemias connected with the deficiency of the spinal cord.	71
Treatment of aplastic anemias	85
Hemolytic anemias	89
Genetic hemolytic anemias	92
Treatment of genetic hemolytic anemias	124
Acquired hemolytic anemias	128
Treatment of acquired hemolytic anemias	143
Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	152
Differential diagnosis of the main forms of anemias	154
Morphology of erythrocytes	155
Tests	157
Answers	188
Literature	189

Мундарижа:

Кириш	5
Постгеморрагик камконлик	16
Темир танкислиги камконлиги	18
Темир кайта таксимловчи камконлик	35
Темирга туйинган камконлик	35
Темир танкислиги камконлигини даволаш	46
Мегалобласт камконликлар:	47
В12 етишмовчилиги камконлиги	47
Фолевоетишмаслиги камконлиги	62
Мегалобласт камконликларни даволаш	69
Суяк кумиги етишмовчилигига боғлиқ камконликлар	71
Апластик камконликларни даволаш	85
Гемолитик камконликлар	89
Ирсий гемолитик камконликлар	92
Ирсий гемолитик камконликларни даволаш	124
Орттирилган гемолитик камконликлар	128
Орттирилган гемолитик камконликларни даволаш	143
Пароксизмал тунги гемоглобинурияни даволаш	152
Камконликларнинг асосий турларини қиёсий ташхислаш	154
Эритроцитлар морфологияси	155
Тестлар	157
Жавоблар	188
Кулланилган адабиётлар руйхати	189

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Посгеморрагическая анемия	16
Железадефицитная анемия	18
Железаперераспределительная анемия	35
Железанасыщенная анемия	35
Лечение железадефицитной анемии	46
Мегалобластная анемия:	47
В12 дефицитная анемия	47
Фолиеводефицитная анемия	62
Лечение мегалобластных анемий	69
Анемии связанные с костномозговой недостаточностью	71
Лечение апластической анемии	85
Гемолитические анемии	89
Наследственные гемолитические анемии	92
Лечение наследственных гемолитических анемий	124
Приобретенные гемолитические анемии	128
Лечение приобретенной гемолитической анемии	143
Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии	152
Дифференциальная диагностика основных видов анемий	154
Морфология эритроцитов	155
Тесты	157
Ответы	188
Список использованных литератур	189

РАЗНОВИДНОСТИ АНЕМИЙ, ИХ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Введение. Анемия-клиникогематологический синдром, характеризующийся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов, что приводит к развитию кислородного голодания тканей. Анемия, являясь состоянием генерализованной гипоксии, неблагоприятно влияет на общее самочувствие больных, ухудшает качества жизни, влияет на психологический статус и поведенческие реакции больного, снижает общий иммунитет, способствует реализации органной и эндокринной патологии, отягощает течение сопутствующих заболеваний, является частой причиной детской и материнской смертности, осложнений в родах и после них. Несомненны и экономические потери, обусловленные временной или полной нетрудоспособностью, снижением производительности труда, инвалидизацией. В руководстве приведены клинико-морфологические, иммунологические и другие критерии диагностики, принципы диагностики отдельных нозологических форм и вариантов анемий, относящихся к заболеваниям кроветворной системы. Подробно освещены в практике встречаемые вопросы основных видов анемий.

Представление о кроветворении: Кровь это жидкий орган, состоящий из жидкой части плазмы и взвешенных в ней клеток (форменных элементов): эритроцитов (красных кровяных телец), лейкоцитов (белых кровяных телец) и тромбоцитов (красных пластинок). Костный мозг является у человека основным местом образования клеток крови. В онтогенезе человека локализация кроветворной ткани и параметры кроветворной ткани подвергаются значительным изменениям. Формирование кроветворной системы начинается уже в конце второй недели внутриутробного развития. Начиная со второго месяца кроветворение локализуется преимущественно в печени. Которая до 6 месяцев является основным кроветворным органом. Однако в последующие месяцы антенатального периода печень, хотя и в

меншей степени, участвует в кроветворении, которое прекращается в ней только через неделю после рождения ребенка. С 5-го по 7-й месяц в кроветворении активно участвует селезенка. В которой в этот период осуществляется эритро-,грануло-,мегакариоцитопоэз и лимфоцитопоэз. Следует отметить, что как в антенатальном, так и в постнатальном периоде ведущее значение в формировании и функционировании лимфатических органов принадлежит вилочковой железе, развитие которой в филогенезе и онтогенезе предшествует образованию лимфатических узлов. Лимфопоэз заметно нарастает после 6-7 мес и далее в первые годы жизни ребенка. С 5-го месяца эмбрионального развития костный мозг активно включается в кроветворение и становится основным кроветворным органом.

У взрослого человека костный мозг является основным местом образования клеток крови. В нём находится преобладающее число стволовых кроветворных клеток, происходит образование эритроцитов, гранулоцитов, лимфоцитов. Моноцитов и тромбоцитов. Костный мозг участвует в разрушении эритроцитов. Реутилизации железа, синтезе гемоглобина, является местом накопления резервных липидов.

Принято считать анемией снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л и количества эритроцитов ниже $4 \times 10^{12}/\text{л}$ у мужчин и соответственно ниже 120 г/л и $3.5 \times 10^{12}/\text{л}$ у женщин.

Нормальные показатели периферической крови

Показатели	Пол	Абсолютное количество	Относительные Величины
Эритроциты	М	$4.0-5.5 \times 10^{12}/\text{л}$	
	Ж	$3.5-4.5 \times 10^{12}/\text{л}$	
Гемоглобин	М	130-170 г/л	
	Ж	120-140 г/л	
Цветной показатель			0.85-1.05
Гематокрит	М		40-48%
	Ж		36-42%
Среднее содержание одном эритроците		27-35 пг	
Средний объем эритроцита		80-95 мкм ³	
Средний диаметр		7-8 мкм	
Ретикулоциты		2-10‰	
Лейкоциты		$4-9 \times 10^9/\text{л}$	
Палочкоядерные нейтрофилы		0.04-0.3 х	1-6%
Сегментоядерные		$2.0-5.5 \times 10^9/\text{л}$	45-70%
Эозинофилы		0.04-0.35 х	1-5%
		$10^9/\text{л}$	
Базофилы		$0-0.09 \times 10^9/\text{л}$	0-1%
Лимфоциты		$1.2-3.5 \times 10^9/\text{л}$	18-40%
Моноциты		0.08-0.60 х	2-9%
Тромбоциты		$10^9/\text{л}$ 150-400 х	
СОЭ	М	1-10 мм/ч	
	Ж	2-15 мм/ч	

Классификация анемий

Существуют различные классификации анемий. Наибольший интерес для практического врача представляет *патогенетическая классификация анемий*, основные принципы которой были разработаны М. П. Кончаловским и далее усовершенствованы И. А. Кассирским (1970), Л. И. Идельсоном (1979), Л. И. Дворецким и П. А. Воробьевым (1994):

I. Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические):

1. Острая постгеморрагическая анемия.
2. Хроническая постгеморрагическая анемия.

II. Анемии вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина:

1. Железодефицитная анемия.
2. Железоперераспределительная анемия (нарушение реутилизации железа)
3. Железонасыщенная (сидероахрестическая) анемия, связанная с нарушением синтеза гема.

III. Мегалобластные анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК:

1. В₁₂- и фолиеводефицитные анемии.
2. Мегалобластные анемии, обусловленные наследственным дефицитом ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований.
3. В₁₂-ахрестическая анемия.

III. Гипопролиферативные анемии:

1. Гипопластическая (апластическая) анемия.
2. Рефрактерная анемия при миелодиспластическом синдроме.
3. Анемия при гемобластозах.
4. Анемия при метастазах рака в костный мозг.
5. Дисэритропоэтические анемии.

IV. Анемии вследствие усиленного кроворазрушения (гемолитические):

1. Наследственные:
 - 1.1. Связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов (микросфероцитарная анемия Миньковского-Шаффара, овалоцитоз, акантоцитоз).

1.2.Связанные с дефицитом ферментов в эритроцитах.

1.3.Связанные с нарушением синтеза гемоглобина (серповидноклеточная анемия, гемоглобинозы, талассе- мия).

2.Приобретенные:

2.1.Аутоиммунные

2.2.Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

2.3.Лекарственные.

2.4.Травматические и микроангиопатические.

2.5.Вследствие отравления гемолитическими ядами и бактериальными токсинами.

IV. Анемии смешанные.

Наряду с патогенетической классификацией существует *морфологическая классификация анемий* (Wintrobe, Lukens, Lee, 1993), в которой основным признаком является размер эритроцита:

I. Макроцитарная анемия ($MCV > 100 \text{ мкм}^3$ (фл); диаметр эритроцитов $> 8 \text{ мкм}$)

1. Мегалобластная:

- Дефицит витамина B_{12}
- Дефицит фолиевой кислоты
- Врожденные нарушения синтеза ДНК
- Лекарственно-индуцированные нарушения синтеза ДНК.

2. Немегалобластная:

- Ускоренный эритропоэз (гемолитическая анемия)
- Увеличение поверхности эритроцитарной мембраны (ответ на кровопотерю, при заболеваниях печени, обструктивной желтухе, после спленэктомии)
- При микседеме
- При гипо- и апластической анемии (генез макроцитоза не ясен)
- При хронических обструктивных заболеваниях легких
- При алкоголизме

- При миелодиспластическом синдроме
- При рефрактерной анемии, обусловленной делецией длинного плеча 5-й хромосомы

- Приобретенная сидеробластная анемия
- Врожденная дисэритропоэтическая анемия

II. Микроцитарная анемия ($MCV < 80 \text{ мкм}^3$ (фл*), диаметр эритроцитов $< 6.5 \text{ мкм}$)

- Дефицит железа
- Нарушение синтеза глобина (талассемия, гемоглобинопатии)
- Нарушение синтеза порфирина и гема
- Другие нарушения обмена железа .Нормоцитарная анемия ($MCV 81-99 \text{ мкм}^3$ (фл), диаметр эритроцитов $7.2-7.5 \text{ мкм}$)
- Недавняя кровопотеря
- Значительное увеличение объема плазмы (беременность, гипертоническая энцефалопатия)
- Гемолиз эритроцитов
- Гипо- и апластическая анемия
- Инфильтративные изменения в костном мозге (лейкемия, множественная миелома, миелофиброз)
- Эндокринная патология (гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность)
- Различные хронические заболевания
- Болезни почек
- Цирроз печени

Диаметр эритроцита измеряется с помощью окуляр-микрометра. Диаметр нормального эритроцита составляет $7.2-7.5 \text{ мкм}$ — это нормоцит, эритроцит с диаметром менее 6.5 мкм называется микроцитом, а более 8 мкм

— макроцитом. Однако существует мнение, что диаметр эритроцита не отражает в полной мере его размер, особенно при изменении его формы.

В связи с этим для морфологической характеристики анемий рекомендовано применение индексов эритроцитов. Они представлены в табл. 2. В соответствии с приведенными индексами нормоцитами следует считать эритроциты, имеющие объем 80-100 мкм³ фемтолитр(фл), макроцитами — больше 100 мкм³ (фл), микроцитами — меньше 80 мкм³ (фл). Нормохромными являются эритроциты, имеющие содержание гемоглобина 26-34 пг или среднюю концентрацию гемоглобина 31-37%, гипохромными — соответственно ниже 26 пг и 31%, гиперхромными — выше 34 пг и 37%.

Морфологическая характеристика анемий с учетом эритроцитарных индексов

Вид анемии	Эритроцитарный индекс		
	MCV	MCH	MCHC
Нормоцитарна	Норма	норма	Норма
Микроцитарна	Снижен	снижен	Снижен
Макроцитарна	Повышен	повышен	норма или

Характеристика нормо-, макро- и микроцитарной анемий с учетом эритроцитарных индексов представлена в табл. 3.

Индексы эритроцитов (Riedinger, Rodak, 1998)

Наименование	Формула расчета	Нормальная величина
MCV ¹	$MCV = \frac{\text{гематокрит (\%)} \times 10}{\text{эритроциты} (\times 10^{12}/л)}$	80-100 мкм ³ или фл (фемтолитр) (1 фемтолитр = 10 ⁻¹⁵ л)
MCH ²	$MCH = \frac{\text{гемоглобин (г/дл)} \times 10}{\text{эритроциты} (\times 10^{12}/л)}$ или $MCH = \text{цв показатель} \times 33,3$	26-34 пг (1 пикограмм = 10 ⁻¹² г)
MCHC ³	$MCHC = \frac{\text{гемоглобин (г/дл)} \times 100}{\text{гематокрит (\%)}}$	31-37 г/100 мл крови или 31-37 г%

Примечания:

¹ Mean corpuscular volume — средний объем эритроцита.

² Mean corpuscular hemoglobin — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах.

³ Mean corpuscular hemoglobin concentration — средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Нормоцитарными являются следующие виды анемий: гипопластическая; гемолитические (за исключением наследственной микросфероцитарной анемии и некоторых видов гемоглобинопатий); анемия при хронической почечной недостаточности; анемия при недостаточности функции щитовидной железы; анемия при миелодиспластическом синдроме.

К *микроцитарным* анемиям относятся разновидности гемолитической анемии — наследственная микросфероцитарная анемия, талассемия; железодефицитная; железонасыщенная сидеробластная анемия.

Макроцитарными являются мегалобластные анемии — при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, при эритромиелозе.

Определенное клиническое значение по-прежнему сохраняет классификация анемий по цветовому показателю.

Цветовой показатель — расчетная величина, отражающая содержание гемоглобина в эритроците. Цветовой показатель рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Цветовой показатель} = \frac{\text{Содержание Hb (г\%)} \times 0.3}{\text{Число эритроцитов (млн/мм}^3\text{)}}$$

Пример расчета:

Содержание Hb 80 г/л = 8 г%;

Количество эритроцитов $2.8 \times 10^{12}/л = 2.8$ млн в 1 мм³.

$$\text{Цветовой показатель} = \frac{8 \times 0.3}{2.8} = 0.85$$

Классификация анемий по цветовому показателю позволяет врачу в определенной мере сузить круг диагностического поиска и упростить дифференциальную диагностику:

I. Анемия гипохромная, цв. показатель ниже 0.8:

1. Железодефицитная анемия.
2. Железоперераспределительная анемия.
3. Железонасыщенная (сидероахрестическая) анемия.
4. Тиреопривная анемия (при гипофункции щитовидной железы).
5. Талассемии.

II. Анемия нормохромная, цв. показатель 0.85-1.05:

1. Анемия при хронической почечной недостаточности.
2. Анемия при гипофизарной недостаточности.
3. Гипопластическая (апластическая) анемия.
4. Парциальная красноклеточная анемия.
5. Анемия при миелодиспластическом синдроме.
6. Лекарственная и лучевая цитостатическая болезнь.
7. Анемия при злокачественных новообразованиях и гемобластозах.
8. Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани.
9. Анемия при хроническом активном гепатите и циррозе печени (кроме хронической постгеморрагической анемии).
10. Гемолитическая анемия (кроме талассемий).
11. Острая постгеморрагическая анемия.

III. Анемия гиперхромная, цв. показатель выше 1.05:

1. В₁₂-дефицитная анемия.
2. В₁₂-ахрестическая анемия (при эритромиелозе).
3. Фолиеводефицитная анемия.

Примечание тиреопривная анемия может быть нормохромной, а анемия при хронической почечной недостаточности — гипохромной

Классификацию анемий согласно МКБ-10 см. в приложении.

Одним из важных показателей, используемых в дифференциальной диагностике анемий, является RDW (red cell distribution width) — широта распределения эритроцитов по объему. Она определяется графически в виде гистограммы. На гистограммах по оси абсцисс (X-ось) откладывается объем эритроцитов в фемтолитрах, а по оси ординат (Y-ось) — количество или частота встречаемости эритроцитов различного объема. Современные автоматические анализаторы крови позволяют получить гистограмму объема эритроцитов.

Нормальная величина стандартного отклонения объема эритроцитов RDW составляет 11.5-14.5%. По величине показателя RDW оценивается степень анизоцитоза.

Эритроцитарные индексы основных видов анемий представлены в табл.

В дальнейшем материал излагается в соответствии с патогенетической классификацией анемий.

Эритроцитарные индексы основных видов анемий (цит.: Н. Д. Баркар, 1997)

Вид анемии	Цветовой показатель	Диаметр эритроцитов, мкм	Объем эритроцитов (MCV), мкм ³	Содержание Hb в эритроцитах (MCH) пгг	Показатель RDW (%)	отклонения объема эритроцита)	Характеристика
Железодефицитная	Менее 08	Менее 65	Менее 80	Менее 27	Высокий		Гипохромная микроцитарная
B12-(фолиево)дефицитная	Более 11	Более 8	Более 98	Более 33	Высокий		Гиперхромная макроцитарная
Острая постгеморрагическая	08-105	72-75	80-90	27-33	Норма		Нормохромная нормоцитарная
Гемолитическая	08-105	Менее 65 или норма	Менее 80 или норма	Более 33 или норма	Высокий		Нормохромная нормоцитарная или гиперхромная микроцитарная (сфероцитарная)
Апластическая	08-105	72-75	80-90	27-33	Норма		Нормохромная нормоцитарная

ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ - АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ КРОВОПОТЕРИ.

Различают острую и хроническую постгеморрагическую анемию. Хроническая постгеморрагическая анемия по сути, является железодефицитной.

Острая постгеморрагическая анемия — это анемия, вызываемая быстрой и массивной кровопотерей.

Этиология и патогенез

Основными причинами острой постгеморрагической анемии являются значительные кровопотери при травмах и ранениях, сопровождающихся повреждением кровеносных сосудов, а также кровотечения из внутренних органов (желудочно-кишечные, почечные, легочные, из мочевого пузыря) при заболеваниях и геморрагических диатезах, маточные кровотечения, разрывы аневризматические измененных сосудов.

В ответ на быструю и массивную кровопотерю развиваются компенсаторно-приспособительные реакции организма: гиперпродукция надпочечниками катехоламинов, увеличение секреции АДГ, активация системы РАА, что способствует мобилизации крови из депо. Кроме того, увеличивается продукция эритропоэтина, что стимулирует эритропоэз, также развивается гемодилюция.

Клиническая картина и диагноз

Клинические проявления острой кровопотери и соответственно острой постгеморрагической анемии достаточно однотипны независимо от этиологического фактора и обусловлены, с одной стороны, величиной кровопотери, с другой — продолжительностью кровотечения.

В 1-2 сутки от начала кровотечения основными клиническими проявлениями острой кровопотери являются резкая слабость, одышка, сильное головокружение и обморочное состояние (особенно при попытке встать), шум в ушах, потемнение в глазах, сухость во рту, мелькание мушек перед глазами, холодный пот, выраженная бледность кожи и видимых слизистых

оболочек. При исследовании сердечно-сосудистой системы отмечаются частый, нередко аритмичный слабый пульс (при тяжелой кровопотере — нитевидный), тахикардия, приглушенность сердечных тонов, негромкий систолический шум на верхушке сердца, низкое артериальное давление (вначале может незначительно повыситься из-за рефлекторного спазма артериол), учащенное дыхание. Большая и быстрая кровопотеря сопровождается развитием геморрагического коллапса: больной вял, заторможен (может наступить потеря сознания), бледен, покрыт холодным потом, дыхание учащенное, поверхностное, пульс нитевидный, систолическое и диастолическое АД резко снижено, у некоторых больных возможны рвота, судороги, наступает олигоанурия. Диагноз острой постгеморрагической анемии и геморрагического шока, как правило, затруднений не вызывает. Он базируется на основании вышеописанной клинической картины (симптомов кровотечения и геморрагического шока), а также указанных изменений периферической крови.

Динамика показателей периферической крови при острой кровопотери.
(таблица)

	1-2 день	2-3 день	5-6 день	2-3 недели
Уровень гемоглобина	Нормальный	Снижен	Снижен	Нормальный
Количество эритроцитов	Нормальное	Снижено	Снижено	Нормальное
Нормобласт	Отсутствуют	Могут быть	Могут	Отсутствуют
Количество лейкоцитов	Увеличено	Нормальное	Увеличено	Нормальное
Лейкоцитарная формула	Сдвиг влево	Может быть сдвиг влево	Выражен сдвиг	Нормальная
Количество ретикулоцит	Нормальное	Нормальное	Значительное увеличение	Нормальное

Количество тромбоцитов	Увеличено	Нормальное	Увеличено	Нормальное
		или несколько		
		кратное		
		увеличено		

Примечание: при обильном кровотечении нормализация показателей гемоглобина и эритроцитов наступает значительно позже 2-3 недель.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия — это анемия, обусловленная дефицитом железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. Люди, страдающие скрытым дефицитом железа и железодефицитной анемией, составляют 15-20% населения Земли. Наиболее широко железодефицитная анемия распространена среди детей, подростков, женщин детородного возраста, пожилых людей.

Общепринято выделять две формы железодефицитных состояний: латентный дефицит железа и железодефицитную анемию.

Латентный дефицит железа характеризуется уменьшением количества железа в его депо и снижением уровня транспортного железа крови при еще нормальных показателях гемоглобина и эритроцитов.

Основные сведения об обмене железа

Железо играет в организме человека важнейшую роль, так как участвует в регуляции обмена веществ, в процессах переноса кислорода, в тканевом дыхании и оказывает огромное влияние на состояние иммунологической резистентности. Почти все железо, содержащееся в организме человека, входит в состав различных белков и ферментов. Можно выделить две его основные формы: гемовое (входящее в состав гема) и негемовое (входящее в состав белков и ферментов, не содержащих гема) (рис. 2). В молекуле гема железо связано с протопорфирином. Гем входит в состав гемоглобина, миоглобина, ферментов каталазы, лактопероксидазы. В

негемовой форме железо содержится в ферритине, гемосидерине, трансферине, а также в ферментах аконитазе, ксантинооксидазе, НАД • Н-дегидрогеназе.

Общее содержание железа в организме человека составляет в среднем 4.5-5 г (у женщин — 3-4 г, у мужчин — 3-5 г).

Распределение железа в организме человека:

Фонды железа	Содержание
Железо эритрона (железо в составе циркулирующих эритроцитов и в костного мозга)	2 8-2 9
Железо депо (в составе ферритина и Железо тканевое (миоглобин, цитохромы,	0 5-1 5 0 125-0 140
Железо транспортное (связанное с белком трансферрином)	0 003-0 004

Организм человека ежедневно получает с пищей около 15-20 г железа. В 12-перстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки в обычных условиях всасывается 1-1.5 мг, а при повышенной потребности организма в железе и его дефиците всасывается около 2 мг (по некоторым данным около 2.5-3 мг) железа в сутки.

Железо содержится в продуктах животного и растительного происхождения: в мясе, печени, почках, легких, сердце, рыбе, яйцах, бобах сои, петрушке, горохе, шпинате, сушеных абрикосах, черносливе, изюме, рисе, хлебе, яблоках, фасоли, кукурузе, шиповнике, меде, шоколаде, гематогене.

В продуктах животного происхождения железо может содержаться в виде Fe^{2+} гема (мясо), гемосидерина и ферритина (печень). Растительные продукты содержат негемовое железо преимущественно в виде трехвалентных ионов Fe^{3+} . Двухвалентное железо Fe^{2+} , входящее в состав

гема, растворяется в щелочной среде тонкой кишки и хорошо всасывается, практически без участия соляной кислоты желудочного сока. Наибольшее количество железа всасывается из мяса, особенно телятины. Железо растительных продуктов (негемовое) поступает преимущественно в виде трехвалентных ионов (Fe^{3+}) и не растворимо в щелочной среде тонкого кишечника. Трехвалентное железо растительных продуктов в желудке под влиянием соляной кислоты переходит в двухвалентное (Fe^{2+}), которое легко растворяется в щелочной среде и хорошо всасывается.

На всасывание железа оказывают влияние различные вещества

В медицинской литературе долгое время обсуждался вопрос о взаимосвязи развития железодефицитной анемии со сниженной желудочной секрецией и дефицитом в желудочном содержимом соляной кислоты. В настоящее время установлено, что дефицит соляной кислоты не приводит к развитию железодефицитной анемии при полноценном питании с включением в рацион мяса и отсутствии потерь железа из организма. Объясняется это тем, что, как указывалось выше, железо гема мясных продуктов всасывается без участия соляной кислоты. Однако ахилия может в определенной мере способствовать развитию железодефицитной анемии при наличии значительных потерь железа из организма и высокой потребности в железе.

Главными местами всасывания железа являются двенадцатиперстная кишка и верхние отделы тощей кишки.

Абсорбция железа осуществляется с помощью особого белка — мукозного апотрансферина. Этот белок синтезируется в печени, затем поступает в энтероциты. Из энтероцитов мукозный апотрансферин выделяется в просвет кишечника, где загружается железом, после чего проникает в энтероцит. Далее на базальной стороне энтероцита мукозный трансферин передает железо в кровь плазменному трансферину, образуется комплекс железо-трансферин, доставляющий железо к костному мозгу. Всасывание железа регулируется синтезом мукозного трансферина, при

дефиците железа концентрация его в энтероцитах возрастает. Часть железа в энтероците включается в ферритин, который можно считать медленно обменивающимся пулом железа в слизистой оболочке тонкой кишки.

При увеличении потребности организма в железе и при снижении его запасов усиливается поступление железа в плазму и резко уменьшается его отложение в энтероцитах в виде ферритина.

В крови железо циркулирует в комплексе с плазменным *трансферин*ом. Этот белок, относящийся к β -глобулиновой фракции, имеет молекулярную массу около 88000 дальтон и синтезируется преимущественно в печени и в небольших количествах в лимфоидной ткани, молочной железе, тестикулах и яичниках.

Затраты железа на эритропоз составляют 25 мг в сутки, что весьма значительно превышает возможности всасывания железа в кишечнике. В связи с этим для гемопоза постоянно используется железо, освобождающееся при распаде эритроцитов в селезенке.

Наиболее распространенная форма депонирования железа в организме — ферритин.

Ферритин имеет молекулярную массу около дальтон и представляет собой водорастворимый гликопротеиновый комплекс, состоящий из расположенного в центре железа, покрытого белковой оболочкой из апоферритина. Каждая молекула ферритина содержит от 1000 до 3000 атомов железа.

Ферритин определяется почти во всех органах и тканях, но наибольшее его количество обнаруживается в макрофагах печени, селезенки, костного мозга, эритроцитах и в сыворотке крови. Ферритин присутствует также и в слизистой оболочке тонкой кишки

При нормальном балансе железа в организме устанавливается своеобразное равновесие между содержанием ферритина в плазме и депо (прежде всего в печени и селезенке). Уровень ферритина в крови отражает количество депонированного железа. Ферритин создает запасы железа в

организме, которые могут быстро мобилизоваться при повышении потребности тканей в железе.

Другая форма депонирования железа — *гемосидерин* — малорастворимое производное ферритина с более высокой концентрацией железа, состоящее из агрегатов кристаллов железа, не имеющих апоферритиновой оболочки.

Гемосидерин накапливается в макрофагах костного мозга, селезенки, в купферовских клетках печени.

ЭТИОЛОГИЯ

Хронические кровопотери

Хронические кровопотери являются одной из самых частых причин железодефицитной анемии. Наиболее характерны необильные, но длительные кровопотери, которые незаметны для больных, но постепенно значительно снижают запасы железа и приводят к развитию анемии. Так как 1 мл крови содержит 0.5 мг железа, то длительная ежедневная потеря 2 чайных ложек крови (10 мл или 5 мг железа), например, при кровоточащем геморрое, постепенно приведет к развитию железодефицитной анемии, так как превышает физиологическую суточную потерю и возможность всасывания железа из кишечника.

Основные источники хронических кровопотерь

Маточные кровопотери — несомненно самая частая причина железодефицитной анемии у женщин. У пациенток репродуктивного возраста чаще всего речь идет о длительных и обильных кровопотерях во время менструации. Нормальной считается менструальная кровопотеря, составляющая 30-60 мл (15-30 мг железа). При полноценном питании женщины (с включением мяса, рыбы и других железосодержащих продуктов) из кишечника максимально может всосаться ежедневно 2 мг, а за месяц — 60 мг железа и, следовательно, при нормальной менструальной кровопотере анемия не развивается. При большем объеме ежемесячной менструальной

кровопотери разовьется анемия. Например, при ежемесячной потере 80-120 мл крови потери железа составляют 40-60 мг, кроме того, 30 мг железа в месяц составляют физиологические потери (по 1 мг в сутки). За 20 лет жизни у женщины в такой ситуации возникнет дефицит железа в 3-4 г по сравнению с тем количеством, которое она может получить из пищи. Разумеется, это приведет к развитию анемии.

Хронические кровотечения из желудочно-кишечного тракта — наиболее частая причина железодефицитной анемии у мужчин и менеструирующих женщин, причем нередко речь идет о небольших по объему, но длительных кровотечениях.

Основными заболеваниями, вызывающими желудочно-кишечные кровотечения, являются:

- язвы желудка и 12-перстной кишки;
- острые и хронические эрозии желудка и 12-перстной кишки;
- рак желудка;
- полипоз желудка;
- эрозивный эзофагит (часто вследствие рефлюкса при недостаточности кардии);
- диафрагмальная грыжа;
- десневые кровотечения (при геморрагических диатезах, стоматитах, других воспалительных заболеваниях десен);
- рак пищевода;
- варикозное расширение вен пищевода и кардиального отдела желудка (при циррозе печени и других формах портальной гипертензии);
- рак тонкого или толстого кишечника;
- дивертикулярная болезнь желудочно-кишечного тракта с образованием множественных дивертикулов на всем протяжении ЖКТ или отдельных его участках; дивертикул Меккеля;
- полипы толстого кишечника;
- кроточащий геморрой.

Редкой, но важной причиной хронической кровопотери является анкилостомидоз — заболевание, вызываемое паразитическими червями из класса нематод — анкилостомидами. Заражение человека происходит путем проникновения личинок паразита через неповрежденную кожу. Далее они мигрируют в организме и в 12-перстной кишке превращаются в половозрелых особей, внедряются в стенку кишки, повреждают кровеносные сосуды подслизистой оболочки и вызывают хроническое кровотечение. Обитают анкилостомы в проксимальном отделе тонкой кишки, живут 5-6 лет и питаются кровью (каждый экземпляр потребляет от 0.3 до 1 мл крови в сутки).

Кровопотери в замкнутые полости тела с последующим нарушением реутилизации железа наблюдаются при эндометриозе, изолированном легочном гемосидерозе и синдроме Гудпасчера.

Эндометриоз встречается у 2-5% женщин детородного возраста и представляет собой эктопическое разрастание эндометрия, чаще всего в мышечном и подслизистом слоях матки, реже в других органах — легких, желудочно-кишечном тракте. В очагах эндометриоза происходят циклические изменения, сопровождающиеся кровотечением в замкнутые полости (внутрь миометрия, между мышечным и подслизистым слоем), *причем* излившееся с кровью железо не используется для эритропоэза, постепенно формируется дефицит железа и развивается железодефицитная анемия. У некоторых больных эктопические эндометриальные очаги сообщаются с полостью матки и тогда отмечаются меноррагии.

При *изолированном легочном гемосидерозе* имеется врожденный дефект — неполноценность эластического каркаса легочных сосудов или иммуноаллергическое их поражение, что приводит к кровоизлияниям в альвеолы, паренхиму легких. Поступившие в полость альвеолы эритроциты фагоцитируются альвеолярными макрофагами, из гемоглобина эритроцитов в макрофагах образуется гемосидерин. Железо гемосидерина не используется для эритропоэза, развивается истинная железодефицитная анемия.

Синдром Гудпасчера характеризуется продукцией аутоантител к базальным мембранам клубочковых капилляров почек и альвеол легких и развитием клиники гломерулонефрита в сочетании с легочным кровотечением (кровохарканьем). При этом альвеолы заполнены эритроцитами, которые фагоцитируются альвеолярными макрофагами, в них образуется гемосидерин, железо которого не используется для кроветворения, развивается железодефицитная анемия.

В редких случаях кровопотери в замкнутые полости могут возникать при гломических опухолях замыкающих артерий, встречающихся в некоторых артериовенозных анастомозах легких, кишечника, желудка.

Гематурия с последующим развитием железодефицитной анемии может наблюдаться при ряде *заболеваний мочевыводящих путей и почек* — гематурическом варианте гломерулонефрита и пиелонефрита, IgA-нефропатии (болезни Бурже), мочекаменной болезни, поликистозе, туберкулезе, амилоидозе почек, выраженном нефроптозе, внутрисосудистом гемолизе при болезни Маркиафава, гипернефроме, раке мочевого пузыря.

При любых вариантах *геморрагического диатеза* могут наблюдаться рецидивирующие кровотечения различной локализации: желудочные, кишечные, маточные, носовые, легочные, из почек и мочевыводящих путей, приводящие к развитию железодефицитной анемии.

Носовые кровотечения чаще всего служат причиной развития железодефицитной анемии у больных геморрагическими диатезами (наследственная геморрагическая телеангиэктазия — болезнь Рандю-Ослера, тромбоцитопатия, тромбоцитопеническая пурпура, гемофилия и др.), гипертонической болезнью и симптоматическими артериальными гипертониями.

Кровопотери при заболеваниях легких — часто повторяющиеся кровохарканья и легочные кровотечения при туберкулезе легких, брон-

хоэктазах, раке легкого — также являются причиной железодефицитной анемии.

Повышенная потребность в железе

Повышенная потребность в железе также может привести к развитию железодефицитной анемии.

Беременность, роды и лактация — в эти периоды жизни женщины расходуется значительное количество железа. Потребность в железе в первом триместре беременности близка к норме, во втором — возрастает до 3 мг в сутки, в третьем — до 3.5-4 мг в сутки. Как указывают Ю. Г. Митерев, Л. Н. Воронина (1992), «затрата на одного ребенка составляет около 600 мг железа, для восстановления его запасов требуется не менее 2.5-3 лет». Следовательно, у женщин с интервалами между родами менее 2.5-3 лет легко развивается железодефицитная анемия.

Беременность способствует также манифестации ранее скрыто протекавшего дефицита железа.

Период полового созревания и роста — довольно часто сопровождается развитием железодефицитной анемии. При этом у подростков обычно отсутствуют хронические кровопотери, нарушения всасывания железа и инфекционно-воспалительные процессы.

Развитие железодефицитной анемии обусловлено повышением потребности в железе в связи с интенсивным ростом органов и тканей, усиленным ростом тела в длину. У девушек играют роль также и такие факторы, как появление кровопотерь вследствие менструаций и нередко нерациональное питание в связи с желанием похудеть. В настоящее время установлено, что в развитии железодефицитной анемии у юношей и девушек в периоде полового созревания и роста имеет место то обстоятельство, что матери этих пациентов страдали железодефицитной анемией во время беременности и не получали адекватного лечения железосодержащими препаратами. В связи с этим родившиеся дети имели латентный дефицит

железа, который проявился в условиях повышенной потребности в железе в периоде полового созревания.

Повышенная потребность в железе у больных B_{12} -дефицитной анемией может наблюдаться на фоне лечения витамином B_{12} , что объясняется интенсификацией нормобластического кроветворения и использованием для этих целей больших количеств железа.

Интенсивные занятия спортом в некоторых случаях могут способствовать развитию железодефицитной анемии, особенно если ранее имелся скрытый дефицит железа.

Недостаточное поступление железа с пищей

Нутритивная (алиментарная) железодефицитная анемия, обусловленная недостаточным поступлением железа с пищей, развивается у строгих вегетарианцев (в их рационе совершенно отсутствует гемовое железо), у лиц с низким социально-экономическим уровнем жизни (и, следовательно, нерациональным и недостаточным питанием), у больных с неврогенной и психической анорексией.

Развитию железодефицитной анемии при недостаточном поступлении железа с пищей способствует также частое употребление крепкого чая, который снижает всасывание железа в тонком кишечнике.

Нарушение всасывания железа

Основными причинами, приводящими к нарушению всасывания железа в кишечнике и развитию вследствие этого железодефицитной анемии, являются:

- хронические энтериты и энтеропатии с развитием синдрома мальабсорбции;
- резекция тонкой кишки;
- резекция желудка по методу Бильрот II («конец в бок»), когда происходит выключение части 12-перстной кишки.

При названной патологии железодефицитная анемия часто сочетается в В₁₂-(фолиево)-дефицитной анемией в связи с нарушением всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

В определенной мере развитую железодефицитную анемию могут способствовать традиционные условия питания, например употребление в большом количестве калмыцкого чая — крепко заваренного чая с молоком и жиром. Этот чай резко нарушает всасывание железа в кишечнике.

Нарушения транспорта железа

Железо дефицитная анемия, обусловленная снижением содержания в крови трансферина и, следовательно, нарушением транспорта железа, наблюдается при:

- врожденной гипо- и атрансферинемии;
- гипопропротеинемиях различного генеза (нефротический синдром; нарушение белковообразовательной функции печени при циррозах печени, тяжело протекающих хронических гепатитах; синдром мальабсорбции; алиментарная недостаточность);
- появлении антител к трансферину и его рецепторам.

Патогенез

В основе всех клинических проявлений железодефицитной анемии лежит дефицит железа (рис. 5), который развивается, как было сказано выше, в тех случаях, когда потери железа превышают его поступление с пищей (2 мг/сутки). Дефицит железа развивается последовательно и постепенно. Первоначально уменьшаются запасы железа в печени, селезенке, костном мозге, что получает отражение в снижении уровня ферритина в крови. На этой стадии происходит компенсаторное усиление всасывания железа в кишечнике и повышение уровня мукозного и плазменного трансферина. Содержание сывороточного железа еще не снижено, анемии нет. Однако в дальнейшем истощенные депо железа уже не способны обеспечить эритропоэтическую функцию костного мозга и, несмотря на сохраняющийся высокий уровень трансферина в крови, значительно снижаются содержание

железа в крови (транспортное железо), синтез гемоглобина, развиваются анемия и последующие тканевые нарушения.

При дефиците железа снижается активность железосодержащих и железозависимых ферментов в различных органах и тканях, а также уменьшается образование миоглобина. В результате указанных нарушений и снижения активности ферментов тканевого дыхания (цитохромоксидаз) наблюдаются дистрофические поражения эпителиальных тканей (кожи, ее придатков, слизистой оболочки, желудочно-кишечного тракта, нередко — мочевыводящих путей) и мускулатуры (миокарда и скелетной мускулатуры).

Снижение активности некоторых железосодержащих ферментов в лейкоцитах нарушает их фагоцитарную и бактерицидную функции и угнетает защитные иммунные реакции. Этому способствует также нарушение при дефиците железа образования лейкоцитами цитокинов, в частности интерлейкина-1 (Helyar, Sherman, 1987), который играет важную роль в клеточном и гуморальном иммунитете и неспецифических защитных механизмах.

Клиническая картина

Клинические проявления железодефицитной анемии можно сгруппировать в два важнейших синдрома — анемический и сидеропенический.

Анемический синдром

Анемический синдром обусловлен снижением содержания гемоглобина и количества эритроцитов, недостаточным обеспечением тканей кислородом и представлен неспецифическими симптомами.

Больные жалуются на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, головокружение, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, сердцебиения, одышку при физической нагрузке, появление обморочных состояний (особенно при быстром переходе из горизонтального в вертикальное положение). У больных, страдающих ИБС, могут значительно учащаться приступы стенокардии и, следовательно, возрастать потребность в нитроглицерине. При значительно выраженной

анемии может наступить тяжелое обострение ишемической болезни сердца. Частыми жалобами, обусловленными анемией, являются снижение умственной работоспособности, памяти, сонливость, что является отражением гипоксии головного мозга. Следует отметить, что субъективные проявления анемического синдрома вначале беспокоят больных при физической нагрузке (при небольшой выраженности анемии), а затем и в покое (при резко выраженной анемии).

При объективном исследовании обнаруживается частый и характерный признак железодефицитной анемии — бледность кожи и видимых слизистых оболочек. Бледность может быть с зеленоватым оттенком, отсюда происходит старинное название железодефицитной анемии — «хлороз», введенное в медицинский обиход Варендалем в XVII веке. Иногда кожа приобретает оттенок желтоватого воска, причем иногда этот оттенок заметен лишь вокруг рта (симптом «желтых усов хлоротиков» Гено де Мюсси). Характерно также отсутствие румянца в области щек.

Нередко обнаруживается некоторая пастозность в области голеней, стоп, лица. Характерны утренние отеки — «мешки» над и под глазами.

Анемия обуславливает развитие синдрома миокардиодистрофии, который проявляется одышкой, тахикардией, часто аритмией, умеренным расширением границ сердца влево, глухостью тонов сердца, негромким систолическим шумом во всех аускультативных точках. При тяжелой и длительной анемии миокардиодистрофия может привести к выраженной недостаточности кровообращения.

Для больных железодефицитной анемией характерна склонность к артериальной гипотензии. При выраженной и длительно протекающей анемии у некоторых пациентов можно с помощью эхокардиографии обнаружить признаки гипертрофии миокарда, чаще — межжелудочковой перегородки, что связано с компенсаторным повышением частоты сокращений сердца, сердечного выброса, объема циркулирующей крови и скорости кровотока.

Следует подчеркнуть, что железодефицитная анемия развивается постепенно, организм больного в большей или меньшей мере адаптируется к низкому уровню гемоглобина и эритроцитов, поэтому субъективные проявления анемического синдрома не всегда бывают ярко выражены. К тому же больные часто свыкаются со своим недомоганием, объясняют его переутомлением на работе, психоэмоциональными перегрузками, какими-либо другими факторами. Таким образом, жалобы больных не всегда соответствуют уровню гемоглобина.

Сидеропенический синдром

Сидеропенический синдром (синдром гипосидероза) обусловлен тканевым дефицитом железа, что приводит к снижению активности многих ферментов (цитохромоксидаза, пероксидаза, сукцинат-дегидрогеназа и др.). Сидеропенический синдром проявляется многочисленными симптомами:

- извращение вкуса (*pica chlorotica*) — непреодолимое желание употреблять в пищу что-либо необычное и малосъедобное (мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, лед), а также сырое тесто, фарш, крупу; этот симптом чаще встречается у детей и подростков, но достаточно часто и у взрослых женщин;
- пристрастие к острой, соленой, кислой, пряной пище;
- извращение обоняния — пристрастие к запахам, которые большинством окружающих воспринимаются как неприятные (бензин, керосин, ацетон, запах лаков, красок, гуталина, нафталина и др.);
- выраженная мышечная слабость и утомляемость, атрофия мышц и снижение мышечной силы в связи с дефицитом миоглобина и ферментов тканевого дыхания;
- дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, склонность к быстрому образованию на коже трещин; тусклость, ломкость, выпадение, раннее поседение волос; истончение, ломкость, поперечная исчерченность, тусклость ногтей; симптом койлонихии — ложкообразная вогнутость ногтей);

- ангулярный стоматит — трещины, «заеды» в углах рта (встречаются у 10-15% больных);
- глоссит (у 10% больных) — характеризуется ощущением боли и распирания в области языка, покраснением его кончика, а в дальнейшем атрофией сосочков («лакированный» язык); часто наблюдается склонность к пародонтозу и кариесу;
- атрофические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта — это проявляется сухостью слизистой оболочки пищевода и затруднениями, а иногда болями при глотании пищи, особенно сухой (сидеропеническая дисфагия или симптом Пламмера-Винсона); развитием атрофического гастрита и энтерита. Прежнее представление о том, что атрофический гастрит и, следовательно, ахилия вызывают развитие железодефицитной анемии, пересмотрено. Современная точка зрения такова — дефицит железа вызывает атрофию слизистой оболочки желудка;
- симптом «синих склер» (описан Ослером в 1908 г.) характеризуется синеватой окраской или выраженной голубизной склер. Это объясняется тем, что при дефиците железа нарушается гид- роксилирование пролина и лизина, а затем синтез коллагена в склере, она истончается и через нее просвечивает сосудистая оболочка глаза. Согласно Karla и соавт. (1985) чувствительность симптома синих склер при железодефицитной анемии составляет 97%, специфичность — 94%. Симптом «синих склер» при железодефицитной анемии необходимо дифференцировать с болезнью Лобштейна — несовершенным остеогенезом, для которого характерны патологические переломы, тугоухость и также «синие склеры»;
- императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удержать мочу при смехе, кашле, чихании, возможно даже ночное недержание мочи, что обусловлено слабостью сфинктеров мочевого пузыря;
- «сидеропенический субфебрилитет» — характеризуется длительным повышением температуры до субфебрильных величин, происхождение этого симптома объяснить трудно;

- выраженная предрасположенность к острым респираторно-вирусным и другим инфекционно-воспалительным процессам, хронизации инфекций, что обусловлено нарушением фагоцитарной функции лейкоцитов и ослаблением системы иммунитета;
- снижение репаративных процессов в коже, слизистых оболочках.

- **Инструментальные исследования**

ЭКГ — определяются изменения, обусловленные миокардиодистрофией — снижение амплитуды зубца Т; в более выраженных случаях — сглаженный или даже отрицательный зубец Т в нескольких грудных отведениях, возможно также появление экстрасистолической аритмии и других нарушений сердечного ритма.

Лабораторные данные

С помощью современных методов исследования можно диагностировать три последовательных этапа железодефицитной анемии — прелатентный и латентный дефицит железа и собственно железодефицитную анемию

Дифференциальная диагностика стадий дефицита железа

Показатели	Норма	Прелатентный дефицит	Латентный дефицит	Железодефицитная анемия
Количество НЬ (г/л)				
М	130-	Норма	Норма	< 130
Ж	120-	Норма	Норма	< 120
Содержание сывороточного	140			
М	9-28	Норма	< 13	< 13
Ж	7-26	Норма	< 11 5	< 11 5
Общая				
железосвязывающая бно	44 8-70	Норма	> 70	>70
сопособност сыворотки (Насыщение				
трансферрина железом (%)	25-40	Норма	<25	<25
Ферритин сыворотки крови п				
М	85-130	< 12	< 12	< 12
Ж	58-150	< 12	< 12	< 12
Десфераловый тест —				
суточное выделение железа с мочой после введения	0 6-1 6	<06	<06	<0.6
Количество сидеробластов в стернальном пунктате (%)	20-50	<20	<20	<20
Сидеропенический синдром	—	—	+	+

Железоперераспределительная анемия

Железоперераспределительные анемии (анемии при нарушенной реутилизации железа) — это анемии, обусловленные нарушением перемещения железа из депо в плазму крови и далее к эритрокариоти- там. При этом происходит своеобразное перераспределение железа: оно сосредоточено преимущественно в депо — местах хранения железа.

При железоперераспределительных анемиях механизм реутилизации железа нарушается, макрофагальные клетки депо прочно удерживают железо, и оно не может в достаточной мере использоваться для синтеза гемоглобина в эритроцитах. Таким образом, при железоперераспределительной анемии нет истинного дефицита железа в организме, оно накапливается в депо в виде ферритина и гемосидерина в клетках макрофагальной системы.

Железоперераспределительные анемии занимают второе место по частоте среди всех анемий после железодефицитной анемии и развиваются при следующих заболеваниях:

- острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания (особенно протекающие с нагноением) легких, почек, мочевыводящей системы, органов брюшной полости, костей (остеомиелиты); желчевыводящих путей; сепсис, туберкулез различной локализации, инфекционный эндокардит, саркоидоз, хронические лейкозы, ревматоидный артрит, серонегативные артриты, хронический активный гепатит, онкологические заболевания (при отсутствии явных и скрытых кровотечений, метастазов в костный мозг, гемолиза), алкогольная болезнь печени, ИБС.

Железонасыщенные (sideroachresia) анемии

Железонасыщенные (sideroachresia) анемии — это анемии, связанные с нарушением синтеза гема, обусловленные нарушением утилизации, использования (achresia — неиспользование) железа для синтеза ге-

моглобина, несмотря на нормальное или даже повышенное содержание железа в эритрокариоцитах — предшественниках эритроцитов. Железонасыщенные анемии бывают наследственными и приобретенными (лекарственные, при свинцовоц интоксикации ревматоидном артрите, при тяжелой хронической почечной недостаточности, гемобластозах, алкогольные), и связаны с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе прото-порфирина. В связи с этим нарушается синтез гема, образующегося из протопорфирина и Fe^{2+} в эритрокариоцитах. Нарушение синтеза прото-порфирина приводит к тому, что железо не используется для синтеза гема и откладывается в митохондриях эритрокариоцитов (эритробластов), а также в макрофагах костного мозга в виде ферритина. Нарушение синтеза гема обуславливает нарушение образования гемоглобина.

В связи с тем, что железо не используется на нужды кроветворения, т. е. не включается в молекулу гема, оно начинает откладываться в различных органах и тканях (печени, поджелудочной железе, миокарде и др.) — развивается гемосидероз внутренних органов.

Дифференциально-диагностические различия между
железодефицитной и железоперераспределительной анемиями

Признаки	Анемия железодефицитная	Анемия железопере- распределительная
Сидеропенический синдром	Чрезвычайно	Отсутствует
Анизоцитоз	Есть	Нет
Содержание гемоглобина	Низкое	Как правило, иногда умеренно
Общая железосвязывающая способность крови	Повышена	Нормальная или
Уровень ферритина в крови	Снижен (< 12 мкг/л)	Повышен
Ферритин Количество сидеробластов в мозге	Снижен Снижено	Нормальный Снижено
Положительный тест на железа	Характерен	Отсутствует
Наиболее частая анемия	Хроническая недостаток железа в нарушение его всасывания в кишечнике	Хронические воспалительные (инфекционные и неинфекционные) заболевания

Лечение железодефицитной анемии.

Лечебная программа включает:

1. Устранение этиологических факторов.
2. Лечебное питание.
3. Лечение железосодержащими препаратами.

- 3.1. Устранение дефицита железа и анемии.
- 3.2. Восполнение запасов железа (терапию насыщения).
- 3.3. Противорецидивную терапию.
4. Профилактику железодефицитной анемии.
 - 4.1. Первичную.
 - 4.2. Вторичную.

1. Лечебное питание

При железодефицитной анемии больному показана диета, богатая железом. Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи в желудочно-кишечном тракте, — 2 г в сутки. Железо из продуктов животного происхождения всасывается в кишечнике в значительно больших количествах, чем из растительных продуктов. Лучше всего всасывается двухвалентное железо, входящее в состав гема. Железо мяса всасывается лучше, а железо печени — хуже, поскольку железо в печени содержится преимущественно в виде ферритина, гемосидерина, а также в виде гема. В малом количестве железо всасывается из яиц, фруктов.

Лучше всего всасывается железо из телятины (22%), из рыбы (11%); из яиц, фасоли, фруктов всасывается 3% железа, из риса, шпината, кукурузы - 1%.

Диета больного железодефицитной анемией должна включать 130 г белков, 90 г жира, 350 г углеводов, 40 мг железа, 5 мг меди, 7 мг марганца, 30 мг цинка, 5 мкг кобальта, 2 г метионина, 4 г холина, витамины групп В и С.

Больному рекомендуются следующие продукты, содержащие железо: говяжье мясо, рыба, печень, почки, легкие, яйца, крупа овсяная, гречневая, бобы, белые грибы, какао, шоколад, зелень, овощи, горох, фасоль, яблоки, пшеница, персики, изюм, чернослив, сельдь, гематоген.

Для нормального кроветворения необходимо получать с пищей, кроме железа, также другие микроэлементы.

2. Лечение железосодержащими препаратами

Препараты железа обычно применяются внутрь. Для обеспечения нарастающего повышения уровня гемоглобина необходимо принимать ежедневно такое количество железосодержащих препаратов, чтобы оно соответствовало суточной дозе двухвалентного железа от 100 мг (минимальная доза) до 300 мг (максимальная доза). Выбор суточной дозы в указанных дозах определяется преимущественно индивидуальной переносимостью препаратов железа и выраженностью дефицита железа. Назначать более 300 мг двухвалентного железа в сутки бесполезно, так как объем его всасывания при этом не возрастает.

Препараты двухвалентного железа назначаются за 1 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды. Для лучшего всасывания железа одновременно принимают аскорбиновую или янтарную кислоту, всасывание увеличивается также в присутствии фруктозы.

Лечение железосодержащими препаратами проводится в максимально переносимой дозе до полной нормализации содержания гемоглобина, что происходит через 6-8 недель. Клинические признаки улучшения появляются значительно раньше (уже через 2-3 дня) по сравнению с нормализацией уровня гемоглобина. Это связано с поступлением железа в ферменты, дефицит которых обуславливает мышечную слабость. Содержание гемоглобина начинает возрастать на 2-3-й неделе от начала лечения.

Железосодержащие препараты, как правило, принимают внутрь и лишь в отдельных случаях — парентерально.

Показания к парентеральному введению препаратов железа:

- патология желудочно-кишечного тракта, сочетающаяся с нарушением всасывания (энтериты, хронический панкреатит с недостаточностью внешнесекреторной функции и другие заболевания с синдромом мальабсорбции);
- обширная резекция тонкой кишки;

- гастрэктомия;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (при приеме железосодержащих препаратов возможны тошнота, рвота, обострение язвы);
- непереносимость перорального приема препаратов железа (тошнота, рвота, боли в животе);
- необходимость быстрого насыщения организма железом в случае предстоящих операций по поводу миомы матки, геморроя и др.);
- неспецифический язвенный колит.

Количество парентерального препарата железа, необходимого на курс лечения, рассчитывают по следующей формуле (Gailani, 1992):

$$\text{Железо (мг)} = (\text{НЬ нормальный} - \text{НЬ больного}) \times \text{масса (кг)} \times 0.221 + 1000$$

Чтобы узнать необходимое количество ампул препарата, следует полученную величину разделить на 100 (вышеназванные парентеральные формы содержат 100 мг железа в 1 ампуле). Это количество способно восстановить уровень эритроцитов и гемоглобина в крови и создать запас железа в организме, равный 1000 мг.

Общую дозу ферковена (количество ампул) на курс лечения можно рассчитать по формуле:

$$A = K \times (166.7 - D) \times 0.004,$$

где

A — количество ампул препарата на курс лечения;

K — масса тела больного, кг.

D — содержание гемоглобина, г/л;

Внутривенное введение препаратов железа может осложниться флебитом. Как при внутримышечном, так и при внутривенном введении изредка возможны анафилактические реакции, поэтому необходимо вначале произвести пробу с 0.5 мл препарата и иметь наготове для оказания неотложной помощи адреналин и преднизолон в ампулах. Иногда на 4-10

сутки лечения возникают отсроченные реакции: артралгии, миалгии, лимфаденопатия, спленомегалия.

При недостаточной эффективности препаратов железа (принимаемых внутрь или парентерально) целесообразно применить в комплексной терапии антиоксиданты (витамин Е по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение месяца), которые увеличивают эффект ферротерапии. При уровне гемоглобина 40-50 г/л производится переливание эритроцитарной массы.

Восполнение запасов железа (терапия насыщения)

Запасы железа (депо железа) в организме представлены железом ферритина и гемосидерина печени и селезенки. Для восполнения запасов железа после достижения нормального уровня гемоглобина проводят лечение железосодержащими препаратами в течение 3 месяцев в суточной дозе, которая в 2-3 раза меньше по сравнению с дозой, применявшейся на этапе купирования анемии.

Противорецидивная (поддерживающая) терапия

При продолжающихся кровотечениях (например, обильных менструациях) показан прием препаратов железа короткими курсами по 7-10 дней ежемесячно. При рецидиве анемии показано проведение повторного курса лечения в течение 1-2 мес.

3. Профилактика железодефицитной анемии

Первичная профилактика

Первичная профилактика проводится в группах лиц, у которых нет в данный момент анемии, но имеются предрасполагающие к развитию анемии обстоятельства:

- беременные и кормящие грудью;
- девочки-подростки, особенно с обильными менструациями;

- доноры;
- женщины с обильными и длительными менструациями.

Вторичная профилактика

Вторичная профилактика проводится лицам с ранее излеченной железодефицитной анемией при наличии условий, угрожающих развитием рецидива железодефицитной анемии (обильные менструации, фибромиома матки и др.).

Этим группам больных после проведенного лечения железодефицитной анемии рекомендуется профилактический курс длительностью 6 недель (суточная доза железа — 40 мг), затем проводятся два 6-недельных курса в год или прием 30-40 мг железа ежедневно в течение 7-10 дней после менструации. Кроме того, необходимо ежедневно употреблять не менее 100 г мяса.

Все больные железодефицитной анемией, а также лица, имеющие факторы риска этой патологии, должны находиться на диспансерном учете у терапевта в поликлинике по месту жительства с обязательным проведением не менее 2 раз в год общего анализа крови и исследованием содержания сывороточного железа. Одновременно осуществляется также диспансерное наблюдение с учетом этиологии железодефицитной анемии, т.е. больной находится на диспансерном учете по поводу заболевания, вызвавшего железодефицитную анемию.

Стандарты исследований и лечения

Наименование группы заболеваний	Продолжительность лечения	Лабораторные исследования	Кратность	Стандарты лечения	Дозировка	Кол-во лекарственных средств на 1 курс лечения на 1 больного
Железодефицитная анемия	10 дней	1.Общий анализ крови с тромбоцитами и ретикулоцитами	2	<i>Препараты железа для парентерального введения:</i>		
		2.Анализ крови биохимический (общий белок, билирубин общий, АЛТ, АСТ, тимоловая проба)	1	Космофер	2,0	5 амп
		3. Определение железа в сыворотке крови, ферритина, трансфериновых рецепторов	1	Феррум-лек	2,0	5-10амп
		4. Подсчёт клеток костного мозга (миелограмма)	1	Феркайл	2,0	5-10амп
		5.Определение группы крови и резус фактора	1	<i>Препараты железа для приёма внутрь:</i>		
		6. Анализ мочи	1	Мальтофер-	100мгх30таб	10-20 таб

	клинический		фол		
	7. Общий анализ кала (копрология)	1	Сорбифер	100мгх30таб	10-20 таб
	8. Кал на скрытое кровотечение	1	Тардиферон	80мгх30таб	10-20 таб
	<i>Инструментальные и другие виды диагностики</i>		Фераск	100мг	10-20 таб
	1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, почек, щитовидной железы	1	<i>Препараты для лечения сопутствующих заболеваний и последствия анемий на всех уровнях:</i>		
			Глюкоза	5%-200мл	3-5фл
			Глюкоза	5%-500мл	2-3фл
			Глюкоза	40%-10мл	5амп
			Сукцинасол	200мл	2фл
			Сукцинасол	400мл	1-2фл
			Рибоксин	2%-10,0	10амп
			Мидолат	10%-5,0	5-10амп
			Тиотриазолин	2,5%-2мл	20амп
			Строфантин К	0,025%-1,0	2-3амп
			Мезим-форте	1уп-10таб	30таб
			Аскорбиновая к-та	5%-2,0	20амп
			Витамин В1	5%-1,0	10-20амп
			Витамин В6	5%-1,0	10-20амп
	Никотиновая к-та	1%-1мл	10амп		

				Аевит	кап	30кап
				Натрий хлорид	0,9%-200мл	5фл
Витамин В12-дефицитная анемия	10 дней	1.Общий анализ крови с тромбоцитами и ретикулоцитами	1-2	Витамин В12	0,05%-1,0	10-15амп
		2.Анализ крови биохимический (общий белок, билирубин общий, АЛТ, АСТ, тимоловая проба)	1	Фолиевая кислота	0,5мг	30таб
		3. Определение железа в сыворотке крови, ферритина, трансферриновых рецепторов	1	Сукцинасол	200мл	2фл
		4.Подсчёт клеток костного мозга (миелограмма)	1	Сукцинасол	400мл	1-2фл
		5.Определение группы крови и резус фактора	1	Строфантин К	0,025%-1,0	2-3амп
		6. Анализ мочи клинический	1	Глюкоза	5%-200мл	3-5фл
		7.Общий анализ кала (копрология)	1	Глюкоза	5%-500мл	2-3фл
		Инструментальные		Рибоксин	2%-10,0	10амп

	<i>и другие виды диагностики</i>				
	1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, почек, щитовидной железы	1	Эссенциале	5,0	10амп
	2. Консультация акушер-гинеколога	1	Витамин В1	5%-1,0	10-20амп
Платифиллин			0,2%-1мл	5амп	
Натрий хлорид			0,9%-200мл	5-10фл	

Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии — это группа анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК в эритрокариоцитах вследствие дефицита витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты и характеризующихся мегалобластным типом кроветворения.

В₁₂-дефицитная анемия

Основные сведения о метаболизме витамина В₁₂

Витамин В₁₂ поступает в организм человека с пищей. Он содержится в мясе, печени, почках, яичном желтке, сыре, молоке, черной икре. В пище витамин В₁₂ связан с белком. При кулинарной обработке пищи, а также в желудке под действием соляной кислоты и протеолитических ферментов витамин В₁₂ высвобождается из пищи. Далее в желудке витамин В₁₂ (внешний фактор Касла) соединяется с белками «R» (Rapid-binders). Свое название белки «R» получили в связи с более быстрой электрофоретической подвижностью по сравнению с гастромукопротеином. Белки «R» — это

группа белков с молекулярной массой около 60 000 дальтон. Они обнаруживаются в желудочном соке, плазме крови, слюне, грудном молоке, фагоцитах и синтезируются слюнными железами, клетками слизистых оболочек, фагоцитами. Имеются данные, что в желудке в небольшой степени происходит соединение витамина В₁₂ с гастромукопротеином.

Далее комплекс «витамин В₁₂ + белок «R»» поступает в 12-перстную кишку, где под влиянием протеолитических ферментов панкреатического сока белок «R» отщепляется и освобожденный витамин В₁₂ соединяется с гастромукопротеином (внутренний фактор Касла), поступившим сюда из желудка. Гастромукопротеин вырабатывается париетальными клетками в фундальной части и в области тела желудка, имеет молекулярную массу 60 000 дальтон. 1 мг гастромукопротеина может связать 25 мкг витамина В₁₂. Щелочная среда содержимого 12-перстной кишки усиливает связь витамина В₁₂ и гастромукопротеина. Гастромукопротеин защищает витамин В₁₂ от воздействия протеолитических ферментов. Синтез гастромукопротеина кодируется генами 11-й хромосомы.

Далее комплекс «витамин В₁₂+гастромукопротеин» продвигается по тонкому кишечнику и поступает в подвздошную кишку, где в присутствии ионов Са²⁺ взаимодействует со специфическими рецепторами, после чего расщепляется, и витамин В₁₂ поступает в митохондрии клеток слизистой оболочки. Отсюда витамин В₁₂ проникает в кровь, где соединяется с транспортными белками — транс-кобаламинами.

Этиология

Основные причины развития В₁₂-дефицитной анемии:

I. Нарушение секреции желудком «внутреннего фактора» — гастромукопротеина.

1. Атрофический аутоиммунный гастрит с продукцией антител к париетальным клеткам и гастромукопротеину.

2. Тотальная гастрэктомия (реже — субтотальная резекция желудка).

3. Врожденное нарушение секреции гастромукопротеина.
4. Рак желудка.
5. Полипоз желудка.
6. Токсическое действие высоких доз алкоголя на слизистую оболочку желудка

II. Нарушение всасывания витамина В₁₂ в тонком кишечнике:

- 1 Резекция участка подвздошной кишки (более 60 см).
2. Синдром мальабсорбции различного генеза (ферментные энтеропатии, целиакия, тропическое спру, энтериты, болезнь Крона, амиоидоз кишечника).
3. Рак тонкого кишечника, лимфома тонкой кишки.
4. Хронический панкреатит с нарушением секреции трипсина.
5. Врожденное отсутствие рецепторов к комплексу «витамин В₁₂+гастромукопротеин» в подвздошной кишке (болезнь Им- мерслунд-Грэнбека).
6. Нарушение всасывания витамина В₁₂, вызванное лекарственными средствами (колхицин, неомицин, бигуаниды, циметидин, ПАСК и др.).

III. Конкурентное расходование витамина В₁₂:

1. Инвазия широким лентецом.
2. Инвазия власоглавом, паразитирующим в нижних отделах подвздошной кишки и в слепой кишке.
3. Множественные дивертикулы тонкого кишечника с дивертикулитом.
4. Операции на тонкой кишке с образованием «слепых петель».

IV. Повышенный расход витамина В₁₂:

1. Многоплодная беременность.
2. Хроническая гемолитическая анемия.
3. Множественная миелома и другие новообразования.
4. Миелопролиферативные заболевания.
5. Тиреотоксикоз.

V. Нарушение поступления витамина В₁₂ с пищей. Строгое вегетарианство.

VI. Снижение запасов витамина В₁₂. Выраженный цирроз печени.

VII. Нарушение транспорта витамина В₁₂. Отсутствие транскобаламина

II или появление антител к нему.

Патогенез

При дефиците витамина В₁₂ развиваются следующие нарушения.

Недостаток кофермента витамина В₁₂ метилкобаламина приводит к нарушению синтеза тимидина, включаемого в ДНК, вследствие этого нарушается синтез ДНК и процессы митоза в клетках организма. Наиболее значительно страдают быстрорастущие ткани — клетки костного мозга, эпителий желудочно-кишечного тракта. Клетки костного мозга утрачивают способность к нормальному созреванию. Особенно выражены нарушения со стороны красного кроветворного ростка. Появляется большое количество мегалобластов — мегалобластный эритропоэз характеризуется задержкой созревания ядер эритрокариоцитов по сравнению со степенью гемоглобинизации цитоплазмы, сокращением продолжительности жизни красных кроветворных клеток, повышенным распадом мегалобластов в костном мозге.

Таким образом, эритропоэз при В₁₂-дефицитной анемии становится неэффективным, что, по мнению Н. А. Алексеева (1998), подтверждается несоответствием между повышенным количеством эритрокариоцитов в костном мозге и резким снижением содержания ретикулоцитов в периферической крови, увеличением сывороточного железа и уменьшением включения радиоактивного железа в эритро- кариоциты.

Одновременно отмечаются нарушение и неэффективность гранулоцитопоэза и тромбоцитопоэза. Появляются гигантские формы тромбоцитов, гранулоцитов, кроме того, увеличивается фагоцитоз нейтрофилов костномозговыми макрофагами. Gogos и соавт. (1986) указывают на возможность появления аутоантител к нейтрофилам, что также способствует развитию нейтропении у больных В₁₂-дефицитной анемией.

Таким образом, дефицит витамина В₁₂ и, соответственно, кофермента метилкобаламина приводит к неэффективности гемопоэза с развитием мегалобластной анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Кроме того, дефицит метилкобаламина приводит к нарушению созревания эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, обуславливает развитие атрофии слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника.

Недостаток кофермента витамина В₁₂ дезоксиаденозилкобаламина приводит к нарушению обмена жирных кислот и накоплению в большом количестве токсичных для нервной системы метилмалоновой и пропионовой кислот. В отсутствие витамина В₁₂ метилмалоновая кислота не превращается в янтарную кислоту. В результате указанных нарушений развивается повреждение задних и боковых столбов спинного мозга, а также снижается синтез миелина в нервных волокнах.

Клиническая картина

Клиническая картина В₁₂-дефицитной анемии характеризуется поражением трех систем: пищеварительной, кроветворной и нервной.

Поражение пищеварительной системы

У подавляющего большинства больных симптомы поражения системы органов пищеварения (прежде всего субъективные) могут быть наиболее ранними признаками заболевания. Больные жалуются на снижение, иногда даже отсутствие аппетита, ощущение тяжести и полноты в подложечной области после еды, отрыжку съеденной пищей и воздухом, боль и жжение в языке, в области десен, губ, иногда в области прямой кишки. Указанные жалобы больных обусловлены развитием глоссита, атрофического гастрита и атрофическими изменениями слизистой оболочки кишечника. Отсутствие аппетита некоторые гематологи объясняют гипоксией мозга и угнетением центра аппетита в гипоталамической зоне.

При осмотре полости рта обращают на себя внимание воспалительно-атрофические изменения слизистой оболочки полости рта и языка. Для В₁₂-дефицитной анемии характерен гладкий «лакированный» язык с атрофированными сосочками, потрескавшийся, с участками воспаления ярко-красного цвета (воспаленным и красным может оказаться весь язык), иногда с изъязвлениями (глоссит Hunter). Следует подчеркнуть, что глоссит наблюдается только при значительном и длительном дефиците витамина В₁₂, приблизительно у 25% больных (А. В. Демидова, 1993). Глоссит характерен не только для В₁₂-дефицитной анемии, он может наблюдаться и при железодефицитной анемии. Слизистая оболочка полости рта бледна, могут отмечаться явления афтозного стоматита.

При пальпации живота определяется неинтенсивная боль в эпигастриальной области (непостоянный признак), нередко наблюдается увеличение печени и селезенки. Если развитие В₁₂-дефицитной анемии обусловлено нарушением всасывания витамина В₁₂ в тонком кишечнике, то в клинической картине наряду с синдромом анемии обычно имеется четко выраженная симптоматика синдрома мальабсорбции.

Поражение кроветворной системы

Нарушение системы кроветворения является ведущим в клинической картине заболевания и характеризуется анемией различной степени выраженности. Больные жалуются на значительную общую слабость; одышку и сердцебиения (при нетяжелой анемии преимущественно при физической нагрузке, при выраженной анемии — даже в покое); головокружение; иногда обморочные состояния; шум в ушах, потемнение в глазах и мелькание мушек перед глазами. Эти субъективные проявления неспецифичны, они наблюдаются также и при других видах анемий. При осмотре обращают на себя внимание цвет кожи и внешний вид больных. Кожа обычно бледная, очень часто с лимонно-желтым оттенком (в связи с гипербилирубинемией, обусловленной гемолизом). Легкую желтушность

склер можно заметить даже тогда, когда степень анемии невелика. Характерно несколько одутловатое лицо, часто наблюдается пастозность в области голеней и стоп. Как правило, больные не худеют, за исключением, разумеется, тех ситуаций, когда B_{12} -дефицитная анемия обусловлена раком желудка или резко выраженным синдромом мальабсорбции.

Анемия обуславливает развитие синдрома миокардиодистрофии, которая проявляется тахикардией, иногда экстрасистолической аритмией, небольшим расширением границы относительной тупости сердца влево, приглушенностью тонов сердца, негромким систолическим шумом в области верхушки, изменениями ЭКГ.

Вследствие анемии, особенно если она значительно выражена, снижается память, умственная работоспособность.

Иногда при B_{12} -дефицитной анемии повышается температура тела (не выше $38^{\circ}C$).

Поражение нервной системы

Изменения нервной системы при B_{12} -дефицитной анемии являются характерным признаком этого заболевания и, как правило, наблюдаются при тяжелом и длительном течении. Поражение нервной системы при B_{12} -дефицитной анемии называется фуни- кулярным миелозом и характеризуется вовлечением в процесс задних и боковых столбов спинного мозга. Наступает демиелинизация, а затем дегенерация нервных волокон в спинном мозге и спинномозговых нервах

Больные жалуются на слабость в ногах, особенно при подъеме по лестнице, при быстрой ходьбе, ощущение ползания мурашек по ногам, онемение ног. Больным кажется, что они не чувствуют при ходьбе опоры под ногами («не чувствуют земли под ногами»). Создается впечатление, что нога наступает не на твердую землю, а на что-то рыхлое, мягкое, как вата. Это заставляет больных неоднократно как бы «пробовать землю ногой». Указанные жалобы обусловлены нарушением проприоцептивной

чувствительности. Неврологическая симптоматика во многом определяется преимущественным поражением задних или боковых столбов спинного мозга. При преобладании поражения задних столбов нарушается глубокая, пространственная, вибрационная чувствительность; появляются сенсорная атаксия, затруднения при ходьбе; снижаются сухожильные рефлексы; наблюдается атрофия мышц нижних конечностей. При выраженном поражении задних столбов спинного мозга может наступить нарушение функции тазовых органов (недержание мочи, недержание кала).

При преобладании поражения боковых столбов спинного мозга неврологическая симптоматика иная: развивается нижний спастический парапарез с резким повышением сухожильных рефлексов и тонуса мышц нижних конечностей; нарушение функции тазовых органов характеризуется задержкой мочеиспускания и дефекации.

Очень редко при V_{12} -дефицитной анемии наблюдаются нарушения обоняния, слуха, функции верхних конечностей, а также психические расстройства (бред, галлюцинации, психозы, депрессия).

Лабораторные данные

Исследование периферической крови и костного мозга имеют решающее значение в диагностике заболевания.

Общий анализ крови. Характерно развитие гиперхромной макроцитарной анемии (цветовой показатель более 1.1), однако следует подчеркнуть, что в редких случаях анемия может быть нормохромной. Эритроциты большие (макроциты), средний объем эритроцитов (MCV) больше 95 мкм^3 (110-160 мкм^3), диаметр эритроцитов больше 10-12 мкм (макроциты, мегалоциты), характерен также анизоцитоз (разная величина эритроцитов, наряду с макроцитами имеются эритроциты нормальных размеров), пойкилоцитоз (изменение формы эритроцитов). Во многих мегалоцитах (макроцитах)

обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота), возможно наличие базофильной пунктуации.

Часто в периферической крови обнаруживаются нормобласты, количество ретикулоцитов у большинства больных снижено или нормальное. Количество лейкоцитов снижено, определяются нейтропения, эозинопения, относительный лимфоцитоз.

Для B_{12} -дефицитной анемии чрезвычайно характерно появление больших сегментоядерных нейтрофилов с полисегментированным ядром (гиперсегментированные нейтрофилы).

Количество тромбоцитов снижено, однако геморрагических проявлений, как правило, нет, потому что тромбоцитопения не достигает критической величины.

СОЭ обычно не увеличена, но при тяжелой степени анемии возможно небольшое увеличение (до 18-20 мм/ч).

Миелограмма. Анализ стернального пунктата имеет решающее значение для постановки диагноза B_{12} -дефицитной анемии.

Характерными признаками B_{12} -дефицитной анемии, позволяющими верифицировать диагноз, являются:

- раздражение красного кроветворного ростка, его гиперплазия; клетки красного ряда преобладают над клетками белого ряда, отношение лейко/эритро становится равным 1:2, 1:3 (при норме 3:1, 4:1);
- появление межбластного типа кроветворения. Мегалобласт — крупная клетка красного кроветворного ростка, возникающая из родоначальной клетки эритроцитарного ряда — эритробласта через стадию промegalобласта. Мегалобластный тип кроветворения наблюдается только в эмбриональном периоде и не обнаруживается после рождения у здорового человека. Он появляется при дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Мегалобласт имеет большие размеры (гигантская клетка), ядро располагается эксцентрично, его хроматиновая сеть очень нежная, хроматиновые глыбки выглядят как мелкие зернышки. Л. И. Идельсон (1987) образно сравнивает

ядро мегалобласта с «землей, испещренной каплями только что начавшегося небольшого дождя». Ядрышки в мегалобластах отсутствуют. Мегалобласты бывают базофильными, полихроматофильными и оксифильными (ортохромными). В разгаре заболевания преобладают базофильные мегалобласты, их цитоплазма окрашивается в синий цвет («синий костный мозг»), Оксифильные мегалобласты в большей мере насыщены гемоглобином, их цитоплазма окрашивается в красный цвет. При преобладании оксифильных мегалобластов в препаратах костного мозга он выглядит красным («красный» костный мозг). Характерной особенностью мегалобластов является ранняя гемоглобинизация цитоплазмы и задержка созревания ядра;

- изменение клеток миелоидного ряда — они увеличиваются в размерах, встречаются большие метамиелоциты (юные), палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы; характерно появление гиперсегментированных нейтрофилов;

- нарушение созревания мегакариоцитов, выражающееся в нарушении отшнуровки тромбоцитов (непостоянный признак). При тяжелом течении заболевания может наблюдаться уменьшение количества мегакариоцитов и изменения в их ядрах, напоминающие изменения в мегалобластах (Л. И. Идельсон, 1986). **Биохимический анализ крови** — специфических изменений не существует. Однако при V_{12} -дефицитной анемии довольно часто наблюдается гемолитический синдром, обусловленный внутрикостномозговым распадом эритрокариоцитов, а также укорочением продолжительности жизни периферических эритроцитов. Это проявляется неконъюгированной гипербилирубинемией. Возможно повышение содержания в крови ЛДГ₁ и ЛДГ₂ — обычно пропорционально степени тяжести анемии.

Часто отмечается умеренное повышение содержания железа в сыворотке крови (преимущественно при развитии синдрома гемолиза).

Анализ мочи и кала — при развитии гемолиза в моче выявляется уробилин, в кале — увеличено количество стеркобилина.

Тест Шеллинга — позволяет оценить всасывание витамина В₁₂ в кишечнике в присутствии гастромукопротеина или без него и сделать заключение о патогенетическом варианте В₁₂-дефицитной анемии (обусловлена она дефицитом гастромукопротеина или нарушением всасывания витамина В₁₂). Различают два вида теста — «Шеллинг-1» и «Шеллинг-II».

«Шеллинг-1» — больному дают принять внутрь витамин В₁₂, меченный ⁶⁰Со, и спустя 1-6 часов внутримышечно вводят «ударную дозу» немеченого витамина В₁₂ для насыщения печеночного депо. Затем измеряют содержание радиоактивного витамина В₁₂ в суточной моче. Снижение его экскреции указывает на нарушение всасывания витамина В₁₂ в кишечнике.

«Шеллинг-II» — проводится повторение теста «Шеллинг-I» с использованием гастромукопротеина, меченого радиоактивным кобальтом. Повышение экскреции радиоактивного витамина В₁₂ будет указывать на дефицит гастромукопротеина в качестве основного механизма развития В₁₂-дефицитной анемии. Если экскреция радиоактивного витамина В₁₂ в тесте «Шеллинг-II» не увеличилась, можно считать, что причиной развития В₁₂-дефицитной анемии является не дефицит гастромукопротеина, а нарушение всасывания витамина В₁₂ в кишечнике.

Инструментальные исследования

Эзофагогастродуоденоскопия — наблюдаются атрофические изменения слизистой оболочки пищеварительного тракта. Наиболее характерно развитие диффузного атрофического гастрита, дуоденита, может обнаруживаться атрофический эзофагит (значительно реже). Биопсия слизистой оболочки подтверждает наличие атрофического гастрита.

Исследование желудочной секреции — выявляется резкое уменьшение количества желудочного сока, отсутствие соляной кислоты (ахилия) и пепсина, иногда соляная кислота обнаруживается, но уровень ее очень низкий. При В₁₂-дефицитной анемии, обусловленной нарушением всасывания витамина В₁₂ в тонком кишечнике или инвазией широкого

лентца, секреция соляной кислоты значительно снижена, однако стимуляторы желудочной секреции (гистамин, пентагастрин) повышают уровень соляной кислоты в желудочном соке.

УЗИ печени и селезенки — выявляется незначительное увеличение размеров селезенки, иногда печени. Указанные изменения наблюдаются не всегда.

Рентгеноскопия желудка — обнаруживаются нарушения эвакуаторной функции желудка, уплощение и сглаженность складок слизистой оболочки.

Диагноз

Диагностические критерии В₁₂-дефицитной анемии:

I. Основные диагностические критерии.

1. Гиперхромный характер анемии (сравнительно редко цветовой показатель нормальный).
2. Характерные изменения эритроцитов периферической крови: увеличение диаметра (макроцитоз), объема, сохранение остатков ядра (тельца Жолли, кольцо Кэбота), ретикулоцитопения.
3. Характерные изменения со стороны лейкоцитов периферической крови: лейкопения, гиперсегментация нейтрофилов.
4. Тромбоцитопения.
5. Характерные изменения миелограммы: появление в костном мозге мегалобластов, гиперплазия красного кроветворного ростка, гиперсегментация нейтрофилов (стерильную пункцию следует производить до лечения витамином В₁₂, так как даже 1-2 инъекции витамина В₁₂ приводят к исчезновению мегалобластов).
6. Развитие клинической картины фуникулярного миелоза (как правило, при тяжелом и длительном течении заболевания).
7. Низкое содержание витамина В₁₂ в крови (Определение витамина В₁₂ в крови чаще всего производится радиоиммунологическим методом; о дефиците витамина В₁₂ достоверно свидетельствует величина ниже 150 пг/мл).

II. Дополнительные диагностические критерии.

1. Атрофический гастрит, отсутствие соляной кислоты, пепсина и гастромукопротеина в желудочном соке (у 80-90% больных классическая пернициозная анемия, обусловленная дефицитом гастромукопротеина)
2. Обнаружение в крови антител к париетальным клеткам желудка, гастромукопротеину или комплексу «витамин В₁₂ + гастромукопротеин» .
3. Положительный результат теста Шеллинга.
4. Повышенное выделение с мочой метилмалоновой кислоты. В норме с мочой за сутки выделяется 0-3.5 мг метилмалоновой кислоты. При дефиците витамина В_р экскреция ее может возрастать в десятки раз.
5. Положительный результат пробной терапии витамином В₁₂. На 5-7 день лечения количество ретикулоцитов в периферической крови резко возрастает (ретикулоцитарный криз).

В диагностике В₁₂-дефицитной анемии наибольшее значение придается основным диагностическим критериям, прежде всего обнаружению в стернальном пунктате мегалобластов. Целесообразно определять также содержание в крови витамина В₁₂.

После установления диагноза В₁₂-дефицитной анемии необходимо выяснить причину дефицита витамина В₁₂. У большинства больных речь идет о нарушении синтеза «внутреннего фактора Касла» (гастромукопротеина) вследствие развития диффузного атрофического гастрита (как правило, аутоиммунного генеза). Диагноз диффузного атрофического гастрита легко устанавливается с помощью фиброгастроскопии и биопсии слизистой оболочки желудка. Другие причины дефицита витамина В₁₂ устанавливаются путем тщательного анализа клинической картины заболевания и выявления характерных симптомов заболеваний. Практический врач всегда должен помнить о том, что мегалобластная анемия может сочетаться с раком желудка. Поэтому всем больным с мегалобластной анемией необходимо обязательно проводить фиброгастроскопию и биопсию слизистой оболочки желудка для исключения рака желудка. У всех больных с В₁₂-дефицитной анемией необходимо произвести исследование кала (неоднократное!) для

исключения инвазии широким лентецом (можно обнаружить в кале яйца лентеца, обрывки стробилы). Следует выяснить также, производилась ли больному операция на желудке и ее объем. В₁₂-дефицитная анемия развивается через 3-5 лет после гастрэктомии в связи с отсутствием секреции гастромукопротеина. При резекции $\frac{2}{3}$ желудка В₁₂-дефицитная анемия у большинства больных не развивается. В₁₂-дефицитную анемию всегда следует предполагать при обнаружении анемии у пожилого человека, особенно если она сочетается с лейкопенией и тромбоцитопенией, умеренным синдромом гемолиза, болями и жжением в языке, парестезиями. При подозрении на В₁₂-дефицитную анемию необходимо всегда делать стерильную пункцию до первого введения витамина В₁₂.

Дифференциально-диагностические различия между В₁₂-дефицитной анемией с гемолитическим синдромом и аутоиммунной гемолитической анемией

Признаки	В₁₂-деф. анемия с	Аутоиммунная
	, гемолитическая	, гемолитическая
Цветовой показатель	Увеличен (анемия)	Нормальный (нормохромная анемия)
Диаметр	Увеличен (анемия)	Нормальный (нормоцитарная анемия)
Количество ретикулоцитов в периферической крови	Снижено	Увеличено
Прямая проба (выявляет антитела к эритроцитам)	Отрицательная	Положительная
Особенности	Гиперплазия ростка, тип кроветворения	Гиперплазия красного ростка, увеличено количество нормо-бластов, мегалобласты
Наличие гиперсегментированных нейтрофилов в периферической крови	Характерно	Не характерно
Содержание Крови	Снижено	Нормальное
Лечение витамином	Эффективно	Не эффективно
Лечение	Не эффективно	Эффективно

Глюкокортикоидами

Фолиеводефицитная анемия

Фолиеводефицитная анемия относится к группе мегалобластных анемий. Развитие межобластного типа кроветворения обусловлено тем, что при дефиците фолиевой кислоты нарушается влияние витамина В₁₂ на синтез ДНК.

Основные сведения о метаболизме фолиевой кислоты

Фолиевая кислота — это претоилмоноглутаминовая кислота. Она является водорастворимым, термолабильным витамином. В пищевых продуктах и в клетках организма фолиевая кислота содержится в виде фолиевокислых солей — полиглутаматов (фолатов). Фолаты содержатся в мясе, печени, растительных продуктах (шпинат, спаржа, салат, бобовые, овощи, фрукты, грибы), дрожжах, молоке, в частности содержание фолатов в говяжьей печени составляет 10.7 мг/г, в куриной печени — 3.6 мг, в салате — 2 мг/г, в спарже 1.1 мг/кг, в коровьем и женском молоке — 50 нг/г, в козьем молоке — 6 нг/г.

При кулинарной обработке, длительной варке более 50% фолатов разрушается, поэтому для обеспечения потребностей организма в фолатах необходимо употреблять свежие овощи и фрукты.

Всасывание фолатов происходит в 12-перстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Вначале фолаты пищи (полиглутаматы) превращаются в кишечнике под влиянием фермента у-глутамилкарбопептидазы в моноглутамат. у-Глутамилкарбопептидаза содержится в слюне и кишечном секрете (в небольшом количестве) и в слизистой оболочке тонкой кишки (в большом количестве). Далее под влиянием фермента дигидрофолатредуктазы образуется 5-метил-тетрагидрофолат, который поступает в кровь. В крови 5-метилтетрагидрофолат связывается с различными белками (α₂-макроглобулином, альбумином, трансферинном, специфическим белком-переносчиком фолатов), поступает в печень и быстро

пролиферирующие клетки костного мозга. Проникновение фолатов через мембрану и накопление их в клетке происходит с участием витамина В₁₂. В клетках метилтетрагидрофолат превращается в тетрагидрофолиевую кислоту (тетрагидрофолат), которая затем трансформируется в полиглутаминовый тетрагидрофолат. Предполагается, что этот механизм позволяет сохранить фолиевую кислоту в клетке. Фолиевая кислота участвует в следующих биохимических реакциях:

- вместе с витамином В₁₂ участвует в синтезе тимидинмонофосфата из уридинфосфата. Тимидинмонофосфат участвует в синтезе пиримидиновых оснований и ДНК. Следовательно, фолиевая кислота необходима для синтеза ДНК. Для этих целей используется активная форма фолиевой кислоты — 5-10-метилтетрагидрофолиевая кислота;
- участвует в синтезе пуриновых оснований, которые входят в состав ДНК и РНК;
- принимает участие в образовании глутаминовой кислоты из гистидина, промежуточным продуктом этой реакции является формиминглутаминовая кислота. Кофермент фолиевой кислоты, тетрагидрофолиевая кислота, участвует в образовании глутаминовой и формаминглутаминовой кислот.

При дефиците фолиевой кислоты нарушается синтез ДНК в кроветворных клетках, развивается мегалобластная анемия.

Показатели нормального обмена фолиевой кислоты:

- Суточная потребность в фолиевой кислоте — 100-200 мкг.
- Общее количество поступающей с пищей фолиевой кислоты при полноценном питании — 500-600 мкг/сут.
- Общее содержание фолатов в организме — 5-10 мг.
- Количество фолатов в печени (депо фолатов) — 2.5-5 мг.
- Срок, в течение которого депо обеспечивает потребность в фолиевой кислоте при прекращении ее поступления в организм — 4-5 мес.
- Суточная экскреция фолатов с мочой — менее 10 нг.
- Содержание фолатов в сыворотке крови — 6-20 нг/мл.

- Содержание фолатов в эритроцитах — 160-640 нг/мл.
- Количество фолатов, всасывающихся в кишечнике — 400- 480 мкг/сут.
- Количество фолатов, выделяющихся с калом (не всосавшихся после выделения с желчью) — 60-90 мкг/сут.

Этиология

Недостаточное поступление фолатов с пищей

Алиментарная недостаточность фолатов — частая причина фолиеводефицитной анемии. Она развивается при недостаточном употреблении в пищу овощей и фруктов, мяса и других продуктов, содержащих фолаты, а также при неправильной их кулинарной обработке. Фолиеводефицитная анемия может развиваться у детей грудного возраста при вскармливании козьим молоком, различными питательными смесями, содержащими очень мало или совсем не содержащими фолатов; при исключении из рациона овощей, фруктов, мяса.

Нарушение всасывания фолатов в тонком кишечнике

Причины, обуславливающие нарушение всасывания фолатов в кишечнике, аналогичны тем, которые нарушают всасывание витамина В₁₂:

- врожденные нарушения транспорта фолатов через стенку тонкой кишки;
- обширная резекция тонкой кишки, особенно тощей;
- энзимдефицитные энтеропатии (глутеновая энтеропатия — целиакия, дисахарозодефицитные энтеропатии);
- синдром мальабсорбции различного генеза (энтерит, экссудативная гипопропротеинемическая энтеропатия, болезнь Уиппла, амило- I доз кишечника, болезнь Крона и др.);
- синдром «слепой кишки» (см. гл. «В₁₂-дефицитная анемия»);
- опухолевые заболевания тонкого кишечника.

Повышенная потребность в фолатах

Повышенная потребность в фолатах наблюдается у детей любого возраста, но особенно часто у детей первого года жизни, а также в периоды интенсивного роста, полового созревания. Повышенная потребность в фолатах характерна для беременности, хронических воспалительных заболеваний, хронических гемолитических анемий, экссфолиативного дерматита, злокачественных новообразований, в том числе гемобластозов.

Хроническая алкогольная интоксикация

Алкоголь нарушает всасывание фолатов в тонком кишечнике, поэтому хроническое злоупотребление алкоголем может приводить к фолиеводефицитной анемии.

Повышенная потеря фолатов

Может наблюдаться при тяжело протекающем циррозе печени (уменьшается депо фолатов в печени), гемодиализе, сердечной недостаточности.

Прием лекарственных препаратов

Некоторые лекарственные препараты могут вызывать развитие фолиеводефицитной анемии. Механизм действия препаратов при этом различен:

- нарушение всасывания и использования фолиевой кислоты вызывают циклосерин (антибактериальный препарат для лечения туберкулеза и инфекций мочевыводящих путей); противосудорожные средства (дифенилгидантоин или дифенин, гексамидин или примидон, фенобарбитал); метформин (бигуанид для лечения сахарного диабета II типа);
- угнетение фермента дигидрофолатредуктазы вызывают хлоридин, пентамидин, бактрим, бисептол, сульфалазин (антиинфекционные средства), аминоптерин и метотрексат (цитостатические препараты), триамтерен (калийсберегающий диуретик);
- угнетение синтеза пиримидинов наблюдается при лечении цитостатиком 5-фторурацилом;

- угнетение фермента рибонуклеотидредуктазы вызывают цитостатики цитозин-арабинозид, гидроксимочевина (гидреа), широко применяемые для лечения гемобластозов.

Наследственный дефицит ферментов

Наследственный дефицит ферментов дигидрофолатредуктазы, 5-ТН-трансферазы, формиминотрасферазы приводит к нарушению всасывания и метаболизма фолатов и развитию фолиеводефицитной анемии.

Патогенез

Вышеприведенные этиологические факторы приводят к уменьшению образования активной формы фолиевой кислоты — 5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза тимидинмонофосфата из уридинмонофосфата. В итоге нарушается синтез ДНК в кроветворных клетках и развивается мегалобластная анемия.

Клиническая картина

Заболевание чаще всего развивается у детей, лиц молодого возраста и у беременных женщин.

Больные предъявляют жалобы, характерные для анемии любого генеза — отмечается неспецифический анемический синдром (общая слабость, снижение трудоспособности, сердцебиения и одышка при физической нагрузке, головокружение, потемнение в глазах). Однако, в отличие от В₁₂-дефицитной анемии отсутствуют жалобы, обусловленные поражением нервной системы, больных не беспокоят ощущения ползания мурашек по ногам, онемение ног, нарушения чувствительности. Нет также жалоб, обусловленных глосситом (болей и жжения в языке). При осмотре обращает на себя внимание бледность кожи, субиктеричность.

При исследовании внутренних органов можно обнаружить небольшое увеличение селезенки (непостоянный признак) и синдром миокардиодистрофии (приглушенность сердечных тонов, негромкий систолический шум на верхушке, нарушение фазы реполяризации миокарда левого желудочка на ЭКГ в виде снижения амплитуды зубцов Т). В отличие

от В₁₂-дефицитной анемии для фолиеводефицитной анемии характерно отсутствие атрофического глоссита, атрофического гастрита и ахилии (у некоторых больных желудочная секреция может быть умеренно снижена). Неврологическая симптоматика фуникулярного миелоза при фолиеводефицитной анемии отсутствует, так как столбы спинного мозга не поражаются.

Лабораторные данные

Общий анализ крови — характерны те же признаки, что и при В₁₂-дефицитной анемии: гиперхромная анемия, макроцитоз эритроцитов, снижение количества ретикулоцитов, лейкопения, тромбоцитопения, гиперсегментация нейтрофилов.

Биохимический анализ крови — может наблюдаться увеличение количества неконъюгированного билирубина (вследствие гемолиза эритроцитов), снижение содержания фолиевой кислоты в крови и эритроцитах.

Миелограмма — характерна гиперплазия красного кровяного ростка, появление большого количества мегалобластов, гиперсегментированных нейтрофилов.

В 1976 г. Касс предложил использовать окраску стерильного пунктата ализариновым красным для дифференциальной диагностики В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемии. С помощью ализаринового красного мегалобласты окрашиваются только при В₁₂-дефицитной анемии и не окрашиваются при фолиеводефицитной анемии.

Проба с гистидином — больной принимает 15 г гистидина, после чего определяется экскреция с мочой формиминглутаминовой кислоты за 8 ч после приема гистидина. В норме основная часть гистидина превращается при участии фолиевой кислоты в глутаминовую кислоту, с мочой выводится от 1 до 18 мг формиминглутаминовой кислоты. При фолиеводефицитной анемии выделение формиминглутаминовой кислоты значительно увеличивается (до 1500 мг).

*Дифференциально-диагностические различия между В₁₂- и
фолиеводефицитной анемиями*

Признаки	В₁₂-дефицитная анемия	
Фолиеводефицитная		анемия
Гастрэктомия в	Часто	Нет
Возраст больных	Обычно пожилой	Чаще молодой
Атрофический	Характерен	Не характерен
Hunter		
Атрофический	Характерен	Не характерен
ахилией и снижением		
уровня пепсина в		
желудочном соке		
Фуникулярный	Характерен	Не характерен
Влияние витамина	Значительно	Не влияет
В₁₂ на	увеличивается	
ретикулоцитов		
в периферической		
Содержание	В сыворотке крови	Снижено
кислоты в сыворотке	повышено,	
и эритроцитах	в эритроцитах —	
	незначительно	
Содержание в крови	Значительно	Нормальное
витамина В₁₂		
Окраска	Мегалобласты	Мегалобласты не
пунктата	Окрашиваются	окрашиваются
красным		
Суточная экскреция	Значительно	Нормальная
мочой		
кислоты		
Проба с гистидином	Отрицательная	Положительная

Диагностические критерии фолиеводефицитной анемии

1. Общий анализ периферической крови: гиперхромная анемия, макроцитоз эритроцитов, гиперсегментация нейтрофилов, лейкопения, тромбоцитопения.
2. Миелограмма — обнаружение мегалобластов, гиперсегментированных нейтрофилов.
3. Отсутствие глоссита, атрофического гастрита.
4. Отсутствие фуникулярного миелоза.
5. Нормальное содержание в крови витамина В₁₂.
6. Сниженное содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах.
7. Нормальная суточная экскреция с мочой метилмалоновой кислоты.

Фолиеводефицитную анемию необходимо дифференцировать с теми же заболеваниями, что и В₁₂-дефицитную анемию (см. соответствующий раздел).

Лечение В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемии

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

Лечение В₁₂-дефицитной анемии проводится внутримышечными инъекциями витамина В₁₂. Имеются два препарата витамина В₁₂ — *цианокобаламин и оксикобаламин.*

Цианокобаламин назначают по 400-500 мкг внутримышечно 1 раз в день (оксикобаламин по 1 мг/сут через день). Длительность курса лечения составляет 4-6 недель. На 3-4-й день от начала лечения витамином В₁₂ начинается увеличение содержания ретикулоцитов в крови.

После курса лечения назначается курс закрепляющей терапии: цианокобаламин вводят 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, а затем

постоянно 2 раза в месяц по 400-500 мкг. Оксикобаламин можно вводить реже: в течение 3 месяцев его вводят 1 раз в неделю, а затем постоянно 1 раз в месяц по 500 мкг.

При фуникулярном миелозе назначают большие дозы витамина В₁₂ (1000 мкг ежедневно) в сочетании с коферментом витамина В₁₂ кобамамидом (500 мкг 1 раз в день внутримышечно), который участвует в обмене жирных кислот и улучшает функциональное состояние спинного мозга и нервных волокон. Эта доза витамина В₁₂ вводится до исчезновения клиники миелоза.

Переливание эритроцитарной массы производят только по жизненным показаниям.

Критериями эффективного лечения являются:

- субъективное улучшение в первые же дни лечения;
- ретикулоцитоз, максимально выраженный (до 20%) на 5-7-й день лечения;
- прирост гемоглобина и числа эритроцитов, начиная со 2-й недели лечения;
- нормализация показателей красной крови, числа лейкоцитов и тромбоцитов через 3-4 недели лечения.

Неэффективность лечения говорит о неправильном диагнозе.

При симптоматических формах В₁₂-дефицитной анемии показано лечение основного заболевания (оперативное лечение рака желудка, дегельминтизация при инвазии широким лентецом).

Препараты фолиевой кислоты назначают лишь больным с фолиеводефицитной мегалобластной анемией.

Назначают фолиевую кислоту внутрь в суточной дозе 5-15 мг. При В₁₂ дефицитной анемии лечение фолиевой кислотой не показано.

Диспансеризация больных В₁₂ дефицитной анемией осуществляется гематологом или участковым терапевтом. Больные осматриваются терапевтом 4-5 раз в год, а 1 раз в год посещают невропатолога, гинеколога

(женщины), лор-врача. Общий анализ крови проводится 4-5 раз в год, содержание в ней тромбоцитов и ретикулоцитов определяется также 4-5 раз в год, биохимический анализ крови и фиброгастроскопия делаются 1 раз в год.

Лечение В₁₂-дефицитной анемии проводится пожизненно, диспансерное наблюдение должно осуществляться постоянно. Однако существует точка зрения, что после полной нормализации кроветворения больные могут сниматься с учета.

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гипо- и апластические анемии — это нарушения гемопоэза, характеризующиеся редукцией эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного кроветворных ростков костного мозга и панцитопенией в крови.

Патоморфологической основой гипо- и апластических анемий является резкое сокращение активного кроветворного костного мозга и замещение его жировой тканью.

Этиология

В зависимости от этиологических факторов различают врожденную (наследственную) и приобретенную гипо- и апластическую анемию. В свою очередь приобретенная гипо- и апластическая анемия подразделяется на идиопатическую (с неизвестной этиологией) форму и форму с известными этиологическими факторами. Идиопатическая форма составляет 50-65% всех случаев апластической анемии.

Известные этиологические факторы приобретенной апластической анемии:

I. Химические факторы:

1. Бензол.
2. Неорганические соединения мышьяка.

3. Этилированный бензин (содержит тетраэтилсвинец).
4. Тяжелые металлы (ртуть, висмут и др.).
5. Хлорорганические соединения.
6. Инсектициды.
7. Пестициды.

II. Физические факторы:

1. Ионизирующая радиация и рентгеновское излучение.

III. Лекарственные средства:

1. Антибиотики:

- хлорамфеникол (левомицетин);
- метициллин;
- стрептомицин и др.

2. Сульфаниламиды.

3. Нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики:

- фенил бутазон (бутадион);
- индометацин;
- амидопирин;
- анальгин.

4. Препараты золота (для лечения ревматоидного артрита).

5. Антитиреоидные средства:

- мерказолил;
- пропилтиоурацил.

6. Цитостатические средства:

- 6-меркаптопурин;
- циклофосфамид;
- 5-фторурацил;
- цитозин-арабинозид;
- винкристин, винбластин;
- противоопухолевые антибиотики (рубомицин и др.).
- мелфалан.

7. Противосудорожные средства (гидантоины).
 8. Антидиабетические средства (хлорпропамид, толбутамид).
9. Антиаритмические средства:
 - хинидин;
 - токаинид.
10. Гипотензивные средства:
 - каптоприл, эналаприл;
 - допегит.

IV. Инфекционные агенты:

1. Вирусы:
 - инфекционного мононуклеоза;
 - гепатита (чаще всего вирус G);
 - гриппа;
 - Эпштейна-Барр;
 - иммунодефицита человека;
 - цитомегаловирусы;
 - герпеса;
 - эпидемического паротита;
 - парвовирус В₉ (вызывает изолированное подавление эритроидного ростка, транзиторный апластический криз, парциальную красноклеточную аплазию).
2. Микобактерии туберкулеза.
3. Грибы (аспергиллы и др.).

V. Иммунные заболевания:

1. Болезнь «трансплантат против хозяина».
2. Эозинофильный фасциит
3. Тимома и карцинома тимуса.

Представлены наиболее частые причины, которые могут вызвать гипопластическую анемию. Особенно важную роль играют ионизирующее излучение и лечение лекарственными препаратами. Под влиянием

лекарственных препаратов происходит повреждение митохондрий, подавляется синтез цитохромов и нарушается тканевое дыхание гемопоэтических клеток. Особенно опасно длительное лечение хлорамфениколом (левомицетином), имеется предположение, что чувствительность костного мозга к левомицетину детерминирована генетически.

Патогенез

В настоящее время основными патогенетическими факторами апластической анемии считаются:

- поражение полипотентной стволовой гемопоэтической клетки;
- поражение клеточного микроокружения стволовой кроветворной клетки и опосредованное нарушение ее функции;
- иммунная депрессия кроветворения и индукция апоптоза стволовых кроветворных клеток;
- укорочение жизни эритроцитов;
- нарушение метаболизма кроветворных клеток.

Классификация

Классификация гипо- и апластических анемий (В. И. Калиничева, 1998; Л. И. Идельсон, 1985) отражает следующие принципы:

- наследственная или приобретенная гипо- или апластическая анемия;
- поражение всех трех ростков кроветворения или только нарушение эритропоэза;
- наличие или отсутствие гемолитического синдрома;
- роль иммунного механизма в развитии гипо- и апластической анемии.

I. Наследственные формы

1. Наследственная гипопластическая анемия с поражением всех трех кроветворных ростков:

- с наличием врожденных аномалий развития (анемия Фанкони);
- без врожденных аномалий развития (анемия Эстрена-Дамешека)

2. Наследственная парциальная гипопластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена-Дайемонда).

3. Врожденный дискератоз.

II. Приобретенные формы

1. Приобретенная гипопластическая анемия с поражением всех трех кроветворных ростков:

- острая;
- подострая;
- хроническая.

2. Приобретенная парциальная гипопластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза. Приобретенные формы могут быть идиопатическими (форма Эрлиха) и известной этиологии.

III. Роль иммунных факторов в развитии анемии

1. Иммунная форма
2. Неиммунная форма.

IV. Гемолитический синдром

1. С гемолитическим синдромом.
2. Без гемолитического синдрома.

Клиническая картина

Основная клиническая и лабораторная симптоматика приобретенной гипо- и апластической анемии с поражением всех трех кроветворных ростков костного мозга обусловлена тотальным угнетением гемопоэза, а также гипоксией органов и тканей и геморрагическим синдромом. Выраженность симптоматики зависит также от степени тяжести и варианта течения гипопластической анемии.

Больные *жалуются* на прогрессирующую общую слабость, одышку и сердцебиения, наиболее значительно выраженные при физической нагрузке, головокружения, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами. Характерны также кровоточивость (десневые, носовые, желудоч-но-кишечные, почечные, маточные кровотечения) и частые инфекционно-воспалительные заболевания (ангины, пневмонии и др.).

При острой форме симптомы развиваются быстро и течение заболевания с самого начала тяжелое. Однако у большинства больных заболевание развивается достаточно медленно, постепенно, в определенной мере пациенты адаптируются к анемии, хотя, конечно, качество жизни ухудшается. Заболевание обычно распознается уже при значительно выраженной симптоматике, больные обращаются за медицинской помощью при выраженной панцитопении и развитии геморрагического синдрома.

При *осмотре* больных обращает на себя внимание выраженная бледность кожи и видимых слизистых оболочек, часто с желтушным оттенком (обычно при сопутствующем гемолитическом синдроме); геморрагические высыпания на коже, чаще в виде кровоподтеков различной величины. Часто на месте инъекций (внутримышечных, внутривенных, подкожных) образуются обширные гематомы. Геморрагическая сыпь локализуется преимущественно в области голеней, бедер, живота, иногда на лице. Могут наблюдаться кровоизлияния в конъюнктиву и видимые слизистые оболочки — губы, слизистую оболочку полости рта.

При остром течении и выраженном обострении хронической формы гипо- и апластической анемии геморрагический синдром выражен весьма значительно — у больных развиваются тяжелые носовые, желудочно-кишечные, почечные, легочные кровотечения. У женщин менструации сопровождаются обильными и длительными кровотечениями. У многих больных заболевание осложняется внутричерепральными кровоизлияниями, которые могут послужить причиной смерти.

Тяжелое течение апластической анемии может осложниться развитием язвенно-некротического воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта. Периферические лимфоузлы при апластической анемии не увеличены.

При исследовании внутренних органов могут обнаруживаться следующие изменения:

- Система органов дыхания — частые бронхиты, пневмонии (в связи с дефицитом гранулоцитов и высокой предрасположенностью больных к инфекционно-воспалительным процессам).
 - Сердечно-сосудистая система — развивается синдром миокардиодистрофии, что проявляется одышкой, сердцебиениями, небольшим расширением границы сердца влево, негромким систолическим шумом в области верхушки сердца, снижением амплитуды зубца Т преимущественно в грудных отведениях ЭКГ.
 - Система органов пищеварения — при выраженном геморрагическом синдроме могут обнаруживаться эрозии на слизистой оболочке желудка, 12-перстной кишки. Увеличение печени не характерно, но в некоторых случаях может наблюдаться. Л. И. Идельсон (1985) объясняет это развитием недостаточности кровообращения вследствие миокардиодистрофии.
 - Селезенка при гипопластической анемии не увеличивается, наличие спленомегалии требует уточнения диагноза. Однако следует учесть, что при развитии гемосидероза увеличение селезенки возможно.
- Следует отметить, что гемосидероз при апластической анемии развивается нередко вследствие повышенного разрушения неполноценных эритроцитов, снижения использования железа костным мозгом, нарушения синтеза гема, частых переливаний эритроцитарной массы.

Клинико-лабораторные особенности гемолитической формы апластической анемии

При развитии гемолитического синдрома у больных апластической анемией появляются характерные симптомы:

- желтуха;
- увеличение содержания в крови неконъюгированного (непрямого) билирубина;
- уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (определяется с помощью радиоактивного хрома);

- при внутрисосудистом гемолизе возможно появление гемосидеринурии, гемоглобинурии, повышение содержания в крови свободного гемоглобина;
- появление в моче уробилина, темный цвет мочи, отсутствие в ней билирубина.

Лабораторные данные и инструментальные исследования

Общий анализ крови — выраженное снижение количества эритроцитов и гемоглобина; анемия у большинства больных нормохромная, нормоцитарная (при выраженном геморрагическом синдроме возможно развитие гипохромной анемии); характерно также отсутствие или резкое снижение количества ретикулоцитов (арегенераторная анемия); наблюдается лейкопения за счет гранулоцитопении с относительным лимфоцитозом; чрезвычайно характерна тромбоцитопения. Таким образом, наиболее существенным лабораторным проявлением гипо- и апластической анемии является панцитопения. СОЭ, как правило, увеличена. Исследование фагоцитарной функции нейтрофильных лейкоцитов выявляет значительное ее снижение.

Общий анализ мочи без существенных изменений, при выраженном геморрагическом синдроме и почечном кровотечении наблюдается микро- или макрогематурия. При развитии гемолитического синдрома в моче обнаруживается уробилин.

Биохимический анализ крови — существенных изменений, как правило, не выявляется. Содержание сывороточного железа повышено, процент насыщения железом трансферина значительно увеличен. При развитии синдрома гемолиза увеличено содержание в крови неконъюгированного (непрямого) билирубина, возможно также небольшое повышение активности аланиновой аминотрансферазы.

Иммунологический анализ крови — в связи с лейкопенией может отмечаться снижение содержания Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов.

Исследование коагулограммы — обнаруживается гипокоагуляция, обусловленная тромбоцитопенией и в определенной мере неполноценностью тромбоцитов.

Исследование стернального пунктата (миелограмма) — наблюдается выраженное уменьшение клеток эритроцитарного и гранулоцитарного рядов, лимфоцитов и значительная редукция мегакариоцитарного ростка. Таким образом, характерно резкое уменьшение количества миелокариоцитов. В тяжелых случаях костный мозг выглядит «опустошенным», в стернальном пунктате можно обнаружить лишь единичные клетки (лимфоциты, плазматические клетки, редкие эритробласты). Суммарное содержание клеточных элементов нейтрофильного ряда значительно снижено, а относительное процентное содержание лимфоцитов и плазматических клеток повышено. Характерна также задержка созревания клеток эритро-, лейко- и тромбоцитопоэза. О торможении созревания клеток нейтрофильного ряда можно судить на основании индекса созревания нейтрофилов (в норме он равен 0.6-0.8, у больных гипопластической анемией колеблется от 0.9 до 3.2, а при тяжелой форме может повышаться даже до 5-6.6) Задержка созревания эритро- и нормобластов характеризуется относительным увеличением количества эритробластов на фоне резкого снижения количества миелокариоцитов. Количество ретикулоцитов в костном мозге резко уменьшено, а при тяжелой апластической анемии они не определяются вовсе.

Значительно снижается количество базофильных и полихроматофильных мегакариоцитов, могут обнаруживаться дегенеративные, инволютивные, гигантские клетки.

В костном мозге значительно увеличивается содержание железа, расположенного как внеклеточно, так и внутриклеточно (количество сидероцитов и сидеробластов увеличивается).

Гистологическое исследование трепанобиоптата гребня подвздошной кости — характерно резкое уменьшение количества костномозговых кровяных элементов («опустошение» костного мозга) и почти полное

замещение кроветворного мозга жировой тканью. Стандартный критерий апластической анемии — цитоз в биоптате менее 25%. Встречаются лишь единичные лимфоидные, плазматические, ретикулярные клетки, отдельные эритробласты, нормобласты, промиелоциты. Мегакариоциты в препарате могут практически не обнаруживаются. В некоторых участках трепанобиоптата выявляются участки кровоизлияния. При менее тяжелом течении апластической анемии в трепанобиоптате могут обнаруживаться небольшие участки с уменьшенным, но сохраненным гемопоэзом.

УЗИ органов брюшной полости — выявляются небольшое увеличение печени, повышение акустической плотности ее паренхимы и неоднородность эхоструктуры (К. М. Абдулкадыров, С. С. Бессмельцев, Е. Р. Шилова, 1995). Увеличение селезенки не обнаруживается.

Офтальмоскопия — могут быть кровоизлияния на сетчатке.

ЭКГ— выявляются признаки диффузных изменений миокарда (снижение амплитуды зубца Т, его сглаженность в грудных, иногда в стандартных отведениях вследствие миокардиодистрофии).

Диагностические критерии

- Нормохромная нормоцитарная арегенераторная анемия с резким снижением или полным отсутствием ретикулоцитов, увеличением СОЭ (наиболее выраженная анемия наблюдается при остром течении и тяжелой степени гипопластической анемии).
- Лейкоцитопения, абсолютная гранулоцитопения, относительный лимфоцитоз.
- Тромбоцитопения. Наиболее выражена при тяжелой форме апластической анемии (у 30% больных тяжелой апластической анемией количество не превышает $5.0 \times 10^9/\text{л}$). (У многих больных тромбоциты вообще не обнаруживаются в периферической крови).
- Резко выраженный абсолютный дефицит в миелограмме клеток эритро-, лейко- и тромбоцитопоэза, задержка их созревания.

- Увеличение содержания железа внутри эритрокариоцитов и внеклеточно.
- Резкое уменьшение количества или полное исчезновение кроветворных клеток и замещение кроветворного костного мозга жировой тканью в трепанобиоптате подвздошной кости (гистологическое исследование костного мозга из крыла подвздошной кости (трепанобиопсия) является основным методом верификации диагноза гипо- и апластической анемии).
- Повышение уровня сывороточного железа (при тяжелых кровотечениях возможно его снижение).
- Отсутствие спленомегалии (увеличение селезенки возможно при вторичном гемосидерозе).

Течение

По течению различают острую, подострую и хроническую формы приобретенной гипопластической анемии.

Острое течение гипопластической анемии характеризуется острым началом, бурным развитием клинической симптоматики, неуклонно нарастающей панцитопенией, резко выраженным геморрагическим синдромом с множественными кровоизлияниями в кожу и нередко профузными и рецидивирующими носовыми кровотечениями из внутренних органов, язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки полости рта.

Быстро (в течение 2-3 недель) снижается до очень низких величин количество эритроцитов и уровень гемоглобина в периферической

*Критерии оценки тяжести апластической анемии
(Camitta и соавт., 1975; Vasigalupo и соавт., 1988)*

Степень тяжести апластической анемии	Показатели периферической крови	Показатели костного мозга
Нетяжелая	Гематокритное число < 0.38 Количество клеток нейтрофильного ряда < $2.5 \times 10^9/\text{л}$	Различная степень уменьшения клеточности костного мозга Абсолютное количество миелокариоцитов < $50 \times 10^9/\text{л}$ Индекс созревания нейтрофилов 0.9-3.2 Количество ретикулоцитов 1-2% Резко снижено количество мегакариоцитов
Умеренно тяжелая	Количество клеток нейтрофильного ряда $0.2-0.5 \times 10^9/\text{л}$	Выраженное уменьшение клеточности костного мозга
Тяжелая	Гемоглобин 25-84 г/л. Количество эритроцитов $0.7-2.5 \times 10^{12}/\text{л}$ Количество клеток нейтрофильного ряда < $0.5 \times 10^9/\text{л}$ Количество тромбоцитов < $20 \times 10^9/\text{л}$ Количество ретикулоцитов < 1%	Значительное снижение клеточности костного мозга Количество миелоидных клеток < 30%, негемопозитических клеток > 65% Абсолютное количество миелокариоцитов колеблется от $2.0 \times 10^9/\text{л}$ до $20 \times 10^9/\text{л}$ Индекс созревания нейтрофилов достигает 6 Количество ретикулоцитов < 1% Мегакариоциты не выявляются
Крайне тяжелая (сверхтяжелая)	Количество клеток нейтрофильного ряда < $0.2 \times 10^9/\text{л}$ Остальные показатели те же, что при тяжелой форме	Резкое снижение клеточности костного мозга («опустошенный» костный мозг) Мегакариоциты и ретикулоциты не выявляются

Крови, а число лейкоцитов и тромбоцитов уже в течение недели может упасть до критического уровня.

В стернальном пунктате выявляется нарастающая аплазия костного мозга (резко выраженная редукция всех трех кроветворных ростков), полное исчезновение мегакариоцитов.

Характерной особенностью острого течения апластической анемии является отсутствие ремиссий или стабилизации патологического процесса и наступление летального исхода через 4-8 нед. от начала заболевания. t

Подострое течение характеризуется менее острым и бурным началом по сравнению с острой формой, однако, клинико-лабораторная симптоматика апластической анемии значительно выражена. Довольно рано появляется геморрагический синдром, развивается панцитопения.

В начале заболевания клеточность костного мозга снижена, но еще (по сравнению с острой апластической анемией) сохранена, однако по мере прогрессирования патологического процесса количество миелокариоцитов (особенно эритробластов и мегакариоцитов) прогрессивно уменьшается, мегакариоциты вскоре совсем исчезают. Клинические проявления болезни неуклонно нарастают. Под влиянием лечения удается добиться кратковременного улучшения. Длительность жизни больных может составлять от 3 до 13 мес. (без миелотрансплантации).

Хроническое течение апластической анемии характеризуется постепенным началом. Обычно первыми признаками болезни являются слабость, снижение аппетита, головокружение, бледность кожи. Затем присоединяется геморрагический синдром, который постепенно нарастает и может стать доминирующим. Развивается симптоматика выраженной миокардиодистрофии.

Панцитопения и сокращение всех трех кроветворных ростков костного мозга развиваются постепенно.

Хроническое течение характеризуется чередование рецидивов и ремиссий, однако, продолжительность ремиссий постепенно сокращается.

Количество миелокариоцитов в костном мозге после каждого рецидива уменьшается, постепенно нарастает аплазия костного мозга. Ремиссии становятся неустойчивыми, больные погибают от кровотечений, тяжелых инфекционно-воспалительных процессов, резко выраженной гипоксии. Продолжительность жизни при использовании современных методах лечения может колебаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако в отдельных случаях возможно даже выздоровление (при использовании в комплексной терапии трансплантации костного мозга).

Дифференциально-диагностические различия между апластической анемией и острым лейкозом (лейкопенической формой)

Признаки	Апластическая анемия	Острый лейкоз
Боли в костях	Не характерны	Очень характерны
Увеличение периферических лимфоузлов	Не характерно, (может наблюдаться увеличение подчелюстных лимфоузлов при развитии язвенно-некротического стоматита)	Характерно
Инфильтрация яичек	Не бывает	Наблюдается часто (лейкозная инфильтрация)
Поражение нервной системы	Не характерно (при геморрагическом синдроме возможно кровоизлияние в мозг)	Нейролейкемия
Увеличение селезенки	Не характерно	Характерно
Особенности гемограммы	Глубокая панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения)	Возможно появление бластов и лейкомического провала даже на фоне лейкопении, характерна анемия, тромбоцитопения
Особенности миелограммы	Резкое сокращение всех трех кроветворных ростков, отсутствие бластов	Высокий процент бластов (> 30%), сокращение эритропоэтического ростка и количества мегакариоцитов
Хромосомные aberrации	Не характерны	Наблюдаются у подавляющего большинства больных
Особенности трепанобиоптата костного мозга	Резкое сокращение всех трех кроветворных ростков, жировое перерождение костного мозга	Бластоз костного мозга, отсутствие жирового перерождения

Лечение гипопластических (апластических) анемий

1. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоидная терапия наиболее эффективна, если Гипопластическая анемия обусловлена аутоиммунными механизмами, появлением антител против клеток крови. Суточная доза *преднизолона* составляет 1-2 мг/кг массы больного в сутки, чаще всего доза колеблется в пределах 60-80-120 мг в сутки. Длительность терапии преднизолоном зависит от эффекта в первые 2 недели от начала лечения. Если есть эффект, то лечение преднизолоном продолжают с переходом на поддерживающие дозы 15-20 мг после значительного улучшения гемограммы. Лечение преднизолоном может продолжаться от 4 недель до 3-4 мес. Если в ближайшие 2 недели лечения глюкокортикоидами эффекта нет, их можно отменить в связи с бесперспективностью их применения в дальнейшем.

2. Лечение анаболическими препаратами

Назначают *неробол* по 20 мг/сут или более эффективный *анаполон* (оксиметолон) по 200 мг/сут в течение 5-6 месяцев. Лечение анаболиками показано также после спленэктомии.

3. Лечение андрогенами

Суточные дозы андрогенов составляют 1-2 мг/кг, иногда — 3-4 мг/кг. Вводится *тестостерона пропионат 5%* раствор по 1 мл 2 раза в сутки или препарат продленного действия *суетанон-250* 1 раз в месяц (в 1 мл содержится 250 мг мужских половых гормонов).

Эффект андрогенов наступает постепенно, поэтому лечение проводится длительно в течение нескольких месяцев. При уменьшении дозы или отмене андрогенов у некоторых больных возможно обострение заболевания.

Лечение андрогенами проводится мужчинам. Эта терапия не назначается женщинам в связи с развитием выраженной вирилизации при длительном применении больших доз андрогенов.

4. Лечение цитостатиками (иммунодепрессантами)

Иммунодепрессантная терапия назначается лишь при отсутствии эффекта от других методов лечения у больных с аутоиммунной формой гипопластической анемии. Можно провести лечение азатиоприном (имураном) по 0.05 г 2-3 раза в день с постепенным уменьшением дозы после получения эффекта. Длительность курса лечения может составить 2-3 месяца.

Однако необходимо подчеркнуть, что лечение иммунодепрессантами следует проводить только по строгим показаниям, так как цитостатики сами могут вызывать состояние депрессии гемопоэза.

5. Спленэктомия

Положительный эффект спленэктомии наблюдается у 84% больных и обусловлен уменьшением продукции антител против кроветворных клеток, а также уменьшением секвестрации клеток крови.

6. Лечение антилимфоцитарным глобулином

Лечение антилимфоцитарным глобулином рекомендуется при отсутствии эффекта от спленэктомии и других методов лечения.

При лечении нетяжелых форм апластической анемии высокоэффективны малые дозы антилимфоцитарного глобулина (1-5 мг/кг/сут), а лечение тяжелых форм заболевания целесообразно проводить большими дозами препарата (выше 10 мг/кг/сут) на фоне адекватной гемокомпонентной терапии. Иммуносупрессивная терапия с помощью антилимфоцитарного глобулина, умеренных доз глюкокортикоидов и андрогенов является методом выбора у больных апластической анемией, не имеющих HLA-идентичного донора, и которым, следовательно, не может быть произведена пересадка костного мозга.

7. Лечение циклоспорином

Циклоспорин А (сандиммун) — препарат, являющийся метаболитом грибка *Tolipodadium inflatum*. Обладает иммунодепрессантным эффектом, селективно ингибирует транскрипцию гена интерлейкина-2 в Т-лимфоцитах, подавляет продукцию γ -интерферона и α -фактора некроза опухоли. Является эффективным средством лечения апластической анемии, гематологическая ремиссия достигается у 40-50% больных (Gluckman и соавт., 1992; А. А. Масчан и соавт., 1995). Применяется внутрь в виде масляного раствора или в капсулах в дозе 4 мг/кг/сут в 2 приема, лечение целесообразно проводить под контролем концентрации циклоспорина в крови, которую следует поддерживать в интервале 150-300 нг/мл. При отсутствии токсических явлений лечение может продолжаться в течение нескольких месяцев. Побочные эффекты препарата -нефротоксичность, артериальная гипертензия, гиперплазия десен.

8. Пересадка костного мозга

В настоящее время трансплантация костного мозга является основным методом лечения гипопластической анемии при отсутствии эффекта от других методов лечения.

9. Лечение колониестимулирующими факторами

Колониестимулирующие факторы (КСФ) или миелоидные факторы роста — это гликопротеиды, стимулирующие пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественниц гемопоэза различных типов (табл.).

Некоторые КСФ синтезированы с помощью рекомбинантного метода и используются в клинике.

Табл. Колониестимулирующие факторы

Факторы	Клетки-мишени
Гранулоцитарный КСФ	Нейтрофилы (моноциты)
Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ	Нейтрофилы, моноциты, эозинофилы (мегакариоциты, эритроциты)
Моноцитарный КСФ	Моноциты (нейтрофилы)
Интерлейкин-3	Нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, мегакариоциты, тучные клетки, эритроциты

10. Трансфузии эритроцитов

Показаниями к трансфузии эритроцитов являются выраженная анемия, признаки гипоксии мозга, гемодинамические нарушения.

11. Трансфузии тромбоцитов

Переливание тромбоцитов производится при выраженном геморрагическом синдроме, обусловленном тромбоцитопенией. Переливаются тромбоциты, полученные от одного донора.

При отсутствии гемостатического эффекта от переливания тромбоцитарной массы используют 2-3 сеанса плазмафереза с удалением по 1-1.5 л плазмы и замещением ее адекватным объемом свежезамороженной плазмы. Применяют также гемостатические средства (дицинон, аминокапроновую кислоту).

12. Лечение иммуноглобулином

В последние годы для лечения гипопластических анемий рекомендуют внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 400 мкг/кг массы тела в течение 5 дней подряд. Препарат стимулирует эритро- и тромбоцитопоз.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии — группа анемий, характеризующихся синдромом гемолиза — повышенным разрушением эритроцитов.

Эритроциты живут около 120 дней, затем они разрушаются — фагоцитируются макрофагами, преимущественно селезенки. При гемолитической анемии продолжительность жизни эритроцитов значительно укорочена.

Классификация

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) приводится классификация гемолитических анемий (см. приложение).

В отечественной медицинской литературе гемолитические анемии традиционно делятся на две большие группы — **наследственные и приобретенные**. Клинически важно подразделять гемолитические анемии на две группы в зависимости от локализации гемолиза — **анемии с внутриклеточным гемолизом** (гемолиз происходит в клетках фагоцитарной системы) и **анемии с внутрисосудистым гемолизом** (гемолиз происходит в сосудистом русле с участием комплемента).

Клинико-лабораторные проявления гемолитического синдрома

Гемолитические анемии, независимо от классификационной группы и нозологической принадлежности, имеют общие характерные клинико-лабораторные проявления, обусловленные синдромом гемолиза.

Диагностические критерии синдрома гемолиза:

1. Желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом. Цвет кожи лимонно-желтый с одновременным наличием бледности.
2. Нормохромная анемия (цветовой показатель 0.85-1.05). Исключения составляют талассемии (гемолитические анемии, связанные с нарушением синтеза глобина) и эритропоэтическая протопорфирия (гемолиз связан с избыточным синтезом порфиринов). При этих заболеваниях развивается гипохромная анемия.
3. Выраженный ретикулоцитоз периферической крови.
4. Наличие в анализе периферической крови ядросодержащих эритроидных клеток (нормоцитов).
5. Раздражение эритроидного ростка в стернальном пунктате (увеличение числа эритрокариоцитов в костном мозге выше 25%).
6. Повышение содержания в крови неконъюгированного (непрямого) билирубина.
7. Темный цвет мочи, обусловленный появлением в ней уробилина (билирубина в моче нет). При пароксизмальной ночной гемоглобинурии (болезни Маркиафавы-Миккели), протекающей с внутрисосудистым гемолизом, и при пароксизмальной Холодовой гемоглобинурии (вариант аутоиммунной гемолитической анемии) появляется черный цвет мочи, что обусловлено наличием в ней гемоглобина и/или гемосидерина.
8. Темный цвет (плейохромия) кала за счет увеличенного содержания в нем стеркобилина.
9. Повышение содержания в крови свободного гемоглобина (при формах гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом).
10. Увеличение селезенки (при формах гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом).
11. Укорочение длительности жизни эритроцитов. Определяется с помощью пробы с радиоактивным хромом.
12. Увеличение содержания железа в сыворотке крови.

13. Низкий уровень гаптоглобина в крови.

Гемолитическую желтуху необходимо дифференцировать с паренхиматозной (печеночной) и подпеченочной (механической) желтухой..

Большое практическое значение имеет также дифференциальная диагностика внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза. В таблице приведена классификация гемолитических анемий в зависимости от локализации гемолиза. Дифференциальная диагностика гемолитических анемий в зависимости от локализации гемолиза представлена в табл.

Классификация гемолитических анемий в зависимости от локализации гемолиза (Besa и соавт., 1992)

Внутриклеточный гемолиз:

Внутрисосудистый гемолиз:

Вв

Аутоиммунные гемолитические анемии

Гемолитические анемии, обусловленные дефектами мембраны эритроцитов (наследственный сфероцитоз и другие дефекты)

Гемолитические анемии, обусловленные дефектами метаболизма эритроцитов (недостаточность пируваткиназы, пиримидин-5-нуклеотидазы, тяжелая гипофосфатемия)

Болезнь нестабильного гемоглобина

Гемолитическая анемия вследствие травматического гемолиза

Гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы

Гемолиз, обусловленный переливанием несовместимой крови

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Гемолитическая анемия, обусловленная инфекциями (клостридии, малярийный плазмодий)

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Выделяют следующие группы наследственных гемолитических анемий:

1. Обусловленные нарушением структуры мембраны эритроцитов.
2. Связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов.
3. Связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина.

Наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением мембраны эритроцитов

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов подразделяются на две группы:

- анемии, обусловленные нарушением структуры белков мембраны (наследственный микросфероцитоз; наследственный стоматоцитоз; наследственный ксероцитоз; гемолитическая анемия, связанная с наследственным отсутствием Rh-антигенов);
- анемии, обусловленные нарушением липидов мембраны (наследственный акантоцитоз; наследственная гемолитическая анемия, обусловленная увеличением в мембране эритроцитов фосфати- дилхолина (лецитина); наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности лецитин-холестеринацил- трансферазы).

Анемии, обусловленные нарушением структуры белка мембраны эритроцитов

Мембрана эритроцитов представляет собой двойной липидный слой, в котором находятся белковые структуры.

Липиды в мембране эритроцитов представлены фосфолипидами и свободным холестерином приблизительно в одинаковых молярных соотношениях. В эритроцитарной мембране различают 4 основных класса фосфолипидов — фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, фосфатидилсерин. Основными жирными кислотами фосфолипидов эритроцитарных мембран являются олеиновая, арахидоновая, линолевая,

пальмитиновая, стеариновая. В липидный слой мембраны эритроцитов погружены белковые молекулы.

Белки мембраны эритроцитов представлены двумя большими классами: интегральными и периферическими белками. Интегральные белки тесно связаны с липидным слоем, пронизывают его и могут даже включать в свой состав фрагменты липидов. Периферические белки мембран эритроцитов располагаются преимущественно на внутренней поверхности мембраны и обращены к цитоплазме (многие называют их цитозольными белками).

Основными **интегральными белками** мембраны эритроцитов являются протеин-3 (сегмент-3) и гликофорины.

Протеин-3 (сегмент-3) имеет молекулярную массу около 95 000 дальтон, в одном эритроците содержится около 10^6 молекул этого белка. Протеин-3 выполняет следующие функции:

- является основным переносчиком анионов;
- связывает глицеральдегидфосфатдегидрогеназу, альдолазу, гемоглобин;
- взаимодействует с белком анкирином, расположенным на внутренней поверхности эритроцитарной мембраны и обеспечивает прочную связь липидного биослоя мембраны с периферическими белками;
- определяет антигенные свойства эритроцитов (на поверхности белка имеется система антигенов).

Гликофорины способствуют укреплению и стабилизации цитоскелета эритроцитов, могут взаимодействовать с фосфолипидом мембран эритроцитов фосфатидилсерином.

Периферические мембранные белки — это спектрин, актин, протеин-4.1, протеин-4.9, протеин-4.2, протеин-2.1, протеин-4.5, протеин-8, протеин-7, протеин-6, анкирин. Эти белки локализуются на цитозольной поверхности эритроцитарной мембраны.

Главным мембранным белком является **спектрин**, он составляет 30% всех мембранных белков.

Спектрин, актин, протеин-4.1, протеин-4.9 являются основой прочности и жесткости структуры мембраны эритроцитов. Другие периферические мембранные белки содействуют укреплению мембраны эритроцитов.

Наследственная гемолитическая микросфероцитарная анемия

Наследственная гемолитическая микросфероцитарная анемия — наследственное заболевание, в основе которого лежит дефект белков мембраны эритроцитов — спектрина, а также анкирина, протеина 4.2 и протеина 3, что приводит к изменению формы эритроцитов — микросфероцитозу, укорочению продолжительности жизни эритроцитов и их разрушению.

Заболевание распространено с частотой 2.2 случаев на 10 000 населения в популяции, наследуется по аутосомно-доминантному типу, описано немецким терапевтом Миньковским (Minkowsky) в 1900 г. и французским терапевтом Шаффаром (Chauffard) в 1907 г.

Патогенез

Наследственная гемолитическая микросфероцитарная анемия обусловлена мутациями в генах, кодирующих мембранные белки цитоскелета эритроцитов. Наиболее частым дефектом являются аномалии синтеза белков спектрина и анкирина, реже сегмента (протеина) 3 или протеина 4.2.

При этом заболевании известны следующие аномалии спектрина:

- резко выраженный дефицит спектрина;
- функциональный дефект спектрина — нарушение способности связываться с протеином 4.1 (нестабильный спектрин);
- снижение способности спектрина связываться с мембраной эритроцитов.

Указанные изменения спектрина сочетаются с нарушениями в составе липидов мембраны эритроцитов (снижение количества холестерина и фосфолипидов).

Указанные наследственные дефекты мембраны эритроцитов приводят к выраженному повышению ее проницаемости для ионов натрия и поступлению в эритроциты воды. Эритроциты теряют свою двояковогнутую

форму, уменьшается их объем, они приобретают форму шара (микросфероциты). Такие эритроциты теряют способность к деформации при прохождении в узких местах сосудистой системы, легко разрушаются.

Большую роль в разрушении эритроцитов играет селезенка. Эритроциты с измененной формой долго задерживаются в селезенке, мембрана эритроцитов повреждается еще больше, сферичность их увеличивается. В микрососудах селезенки уменьшается снабжение эритроцитов глюкозой и гликолитическая активность, увеличивается фрагментация эритроцитарной мембраны.

После 2-3 кратного прохождения через селезенку эритроцит подвергается лизису и фагоцитозу.

Интенсивный гемолиз приводит к анемии, гипоксии органов и тканей, гиперплазии красного кроветворного ростка в костном мозге, выбросу в периферическую кровь молодых форм эритрокариоцитов, повышенному образованию желчных пигментов.

Клиническая картина

Клинические проявления заболевания развиваются чаще всего в подростковом периоде, иногда даже у взрослых людей. Реже симптоматика болезни может появиться в неонатальном периоде, иногда в возрасте 3-8 лет. Более раннее появление клинических симптомов прогностически хуже и свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в дальнейшем.

В периоде обострения заболевания больные жалуются на общую слабость, повышенную утомляемость, головокружение, головные боли, снижение аппетита, боли в области правого подреберья (за счет калькулезного холецистита), иногда в других отделах живота, сердцебиение, одышку при нагрузке, появление желтухи. При осмотре обращает на себя внимание желтуха разной степени выраженности на фоне бледности кожи. При тяжелых формах болезни и частых обострениях возможно отставание детей в физическом развитии.

У многих больных в области голени обнаруживаются трофические язвы, обусловленные нарушением микроциркуляции под влиянием обломков распадающихся в большом количестве эритроцитов. При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляется симптоматика миокардиодистрофии: тахикардия, глухость сердечных тонов, негромкий систолический шум в области верхушки сердца, редко — незначительное расширение левой границы сердца.

При пальпации живота можно выявить болезненность в области правого подреберья (за счет калькулезного холецистита). У всех больных пальпируется увеличенная селезенка. При латентно протекающем гемолизе может не быть выраженной анемии и желтухи и на первый план выступает клиническая картина желчнокаменной болезни.

Гемолиз проявляется также темным цветом мочи (за счет появления в ней уробилина) и кала (в связи с повышенным содержанием в нем стеркобилина). При редких обострениях гемолиза увеличения печени обычно не бывает. Однако сформировавшиеся камни в желчевыводящих путях могут приводить к нарушению оттока желчи и развитию вторичного билиарного цирроза печени.

В периоде ремиссии самочувствие больных удовлетворительное, жалоб нет, обычно отсутствуют желтуха и анемия, однако селезенка, как правило, увеличена и обычно хорошо определяется.

Для наследственной микросфероцитарной анемии чрезвычайно характерны «генетические стигмы» (аномалии развития):

- «башенный череп»;
- высокое «готическое» нёбо;
- западение переносицы;
- зубные аномалии;
- синдактилия (сращение пальцев между собой), полидактилия (увеличение количества пальцев на руках или ногах);
- микрофтальмия;

- гетерохромия радужной оболочки.

Наследственная микросфероцитарная анемия может осложняться *гемолитическими кризами*, которые проявляются резким обострением симптоматики заболевания в связи с выраженным усилением гемолиза. Для гемолитического криза характерны:

- сильные боли в животе, преимущественно в области печени и левого подреберья;
- тошнота, рвота, исчезновение аппетита;
- учащение стула (непостоянный признак);
- головная боль, головокружение;
- появление судорог (грозный симптом, свидетельствующий о тяжелом состоянии больного);
- усиление бледности кожи и видимых слизистых оболочек, восковидный оттенок кожи, возможно усиление желтухи (кожа приобретает шафраново-желтый цвет);
- значительная тахикардия;
- повышение температуры тела;
- усиление темного цвета мочи;
- увеличение селезенки и печени; селезенка болезненная в связи с периспленитом;
- усиление выраженности анемии и ретикулоцитоза при исследовании периферической крови;
- выраженный лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево;
- увеличение СОЭ.

Различают три степени тяжести наследственной микросфероцитарной анемии.

Легкая форма заболевания наблюдается приблизительно у 25% больных, характеризуется удовлетворительным состоянием, анемии нет, может наблюдаться незначительная желтушность кожи и видимых слизистых оболочек (по образному выражению Шаффара «больные более желтушны,

чем больны»), спленомегалия выражена незначительно. Гемолиз распознается преимущественно лабораторными методами.

Средняя степень тяжести характеризуется легкой или умеренно выраженной анемией, эпизодами желтухи, выраженной спленомегалией. Довольно часто желтуха и анемия усиливаются под влиянием интенсивной физической нагрузки или вирусной инфекции.

Тяжелая форма проявляется резко выраженной анемией (часто требуется переливание эритроцитарной массы для компенсации анемии), спленомегалией, частыми гемолитическими кризами, выраженной желтухой, значительным отставанием детей в физическом развитии, апластическими кризами.

Лабораторные данные и инструментальные исследования

Общий анализ крови — нормохромная анемия различной степени выраженности, появление микросфероцитов (эритроцитов уменьшенного диаметра шарообразной формы без просветления в центре) и ретикулоцитов в большом количестве. Анемия резко усиливается после гемолитического и особенно гипопластического криза. Вне криза анемия умеренная, а при легком течении заболевания может отсутствовать. Количество ретикулоцитов возрастает при гемолитическом кризе, при гипопластическом кризе ретикулоцитоз отсутствует. Микросфероциты характеризуются уменьшением диаметра (средний диаметр ниже 6-4 мкм), увеличением их толщины и шарообразной формой. Чем тяжелее форма заболевания, тем большее количество микросфероцитов определяется в периферической крови.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно нормальное. В период гемолитического криза наблюдается лейкоцитоз и выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. СОЭ увеличивается только в периоде обострения заболевания, особенно во время гемолитического криза.

Общий анализ мочи — определяется уробилинурия, а во время гемолитического криза — альбуминурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови — повышено содержание билирубина преимущественно за счет не конъюгированного билирубина, во время гемолитического криза возможно повышение активности аланиновой аминотрансферазы, повышение содержания железа.

Осмотическая стойкость эритроцитов — отмечается снижение максимальной и минимальной осмотической стойкости эритроцитов.

В норме минимальная стойкость составляет 0,48-0,46%, максимальная — 0,32-0,30% раствора натрия хлорида. При наследственной микросфероцитарной анемии гемолиз начинается при более высокой концентрации натрия хлорида. /

Миелограмма — в стерильном пунктате определяются характерные признаки гиперплазии красного кроветворного ростка — увеличение количества эритрокариоцитов. Гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки не изменены.

Продолжительность жизни эритроцитов — отмечается значительное сокращение (по данным теста с радиоактивным хромом)

Анализ кала — высокое содержание стеркобилина.

ЭКГ — снижение амплитуды зубца Т в нескольких грудных, нередко стандартных отведениях (вследствие миокардиодистрофии).

УЗИ органов брюшной полости — увеличение селезенки, камни в желчном пузыре. При длительно существующем микросфероцитозе и частых обострениях возможно увеличение печени (вследствие нарушения оттока и застоя желчи).

Рентгенологическое исследование черепа — обнаруживается значительное расширение диганоитического пространства с рисунком в виде «щетки». Признак неспецифический, может наблюдаться и при других видах наследственных гемолитических анемий.

Течение

Течение заболевания волнообразное с периодическими обострениями и ремиссиями. Продолжительность ремиссий колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет. Обострение заболевания провоцируется психоэмоциональными стрессовыми ситуациями, тяжелыми физическими нагрузками, вирусными инфекциями и другими факторами. Обострение заболевания характеризуется усилением анемии, желтухи, появлением слабости, иногда болей в животе. При длительном многолетнем течении болезни формируются камни в желчном пузыре. Наиболее тяжелые обострения связаны с гемолитическими кризами (описаны выше).

В некоторых случаях обострение заболевания может проявляться в виде *арегенераторных кризов* с симптомами гипоплазии преимущественно красного кроветворного ростка. Развитие этих кризов объясняется значительным усилением распада эритроцитов на определенном этапе развития заболевания, резким усилением тормозящего влияния селезенки на кроветворение (вторичный ги- перспленизм). В некоторых случаях причиной арегенераторных кризов может быть аллергическая реакция, влияние инфекции, ионизирующей радиации на костный мозг с избирательным угнетением в костном мозге красного кроветворного ростка. Основная симптоматика арегенераторного криза при наследственной микро-сфероцитарной анемии:

- резкая слабость, головная боль, обморочные состояния, отсутствие аппетита;
- повышение температуры тела;
- нарастающая бледность кожи,
- отсутствие желтухи,
- увеличение селезенки (но нет динамического нарастающего увеличения селезенки по сравнению с ее размерами до наступления криза);
- резкое увеличение выраженности анемии (чаще всего гипохромной) с полным отсутствием ретикулоцитов в периферической крови;

- отсутствие лейкоцитоза в периферической крови (в отличие от гемолитического криза);
- преходящая тромбоцитопения;
- в миелограмме выявляют^е сокращение преимущественно красного ростка кроветворения;
- арегенераторные кризы при наследственной микросфероцитарной анемии обратимы.

Диагноз

Диагностические критерии наследственной микросфероцитарной анемии:

1. Клиническая триада:
 - гемолитическая желтуха (без кожного зуда, с преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемией);
 - спленомегалия;
 - анемия (обычно нормохромная)
2. Гематологическая триада:
 - ретикулоцитоз в периферической крови;
 - микросфероцитоз эритроцитов;
 - снижение осмотической стойкости эритроцитов.
3. Гиперплазия красного кроветворного ростка костного мозга по данным миелограммы.
4. Повышение содержания железа в крови.
5. Генетические стигмы (соматические аномалии).
6. Укорочение продолжительности жизни и эритроцитов (по данным теста с радиоактивным хромом, выполнение теста не является обязательным).
7. Эффективность спленэктомии.

Диагностировать наследственную микросфероцитарную анемию при наличии указанных диагностических критериев несложно. Однако в периоде ремиссии, когда симптоматика заболевания выражена неотчетливо, могут возникать дифференциально-диагностические сложности.

Дифференцировать наследственную микросфероцитарную анемию приходится с заболеваниями, проявляющимися желтухой и увеличением селезенки — другими формами гемолитической анемии, хроническим гепатитом, циррозом печени, наследственным пигментным гепатозом Жильбера. Основные диагностические признаки этих заболеваний помещены в соответствующих главах руководства.

Анемия, обусловленная дефицитом фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. В основе заболевания лежит мутация гена, ответственного за синтез фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ген расположен в области 16 хромосомы). Вследствие этого в крови увеличивается содержание неэстерифицированного холестерина и фосфатидилхолина и резко уменьшается содержание эфиров холестерина. В мембране эритроцитов увеличивается содержание холестерина и фосфатидилхолина, свободный (неэстерифицированный) холестерин накапливается также в различных органах и тканях (почки, печень, роговица, артерии).

Течение заболевания долгое время остается бессимптомным. Однако уже в раннем детском возрасте отмечается снижение зрения в связи с помутнением роговицы. Постепенно развивается нормохромная анемия с увеличенным количеством ретикулоцитов в периферической крови, снижением осмотической стойкости эритроцитов. Повышенного разрушения эритроцитов в селезенке нет. Характерными признаками заболевания являются протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия. С течением времени эти изменения прогрессивно нарастают, постепенно развивается хроническая почечная недостаточность.

Основными диагностическими признаками заболевания являются

- гемолитическая анемия легкой степени,
- помутнение роговицы;

- поражение почек (протеинурия, цилиндрурия);
- гиперхолестеринемия;
- раннее развитие атеросклероза;
- снижение активности фермента лецитинхолестеринацилтранс-феразы

Наследственные гемолитические анемии, обусловленные изменением активности ферментов эритроцитов

Глюкоза является главным источником энергии для эритроцитов. После проникновения в эритроцит она подвергается метаболизму по пути анаэробного гликолиза (цикл Эмбдена-Мейергофа) или по пути пентозного цикла (гексозомонофосфатный цикл). Наследственные гемолитические анемии, обусловленные снижением активности ферментов эритроцитов, наиболее часто связаны с дефицитом ферментов, участвующих в гликолизе, пентозном цикле или в системе глутатиона. В настоящее время описано более 20 эритроцитарных ферментопатий. Далее описаны наиболее частые и важные энзимопатии.

Анемия, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Анемия, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) — наиболее распространенная эритроцитарная энзимопатия. Дефицит Г-6-ФД в эритроцитах наблюдается более чем у 300 млн людей на земном шаре.

Структурный ген и ген-регулятор, обуславливающие синтез Г-6-ФД, располагаются на X-хромосоме. Недостаточность Г-6-ФД передается по наследству как неполностью доминантный признак, сцепленный с полом. Активность фермента у мужчин-носителей дефекта (активность фермента обычно ниже 10% от нормы) у женщин с гомозиготным носительством дефекта активность фермента в эритроцитах отсутствует, у женщин с гетерозиготным носительством дефекта активность фермента составляет около 50%.

В настоящее время наиболее полно изученными являются два варианта дефицита Г-6-ФД

- вариант А⁻ (встречается преимущественно у гомозиготных носителей африканского происхождения, африканский тип),
- вариант В⁻ (наиболее часто встречается в этнических группах Средиземноморья, средиземноморский тип)

Знак « - » означает недостаточность Г-6-ФД;

«А» и «В» характеризуют электрофоретическую подвижность фермента.

Патогенез

Гемолитическая анемия при дефиците фермента Г-6-ФД обусловлена нарушением функционирования пентозного цикла метаболизма, нарушением образования АТФ в эритроцитах и дефектом системы глутатиона. Эти изменения резко снижают способность эритроцитов противостоять перекиси водорода, свободнорадикальным соединениям, возникающим при активации перекисного окисления липидов. Основным фактором, вызывающим гемолиз эритроцитов у больных с недостаточностью Г-6-ФД, обычно является прием определенных лекарственных препаратов, стимулирующих перекисное окисление липидов в мембране эритроцитов и вызывающих образование перекисей, свободнорадикальных соединений и окислительное денатурирование гемоглобина и белков мембраны. В нормальных эритроцитах, содержащих достаточное количество Г-6-ФД, образуется оптимальное количество глутатиона, который при участии фермента глутатионпероксидазы способствует разрушению перекисных соединений. При дефиците Г-6-ФД эти антиоксидантные механизмы нарушены. Гемолиз эритроцитов происходит преимущественно в сосудистом русле, реже наблюдается внутриклеточный гемолиз.

Перечень лекарственных препаратов, провоцирующих развитие гемолиза у больных с наследственным дефицитом Г-6-ФД, представлен в

табл 33 Необходимо подчеркнуть, что, кроме лекарственных препаратов, гемолиз эритроцитов может быть спровоцирован и другими факторами — вирусными и бактериальными инфекциями, диабетическим кетоацидозом, уремией, приемом в пищу конских бобов (*vicia fava*) и вдыханием пыльцы этих растений (фавизм) Гемолизу подвергаются прежде всего старые эритроциты, потому что в них наиболее выражен дефицит Г-6-ФД Активность этого фермента в молодых эритроцитах и ретикулоцитах снижена незначительно

Факторы, вызывающие гемолиз у больных с наследственным дефицитом в эритроцитах фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Факторы, вызывающие гемолиз:

- Противомаларийные средства(хинин,хлорохин, делагил,примахин)
 - Нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота ,фенацетин,)
 - Антибактериальные средства (сульфаниламиды, нитрофурановые соединения, налидиксовая кислота (невиграмон), нитроксолин, хлорамфеникол)
 - Цитостатики (доксорубицин,)
 - Противотуберкулезные препараты (ПАСК, рифампицин)
 - Антиаритмические средства (хинидин,прокаинамид (новокаинамид))
- 1 Употребление в пищу конских бобов (фавизм)
 - 2 Инфекции (острые респираторные, вирусные, вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз, сепсис, бактериальная пневмония, диабетический кетоацидоз)

10 Уремия

Клиническая картина

Заболевание чаще встречается у афроамериканцев мужчин, у жителей стран Средиземноморья, Средней Азии, Кавказа. Клинические проявления могут быть различной степени выраженности в зависимости от интенсивности гемолиза. У детей заболевание может проявиться уже в периоде новорожденное™ гемолитической желтухой, которую следует дифференцировать с желтухой, обусловленной серологическим конфликтом. У взрослых недостаточность в эритроцитах Г-б-ФД может проявляться хронической несфероцитарной гемолитической анемией, острым внутрисосудистым гемолизом, фавизмом или протекать бессимптомно.

Хроническая гемолитическая анемия (несфероцитарная) Эта форма характеризуется симптомами гемолитической анемии — желтухой, неконъюгированной гипербилирубинемией, нормоцитарной анемией.

Указанные симптомы в периоде ремиссии выражены неярко, однако под влиянием интеркуррентных инфекций и после приема определенных лекарственных препаратов анемия и желтуха значительно увеличиваются. Выраженное обострение заболевания может проявиться в виде гемолитического криза, во время которого появляются рвота, лихорадка, усиливаются желтуха и анемия.

Острый внутрисосудистый гемолиз — это тяжелая клиническая форма заболевания, возникает обычно через 3-4 дня после приема лекарственного препарата, способного вызывать гемолиз (табл. 33). Основными клиническими проявлениями этой формы недостаточности Г-б-ФД являются:

- высокая температура тела;
- сильная головная боль;
- неоднократная рвота с примесью желчи в рвотных массах;
- жидкий стул, интенсивно окрашенный;
- выраженная желтуха (кожа окрашена в интенсивный лимонно-желтый цвет);
- отсутствие спленомегалии;

- значительное падение уровня гемоглобина и количества ретикуло-цитов в периферической крови (нередко степень выраженности анемии зависит от дозы принятого лекарственного препарата, вызвавшего гемолиз);
- выделение мочи интенсивного темного цвета;
- резкое повышение содержания в крови неконъюгированного билирубина.

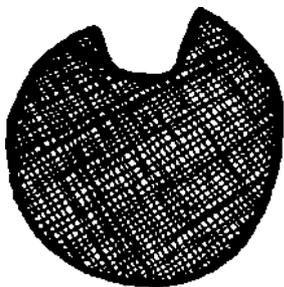
При тяжелом продолжительном течении острого внутрисосудистого гемолиза возможно развитие острой почечной недостаточности. Отмена препарата, вызвавшего гемолиз, приводит к постепенному (в течение 3-4 дней) прекращению гемолиза. В некоторых случаях острый внутрисосудистый гемолиз возникает в связи с вакцинацией, острой респираторно-вирусной инфекцией, диабетическим кетоацидозом.

Фавизм — форма наследственной гемолитической энзимопатической анемии, связанная с употреблением в пищу конских бобов или вдыханием их цветочной пыльцы. У всех больных фавизмом отмечается недостаточность Г-6-ФД в эритроцитах, однако фактор, непосредственно вызывающий гемолиз при фавизме, окончательно не установлен. Фавизм может возникать при первом употреблении конских бобов, но может проявиться впервые после неоднократного их употребления. Клиническая картина фавизма очень переменчива. У одних больных это симптомы легкого гемолиза (острого или хронического) с неинтенсивной желтухой и анемией, у других заболевание проявляется тяжелым гемолитическим кризом (симптоматика описана выше) с резко выраженной желтухой, анемией, лихорадкой, рвотой, болями в животе. При этом часто отмечается увеличение печени и селезенки. В моче нередко обнаруживается гемоглобин (моча темного или даже черного цвета). В наиболее тяжелых случаях развивается острая почечная недостаточность.

Бессимптомная форма дефицита Г-6-ФД характеризуется полным отсутствием клинической симптоматики, удовлетворительным состоянием и может быть диагностирована только при целенаправленном определении активности Г-6-ФД в эритроцитах.

Лабораторные данные

Общий анализ крови — при обострении заболевания отмечается нормохромная анемия, повышенное количество ретикулоцитов. Чрезвычайно характерно обнаружение в эритроцитах телец Гейнца-Эрлиха (чаще в начале



гемолитического криза). У больных с нормально функционирующей селезенкой тельца Гейнца-Эрлиха могут быстро исчезать. Наиболее важным диагностическим признаком считается обнаружение в мазке крови «обкусанных» эритроцитов (дегмоцит). Это эритроциты с небольшими краевыми дефектами

предполагается, что они образуются при разрушении эритроцитов с тельцами Гейнца в селезенке.

Во время обострения заболевания в крови увеличивается содержание лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Общий анализ мочи — в периоде обострения заболевания в моче обнаруживается уробилин, во время гемолитического криза — белок, иногда гиалиновые цилиндры и эритроциты, часто определяется ге-моглобинурия.

Анализ кала — в периоде обострения заболевания отмечается повышенное содержание стеркобилина, что объясняет темный цвет кала.

Биохимический анализ крови — повышено содержание неконъюгированного (непрямого) билирубина, снижена активность Г-6-ФД в эритроцитах, возможно увеличение уровня сывороточного железа, свободного гемоглобина.

Диагноз

Диагностика наследственной гемолитической анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФД, осуществляется на основании вышеописанной клинической картины, обнаружения в эритроцитах в большом количестве телец Гейнца, «надкусанных» эритроцитов (дегмацитов), низкой активности Г-6-ФД в эритроцитах.

Дифференциальный диагноз проводится с вирусными гепатитами, аутоиммунной гемолитической анемией и наследственной микросфероцитарной анемией.

- Вирусные гепатиты достаточно легко отличить от наследственного дефицита Г-6-ФД на основании данных эпиданамнеза, повышения температуры тела, четкой стадийности в течении болезни, высокой активности аланиновой аминотрансферазы в крови, обнаружения маркеров вирусного гепатита. Дифференциальная диагностика наследственного дефицита Г-6-ФД, наследственного микросфероцитоза и аутоиммунной гемолитической анемии представлены в табл.

Дифференциально-диагностические различия наследственной гемолитической анемии, обусловленной дефицитом в эритроцитах Г-6-ФД, наследственной микросфероцитарной и аутоиммунной гемолитической анемии

Симптомы	Наследственный дефицит Г-6-ФД	Наследственная микросфероцитарная анемия	Аутоиммунная гемолитическая анемия
Наличие заболевания у родственников	Характерно	Характерно	Не характерно
Наличие симптоматики других аутоиммунных заболеваний	Нет	Нет	Бывает часто
Спленомегалия	Не характерна	Характерна	Характерна
Гемоглобинемия	Характерна	Не характерна	Не характерна
Гемоглобинурия	Характерна	Не характерна	Не характерна
Снижение осмотической стойкости эритроцитов	Не характерно	Очень характерно	Малохарактерно, непостоянно
Прямая реакция Кумбса (обнаруживает антитела к эритроцитам)	Отрицательная	Отрицательная	Положительная
«Надкусанные» эритроциты (дегмациты)	Характерны	Не характерны	Не встречаются
Микросфероцитоз	Не бывает	Характерный признак	Может быть (редко и слабо выражен)
Лечение глюкокортикоидами	Не эффективно	Не эффективно	Эффективно
Спленэктомия	Не эффективна	Высоко эффективна	Эффективна в ряде случаев

Анемия, обусловленная дефицитом пируваткиназы

Заболевание встречается с частотой 1 на 20 000 новорожденных, передается по аутосомно-рецессивному пути. В эритроцитах человека существуют два изофермента пируваткиназы: ПК-R, (преобладает в молодых эритроцитах) и ПК-R[^] (преобладает в старых эритроцитах).

При дефиците пируваткиназы в эритроците нарушаются процессы гликолиза и образования АТФ. Это в свою очередь нарушает транспорт катионов, происходит потеря эритроцитом калия и воды и увеличение содержания кальция, снижается способность эритроцитов менять свою форму, в последующем наступает дегидратация эритроцита и его гемолиз. Заболевание проявляется уже в первые годы жизни, характеризуется симптоматикой хронической гемолитической анемии с выраженным ретикулоцитозом, гипербилирубинемией за счет неконъюгированного билирубина, спленомегалией. В общем анализе крови обращает на себя внимание нерезко выраженный микроцитоз с пойкилоцитозом, фрагментацией эритроцитов, но микросфероцитоза и телец Гейнца нет.

Довольно часто заболевание прогрессирует и развивается стойкая и выраженная анемия.

Диагноз верифицируется с помощью определения сниженной активности пируваткиназы в эритроцитах. Осмотическая стойкость эритроцитов нормальная.

Анемия, обусловленная дефицитом глюкозофосфатизомеразы

Глюкозофосфатизомераза (ГФИ) — второй ключевой фермент в анаэробном гликолизе, под влиянием ГФИ глюкозо-6-фосфат в эритроците превращается во фруктозо-6-фосфат. Ген, контролирующий синтез и активность ГФИ, располагается на 19 хромосоме, мутация в области этого гена приводит к снижению активности ГФИ.

У гетерозиготов болезнь протекает без клинических проявлений, так как активность ГФИ достигает 60% по сравнению с нормой. У гомо-зиготов

активность ГФИ снижена до 15-30% по сравнению с нормой и заболевание проявляется клинически со всеми признаками хронической гемолитической анемии, степень которой может быть различной.

В анализе периферической крови определяется снижение содержания эритроцитов и гемоглобина, иногда выявляются шиповидные эритроциты, овалоциты. Биохимическое исследование крови выявляет гипербилирубинемия. У многих детей хроническая гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом в эритроцитах ГФИ, сопровождается мышечной слабостью, задержкой умственного развития.

К наследственным гемолитическим анемиям, обусловленным ферментопатиями эритроцитов, относятся также очень редкие аномалии: дефицит активности фосфофруктокиназы, альдолазы, триозофосфатизомеразы, 3- фосфоглицераткиназы и 2,3-дифосфоглицератмугазы. Они проявляются симптоматикой хронической гемолитической анемии, верифицируются с помощью определения активности указанных ферментов в эритроцитах.

Анемии, связанные с нарушениями метаболизма нуклеотидов

Анемии, связанные с нарушениями метаболизма нуклеотидов, обусловлены снижением активности ферментов, участвующих в метаболизме нуклеотидов в эритроците. Это приводит к угнетению образования АТФ в эритроците, изменению содержания в них K^+ , Na^+ Ca^{++} , нарушению функционального состояния мембраны эритроцитов, снижению синтеза глутатиона и укорочению продолжительности жизни эритроцитов.

В эту группу гемолитических анемий включаются анемии, вызванные следующими нарушениями обмена нуклеотидов в эритроцитах:

- дефицит активности аденилаткиназы;
- гиперактивность аденозиндезаминазы;
- дефицит активности пиримидин-5-нуклеотидазы.

Клинически эти заболевания проявляются хронической гемолитической анемией. Дифференциально-диагностические различия между анемиями, обусловленными нарушениями обмена нуклеотидов, детально не разработаны. Верификация диагноза осуществляется путем определения активности указанных ферментов в эритроцитах.

Анемия, обусловленная дефицитом глутатионредуктазы

Глутатионредуктаза — один из ферментов глутатионового цикла. При дефиците этого фермента нарушается синтез глутатиона в эритроците, что снижает способность последнего противостоять повреждающему действию свободнорадикальных и перекисных соединений.

В последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что дефицит глутатионредуктазы редко бывает наследственным, а чаще приобретенным, обусловленным дефицитом в Пище рибофлавина. Гемолиз эритроцитов обычно наступает спонтанно, реже — провоцируется приемом лекарственных препаратов.

Клинико-лабораторные проявления заболевания следующие:

- нормохромная анемия с ретикулоцитозом в периферической крови и тельцами Гейнца в эритроцитах;
- желтуха с высоким содержанием в крови неконъюгированного билирубина;
- гиперплазия красного кроветворного ростка (по данным миелограммы);
- повышение содержания в крови железа и снижение гаптоглобина;
- снижение содержания в эритроцитах восстановленного глутатиона

Наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина

Эта группа гемолитических анемий включает в себя две основные подгруппы:

- **талассемии** — наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением синтеза одной или нескольких полипептид-**ных** цепей глобина («количественные» гемоглобинопатии);

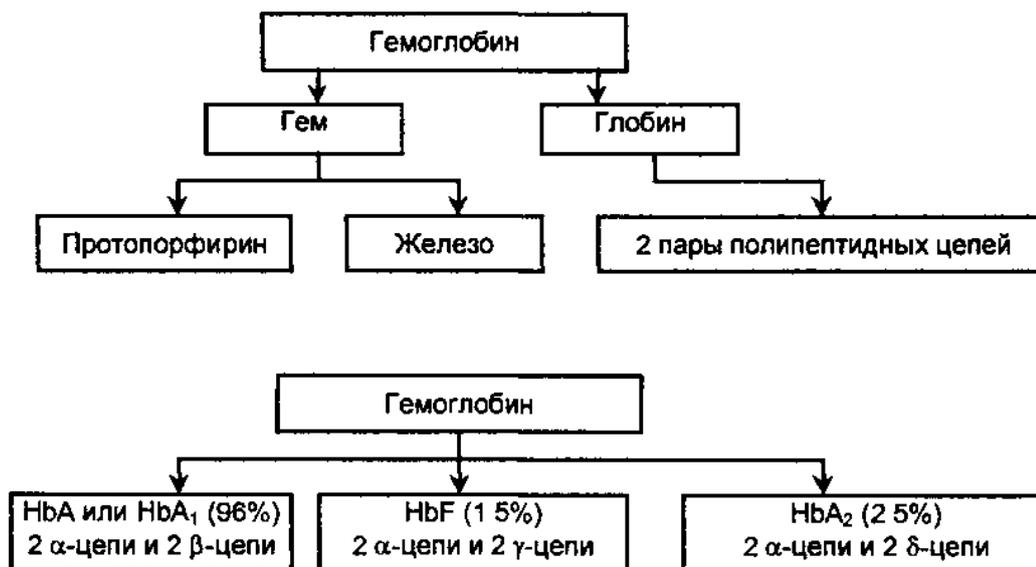
- *гемоглинопатии* (гемоглинозы) — наследственные гемолитические анемии, обусловленные изменением первичной структуры полипептидных цепей глобина, что приводит к нарушению функции гемоглобина или его стабильности («качественные» или структурные гемоглинопатии).

Основная функция гемоглобина — транспорт кислорода от легких к тканям и углекислого газа от тканей к легким. В одном эритроците содержится около 340 000 000 молекул гемоглобина. Гемоглибин состоит из гема (активной простетической группы, содержащей один атом двухвалентного железа Fe^{++}) и белкового компонента — глобина. Молекула глобина состоит из 2 пар полипептидных цепей. Эти цепи называются буквами греческого алфавита в зависимости от последовательности расположения аминокислот. В крови взрослого здорового человека различают несколько фракций гемоглобина, которые отличаются друг от друга аминокислотным составом полипептидных цепей глобина (рис. 16).

Основная фракция гемоглобина здорового взрослого человека — это HbA или HbA₁ (от англ. adult — взрослый). Эта фракция составляет около 96% всего гемоглобина. В молекуле HbA (HbA₁) имеется 2 полипептидных α-цепи (они идентичны и включают 141 аминокислоту каждая) и 2 β-полипептидных цепи (их структура одинакова, и они содержат по 146 аминокислот).

Кроме основного HbA (HbA₁) в крови взрослого здорового человека определяется также HbA₂. Он составляет 2.5% от всего гемоглобина, имеет 2 α- и 2 β-полипептидных цепи.

Приблизительно 1.5% всего гемоглобина приходится на долю HbF (фетальный, эмбриональный гемоглибин), который содержит 2 α- и 2 γ-полипептидных цепи. Фетальный гемоглибин характерен для



Структура и фракции гемоглобина взрослого здорового человека.

эмбрионального кроветворения и периода новорожденное, к концу первого года жизни он почти весь заменяется на HbA (HbA₁), однако небольшое количество фетального гемоглобина все же содержится в крови взрослого человека.

Талассемии

Талассемии — наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением синтеза полипептидных цепей глобина вследствие делеции генов, кодирующих синтез гемоглобина.

Патогенез У больных талассемиями имеется генетический дефект в виде делеции генов, контролирующих синтез цепей глобина, а в ряде случаев наблюдается аномалия РНК. За синтез α-цепи глобина ответственны 4 гена, расположенных в хромосоме 16. Синтез γ-цепи глобина контролируется геном, локализованным в хромосоме 11. Вследствие указанных генетических дефектов развивается дефицит мРНК и нарушается синтез полипептидных цепей гемоглобина. Дефект синтеза может наблюдаться в любой полипептидной цепи (α, γ, β, δ), при этом образование одной цепи резко снижено или даже отсутствует, а другие цепи синтезируются в избытке, подвергаются агрегации на мембране эритроцитов. Указанные процессы

сопровождается активацией перекисного окисления липидов мембраны эритроцитов, кроме того, синтезируемые в избытке полипептидные цепи самоокисляются, что приводит к образованию агрессивных свободных кислородных радикалов (Т. П. Молчанова, 1987). В конечном итоге наступает разрушение эритроцитов преимущественно в селезенке, развивается гемолитическая анемия.

Талассемии наиболее часто встречаются среди жителей побережья Средиземного моря, Центральной и Восточной Африки, Ближнего и Среднего Востока, Южной Азии, Северного Кавказа, Закавказья, Азербайджана, у афроамериканцев.

Согласно Orkin и Nathan (1983), выделяют следующие группы талассемий:

- α -талассемия;
- ρ -талассемия;
- наследственное персистирование фетального гемоглобина;
- гомозиготное носительство Hb Lepore.

Наиболее распространенными являются α -талассемия (страдает синтез α -полипептидных цепей гемоглобина) и ρ -талассемия (нарушается синтез ρ -полипептидных цепей гемоглобина)

β -Талассемия

β -Талассемия — наиболее часто встречающаяся форма талассемии, характеризующаяся снижением или полным прекращением синтеза β -полипептидных цепей, передается аутомно-доминантно. β -Талассемия обусловлена отсутствием или нарушением функции гена β -полипептидной цепи гемоглобина. В последнем случае количество глобиновой мРНК уменьшено или она дефектна. В геноме β -полипептидной цепи имеются два аллеля, поэтому существуют две формы β -талассемии — гомозиготная и гетерозиготная.

Гомозиготная форма β -талассемии (большая талассемия, анемия Кули) — тяжелое заболевание, наблюдается у детей гомозигот, т. е. с

наследственной передачей заболевания от обоих родителей. В настоящее время известны три варианта гомозиготной формы β -талассемии в зависимости от особенностей генетических нарушений:

- гомозиготная β -талассемия (при этом варианте β -мРНК отсутствует или дефектна и неспособна функционировать; ген β -полипептидной цепи присутствует, но часть его подверглась делеции; β -полипептидная цепь не синтезируется; HbA (HbA₁) в эритроцитах отсутствует или его содержание очень низкое, преобладают HbF и HbA₂);
- гомозиготная β -талассемия (при этом варианте β -мРНК имеется в небольшом количестве; ген β -полипептидной цепи присутствует, делеции не подвергается; β -полипептидная цепь глобина синтезируется, но в малом количестве; в эритроцитах преобладает HbF, количество HbA₁ повышено, уровень HbA (HbA_x) резко снижен);
- гомозиготная $\delta\beta$ -талассемия (при этом варианте β -мРНК отсутствует; гены β -, δ -, γ -полипептидных цепей утрачены; синтез β - и δ -полипептидных цепей нарушен; в эритроцитах определяется практически только HbF).

Клиническая симптоматика гомозиготной β -талассемии проявляется уже к концу первого года жизни в виде тяжелой прогрессирующей гемолитической анемии. Предложено выделять три степени тяжести большой β -талассемии в зависимости от длительности жизни:

- тяжелая форма заболевания — дети умирают уже к концу первого года жизни;
- форма средней степени тяжести — дети доживают до периода половой зрелости;
- легкая форма — больные доживают до зрелого возраста.

Следует подчеркнуть, что клинические проявления болезни как правило, всегда значительно выражены.

Больные жалуются на общую слабость, головокружение, одышку и сердцебиения, особенно при физической нагрузке. Родители замечают также отставание ребенка в росте, физическом и половом развитии.

При осмотре обращает на себя внимание бледность кожи с истеричным (иногда серовато-желтым) оттенком. Желтуха может быть весьма выражена вплоть до зеленовато-коричневого оттенка. Вокруг глаз, на тыле кистей, на коже волосистой части головы нередко видны участки коричневатого цвета. На коже головы можно видеть расширенную венозную сеточку. Наблюдается также деформация черепа: теменные и затылочные бугры становятся резко выраженными, череп приобретает квадратную форму.

Характерно увеличение живота за счет селезенки и печени. Спленомегалия довольно часто вызывает интенсивные боли в левом подреберье. С течением времени могут появиться симптомы гиперспленизма (лейкопения, тромбоцитопения, усиливается анемия).

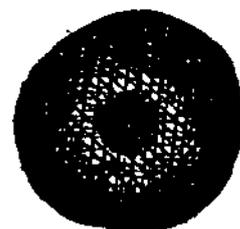
При наиболее тяжелом течении заболевания продолжительность жизни невелика — дети умирают к концу первого или второго года жизни. При более продолжительном течении заболевания развивается желчно-каменная болезнь, трофические язвы голени, значительное нарушение кровообращения вследствие тяжелой миокардиодистрофии. Постепенно у больных, особенно на фоне частых гемотрансфузий, развивается гемосидероз кожи и внутренних органов, в частности, поражение поджелудочной железы вызывает развитие сахарного диабета. Нередко наблюдаются патологические переломы костей.

У большинства больных заболевание протекает тяжело, летальный исход обычно наступает в течение второго или третьего десятилетия жизни.

Лабораторные данные и инструментальные исследования.

Общий анализ крови — характерными особенностями являются:

- выраженная гипохромная анемия (уровень гемоглобина падает до 30-40 г/л), цветовой показатель снижается до 0.5-0.8;
- анизоцитоз эритроцитов, присутствие микроцитов, фрагментированных пойкилоцитов, мишеневидных эритроцитов, наличие базофильной зернистости эритроцитов, иногда



овалоцитов. Мишеневидные

эритроциты — это плоские, бледные эритроциты с центральным расположением гемоглобина в виде мишени

Рис. 17. Мишеневидный эритроцит.

у мишеневидных эритроцитов и овалоцитов повышена осмотическая стойкость;

- появление в периферической крови нормобластов, иногда — эритробластов;
- увеличение количества ретикулоцитов;
- лейкопения, лимфоцитоз, при гемолитических кризах появляется нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Общий анализ мочи — обнаруживается уробилин, во время обострения заболевания возможна протеинурия.

Биохимический анализ крови — гипербилирубинемия вследствие преимущественного повышения неконъюгированного билирубина, высокая концентрация сывороточного железа и ферритина, повышение содержания ЛДГ.

Электрофорез НЬ на ацетатцеллюлозной пленке и в других средах с последующим количественным определением гемоглобиновых фракций — для гомозиготной ρ^0 -талассемии характерно отсутствие НЬА (НЬА_j), при ρ^+ -талассемии — резкое снижение его уровня, в том и другом случае выявляются высокие уровни НЬF, некоторое увеличение содержания НЬА[^] при гомозиготной $\delta\rho$ -талассемии определяется только НЬF.

Изучение скорости синтеза цепей гемоглобина по включению меченых аминокислот — выявляет нарушение синтеза ρ -полипептидной цепи глобина.

Общий анализ кала — повышение содержания стеркобилина.

Миелограмма (анализ стернального пунктата) — гиперплазия красного кроветворного ростка, значительное увеличение количества ба-зофильных эритробластов и нормобластов.

Рентгенография костей — при рентгенографии костей черепа наряду с участками гипертрофии костной ткани выявляются мелкие участки остеопороза (череп в виде щетки или «ежика»), гипертрофия свода черепа; при рентгенографии длинных костей определяется истончение кортикального слоя, кистозные изменения в метафизах и эпифизах; метафизы костей расширены; грудные концы ребер сплющены в виде лопаточек; довольно характерным является резкое увеличение костномозговых полостей; возможны зоны остеопороза.

Указанные изменения костей черепа и длинных трубчатых костей обусловлены гиперплазией костного мозга. Проллиферирующие эритробласты в виде тяжей, перпендикулярных внутренней костной пластинке в костях черепа, проникают в костную ткань, разрушают ее, что приводит к деформациям черепа.

УЗИ органов брюшной полости — значительно увеличена селезенка, гепатомегалия менее выражена.

Гетерозиготная β -талассемия (малая талассемия) — развивается у детей-гетерозигот, т. е. с односторонне отягощенной наследственностью (от одного из родителей). Эта форма β -талассемии протекает значительно легче, чем гомозиготная β -талассемия. Могут встречаться формы с бессимптомным течением, такие формы выявляются случайно. Однако у большинства больных заболевание проявляется нетяжелым гемолизом (легкая желтуха, умеренно выраженная анемия, увеличение селезенки). Возможно усиление желтухи и анемии на фоне различных интеркуррентных инфекций.

Общий анализ крови — характерна гипохромная, микроцитарная анемия, ретикулоцитоз, пойкилоцитоз, овалоцитоз, мишеневидные эритроциты, базофильная зернистость эритроцитов.

Общий анализ мочи — обнаруживается уробилин.

Общий анализ кала — повышенное содержание стеркобилина.

Биохимический анализ крови — повышенное содержание неконъюгированного билирубина, железа (однако нередко уровень сывороточного железа нормальный)

Электрофорез гемоглобина — отмечается повышение содержания в эритроцитах HbF и HbA¹

Миелограмма — характерна гиперплазия красного кроветворного ростка.

α-Талассемия

α-Талассемия — наследственная форма гемолитической анемии, обусловленная нарушением синтеза α-полипептидной цепи глобина. Синтез α-полипептидных цепей регулируется четырьмя видами генов, поэтому возможны несколько вариантов α-талассемии.

Синдром водянки плода с Hb Bart — наиболее тяжелая гомозиготная форма α-талассемии, при этом мРНК α-полипептидных цепей отсутствует, все 4 гена α-цепей нарушены (происходит их делеция или мутация), в эритроцитах образуется Hb Bart (он содержит 4 γ-полипептидных цепи). Количество Hb Bart колеблется от 70 до 100%, могут определяться небольшие количества Hb H.

Дети с этой формой α-талассемии нежизнеспособны, они погибают внутриутробно или сразу после рождения. При осмотре обращает на себя внимание отечность (водянка) плода, бледность, петехии на коже, асцит, выпот в полости плевры и перикарда, увеличение печени, селезенки, отложение гемосидерина во всех органах и тканях. Наряду с этим отмечается снижение уровня гемоглобина в периферической крови, анизо- и пойкилоцитоз, увеличение количества нормобластов.

Гетерозиготная α-талассемия-1 — при этом варианте имеется делеция или мутация двух из четырех генов α-полипептидных цепей, количество α-мРНК резко уменьшено.

Заболевание проявляется умеренно выраженной гипохромной анемией (содержание гемоглобина 110-115 г/л) с ретикулоцитозом, анизоцитозом, пойкилоцитозом. Могут обнаруживаться нерезко выраженная

желтуха, умеренная спленомегалия. При гетерозиготной α -талассемии-1 соотношение между основными типами гемоглобина существенно не изменяется. С помощью иммунохимических методов исследования у взрослых гетерозигот можно обнаружить следовые количества Hb Bart, в единичных эритроцитах — Hb H. При изучении скорости синтеза цепей гемоглобина по включению аминокислоты обнаруживается нарушение синтеза α -полипептидных цепей гемоглобина.

Гетерозиготная α -талассемия-2 — при этом варианте имеется делеция одного гена α -полипептидной цепи гемоглобина. Заболевание не проявляется клинической или гематологической симптоматикой («немая α -талассемия»), патологические фракции гемоглобина Hb H и Hb Bart не обнаруживаются, содержание HbA₁ и HbF не отличается от нормы.

Гемоглобинопатия H — разновидность α -талассемии, при которой происходит мутация или делеция трех из четырех или всех генов α -цепи гемоглобина и образуется Hb H, являющийся тетрамером β -цепи (P₄). Клинические признаки гемоглобинопатии H (P₄) соответствуют симптоматике гемолитической анемии средней степени тяжести, при этом имеются спленомегалия и гепатомегалия, эритроциты гипохромные, нередко мишеневидные, могут содержать тельца Гейнца. Электрофоретическое исследование выявляет наличие в эритроцитах Hb H (быстро мигрирующая фракция). Присутствие Hb H в эритроцитах обнаруживается также в виде грубых базофильных включений при окраске бриллианткрезилблау (важный тест, позволяющий заподозрить H-гемоглобинопатию) Эти включения обусловлены выпадением в осадок нестабильного гемоглобина H под влиянием красителя.

Наследственное персистирование фетального гемоглобина

Наследственное персистирование фетального гемоглобина (HbF) (β -талассемия) характеризуется тем, что высокий уровень HbF сохраняется после рождения. Это обусловлено генетической аномалией (утрата генов ρ - и 5-полипептидных цепей), вследствие которой плод теряет способность

перевести синтез α -цепей глобина на синтез β -цепей, сохраняется повышенный активный синтез α - и β -полипептидных цепей.

Таким образом, при наследственном персистировании фетального гемоглобина у взрослых определяется высокий уровень HbF в эритроцитах. Избыток HbF полностью компенсирует недостаток HbA. Наследственное персистирование фетального гемоглобина не проявляется клинической и гематологической симптоматикой и может быть распознано с помощью электрофоретического исследования фракций гемоглобина.

Гомозиготное носительство Hb Lepore

Гомозиготное носительство Hb Lepore — вариант талассемии, обусловленный генетической аномалией — слиянием генов α - и β -полипептидных цепей глобина, в результате чего формируется аномальный Hb Lepore. В этом гемоглобине α -цепь нормальная, но β -цепи имеют N-конец, а β -цепи — C-конец. Существуют несколько типов этого гемоглобина. У гетерозигот содержание Hb Lepore в эритроцитах составляет 10%, уровень HbA₁ нормальный, содержание HbF умеренно повышено.

У гетерозигот носительство Hb Lepore сопровождается сравнительно нетяжелой симптоматикой — наблюдается умеренно выраженная гемолитическая гипохромная анемия с микроцитозом эритроцитов.

Гомозиготное носительство Hb Lepore характеризуется тяжелым клиническим течением. У таких больных в эритроцитах отсутствует HbA (HbA₁) и HbA₂, определяется Hb Lepore (25%) и HbF (75%). Заболевание проявляется тяжелой гемолитической анемией с желтухой и увеличением селезенки. Диагноз верифицируется с помощью электрофореза фракций гемоглобина.

Диагностика талассемий

Существует ряд признаков, которые позволяют заподозрить наличие талассемии как таковой, независимо от принадлежности ее к той или иной группе. *Диагностические критерии талассемии!*

- Наследственный характер анемии и принадлежность больных к определенной этнической группе (жители побережья Средиземного моря, Средней Азии, Кавказа, Африки).
- Гипохромная анемия, ретикулоцитоз, наличие нормобластов, мишеневидных эритроцитов, базофильной зернистости и других морфологических изменений эритроцитов. Анемия значительно более выражена при гомозиготной β -талассемии, при α -талассемии (особенно при гетерозиготных формах) анемия выражена меньше.
- Повышенный уровень сывороточного железа
- Неконъюгированная гипербилирубинемия
- Увеличение селезенки
- Желтуха. Интенсивность желтухи различная в зависимости от формы талассемии и выраженности гемолиза
- Гиперплазия красного кровяного ростка, увеличение количества нормобластов и эритробластов (по данным миелограммы).
- Изменение соотношения фракций гемоглобина (по данным электрофореза гемоглобина)
- Повышение осмотической стойкости эритроцитов

Дифференциальная диагностика талассемий проводится с другими видами гипохромных и гемолитических анемий. Среди гипохромных анемий, которые следует дифференцировать с талассемией, в первую очередь необходимо отметить хроническую железодефицитную анемию, кроме того, железонасыщенные анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов, а также *эритропоэтическую* порфирию. Дифференциальная диагностика гомозиготной β -талассемии и хронической железодефицитной анемии представлена в табл 35.

Дифференциальная диагностика талассемий и железонасыщенной анемии вследствие нарушения образования протопорфиринов в эритроцитах, производится на основании диагностических критериев железонасыщенной анемии. Диагностика эритропоэтической порфирии изложена в главе

«Порфирии» Дифференциальная диагностика талассемий и других гемолитических анемий производится на основании характерных клинических и лабораторных признаков, изложенных в соответствующих главах

Гемоглобинопатии

Гемоглобинопатии — наследственные гемолитические анемии, обусловленные изменением первичной структуры полипептидных цепей глобина, что приводит к нарушению функции или стабильности гемоглобина (качественные или структурные гемоглобинопатии)

При гемоглобинопатиях происходит замещение одной или нескольких аминокислот в полипептидных цепях глобина. Эти замещения чаще всего происходят в р-полипептидной цепи глобина. В настоящее время известно несколько форм гемоглобинопатий"

- серповидно-клеточная анемия (гемоглобинопатия-S);
- гомозиготные гемоглобинопатии (СС, ЕЕ и др) с относительно доброкачественным течением;
- М-гемоглобинопатия с нарушением способности эритроцитов переносить кислород;

Лечение наследственных гемолитических анемий

Наиболее эффективным методом лечения является *спленэктомия*, приводящая к клиническому выздоровлению.

Показания к спленэктомии:

- *Абсолютные:*
- выраженная анемия с клиническими проявлениями, гемолитическими кризами;
- осложнение заболевания желчной коликой и камнями в желчном пузыре;
- осложнение трофическими язвами голени;
- упорная желтуха.

Относительные:

- кризовое течение (гемолитические кризы сменяются периодами анемии);
- большая величина селезенки и появление признаков гиперспленизма;
- абсолютные показания, но при меньшей степени их выраженности.

1. Лечение серповидноклеточной анемии

Переливание отмытых или размороженных эритроцитов является основным методом лечения.

Прием фолиевой кислоты по 1 мг внутрь 1 раз в сутки при развитии синдрома гемолитической анемии.

2. Лечение талассемий

Лечение гомозиготной β -талассемий

Основным методом лечения являются трансфузии больному отмытых или размороженных эритроцитов уже с детского возраста. Вначале применяется ударный курс лечения (8-10 трансфузий за 2-3 недели). Затем трансфузии производят реже, каждые 3-4 недели из расчета 20 мл/кг массы тела. Уровень гемоглобина поддерживают в пределах 90-100 г/л.

Осложнением длительной трансфузионной терапии является гемосидероз внутренних органов. В связи с этим для выведения избытка железа применяется *десферол*. Он назначается маленьким детям в дозе 10 мг/кг массы тела, взрослым и подросткам — 500 мг/сут. Рекомендуется сочетать лечение десфералом с приемом внутрь 200-500 мг *аскорбиновой кислоты*, которая усиливает действие десферала.

При значительном увеличении селезенки, развитии лейкопении и тромбоцитопении производится *спленэктомия*.

Лечение гетерозиготной β -талассемии

В большинстве случаев больные чувствуют себя удовлетворительно и не нуждаются в лечении. При снижении уровня гемоглобина в связи с

инфекционными заболеваниями применяется *фолиевая кислота* по 0.005 г 2 раза в день, так как потребность в ней возрастает при неэффективном эритропоэзе вследствие талассемий.

Противопоказаны препараты железа, так как всегда есть некоторый его избыток без клиники гемосидероза.

Дифференциально-диагностические различия между гомозиготной β -талассемией и хронической железодефицитной анемией

Признаки	Гомозиготная β-талассемия	Хроническая железодефицитная
Особенности анамнеза	Прослеживается наследственный проживание в определенных	Указания на кровопотерю этиологии
Окраска кожи	определенных	Выраженная
Сидеропенический	(гемолитическая	Характерен
(извращение аппетита, вкуса, трофические нарушения ногтей и др)		
Спленомегалия	Имеется	Отсутствует
Особенности периферической крови	<i>Мишеневидные эритроциты, пунктуация</i>	Мишеневидных эритроцитов и базофильной
Содержание Железа	Повышено	Нет
Общая железосвязывающая способность сыворотки	Нормальная	Повышена
Содержание ферритина сыворотке крови	Повышено	Снижено
Содержание билирубина крови	Повышено	Нормальное
Количество в периферической крови	(неконъюгированная гипербилирубинемия)	Нормальное
Особенности	Гиперплазия кроветворного ростка	Красный росток нормальный или
Соотношение фракций гемоглобина в эритроцитах	Увеличение HbA1 и HbF	несколько уменьшенНормальное

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

К приобретенным гемолитическим анемиям относятся:

- иммунные гемолитические анемии;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- лекарственные гемолитические анемии;
- травматические и микроангиопатические гемолитические анемии;
- анемии, обусловленные влиянием гемолитических ядов, химических веществ, бактериальных токсинов.

Иммунные гемолитические анемии

Иммунные гемолитические анемии — это группа гемолитических анемий, обусловленная разрушением эритроцитов больного под влиянием иммунных механизмов

Л. И. Идельсон (1979) выделяет следующие варианты иммунных гемолитических анемий:

- *изоиммунные гемолитические анемии* — связаны с изоантителами против групповых факторов эритроцитов. Этот вариант анемии развивается тогда, когда антитела к эритроцитам попадают в организм плода из крови матери (гемолитическая болезнь плода или новорожденного), а также при переливании эритроцитов, несовместимых по системе АВО или резус (в этом случае эритроциты донора разрушаются антителами реципиента);
- *трансиммунные гемолитические анемии* — обусловлены тем, что антиэритроцитарные антитела матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, проникают через плаценту в кровь ребенка и разрушают его эритроциты;
- *гетероиммунные (гаптеновые) гемолитические анемии* — чаще всего обусловлены приемом лекарственных веществ, реже — влиянием вирусов. В одних случаях лекарственное вещество (пенициллины, цефалоспорины) фиксируются на поверхности эритроцитов, образуются антитела класса IgG к лекарственному веществу, которые далее взаимодействуют с лекарственным препаратом, при этом происходит внесосудистый гемолиз без участия Комплемента. В других случаях (например, прием фенацетина, ПАСК, сульфаниламидов, хлорпромазина и др.)

образуются антитела класса IgG или IgM, далее формируются циркулирующие иммунные комплексы, которые связываются с Fc-рецепторами эритроцитов и вызывают их гемолиз после фиксации комплемента. При длительном приеме а-метилдопы (до- пегит) могут происходить модификация антигенного состава клеточной мембраны эритроцитов и образование антиэритроцитарных антител с последующим разрушением эритроцитов;

- *аутоиммунные гемолитические анемии.*

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного обсуждаются в литературе по педиатрии.

Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии — это анемии, обусловленные образованием аутоантител, направленных против поверхностных антигенов аутологичных эритроцитов. Распространенность аутоиммунных гемолитических анемий — 1:500 000 населения.

Классификация

В зависимости от этиологии различают идиопатические (с неизвестной этиологией) и симптоматические (возникают на фоне различных заболеваний). Кроме того, аутоиммунные гемолитические анемии классифицируются в зависимости от вида антиэритроцитарных антител (серологические варианты) и типа гемолиза.

I Этиологические варианты.

1. Идиопатическая.
2. Симптоматическая:
 - 2.1 при остром гемобластозе;
 - 2.2 при хронических лимфопролиферативных заболеваниях (хронический лимфолейкоз, лимфосаркома, миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема);
 - 2.3 при системных болезнях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.);
 - 2.4 при злокачественных новообразованиях;

- 2.5 при неспецифическом язвенном колите;
- 2.6 при активном гепатите;
- 2.7 при инфекциях (вирусных, бактериальных);
- 2.8 при антифосфолипидном синдроме;
- 2.9 при лечении лекарственными средствами (α-метилдопа, пенициллин, хинидин, фенацетин, хлорпромазин, рифампицин, изониазид, ПАСК, тетрациклин, новокаиномид, диклофенак и др.).

II. Серологические варианты

- 1. Аутоиммунная гемолитическая анемия вследствие образования неполных тепловых агглютининов.
- 2. Аутоиммунная гемолитическая анемия вследствие образования тепловых гемолизинов.
- 3. Аутоиммунная гемолитическая анемия вследствие образования полных холодовых агглютининов.
- 4. Аутоиммунная гемолитическая анемия вследствие образования двухфазных гемолизинов.

III. Типгемолиза.

- 1. Внутриклеточный (при серологических вариантах 1 и 3).
- 2. Внутрисосудистый (при серологическом варианте 2).
- 3. Внутрисосудистый (преимущественно) и внутриклеточный (при серологическом варианте 4).

Этиология и патогенез

Этиология идиопатической формы аутоиммунной гемолитической анемии до сих пор остается неизвестной. Причины, вызывающие симптоматическую аутоиммунную гемолитическую анемию, представлены выше.

Патогенез заболевания заключается в продукции антиэритроцитарных аутоантител с последующим иммунным гемолизом эритроцитов. Иммунная система пациента теряет толерантность к его собственным эритроцитам, они становятся аутоантигенами и к ним начинают продуцироваться антитела. Развитию этих процессов способствует нарушение кооперации иммунных клеток —

снижение активности Т-лимфоцитов-супрессоров, растормаживание вследствие этого активности Т-лимфоцитов-хелперов.

Развитие анемии и выраженность ее клинических проявлений зависит от следующих патогенетических факторов:

- плотности антител на поверхности эритроцитов;
- способности антиэритроцитарных антител фиксировать комплемент;
- температурного диапазона, в котором проявляется активность антиэритроцитарных антител;
- способности селезенки удалять покрытые антителами эритроциты

Серологическая характеристика аутоантител при аутоиммунной гемолитической анемии различна. Известны следующие виды антител, появляющихся при этом заболевании.

Неполные тепловые аутоантитела к эритроцитам — относятся к классу IgG, имеют оптимум действия при 37 °С, являются неполными антителами; располагаясь на поверхности эритроцитов, они не приводят к их агглютинации. Тепловые аутоантитела фиксируют неактивные компоненты комплемента C_{3a} и C_{3b}. Эритроциты с тепловыми аутоантителами захватываются макрофагами селезенки (реже печени), при этом эритроциты теряют определенные участки мембраны, уменьшаются в размерах, появляются микросфероциты. Определенная часть эритроцитов полностью уничтожается макрофагами.

Тепловые гемолизины — это тепловые аутоантитела к эритроцитам, способные активировать весь каскад комплемента и вызывать внутри - сосудистый лизис эритроцитов.

Холодовые аутоантитела к эритроцитам относятся к классу IgM, являются полными антителами и вызывают агглютинацию эритроцитов и фиксацию C₃ и C_{3a} компонентов комплемента. Особенностью холодových аутоантител является их способность связываться с эритроцитами при пониженной температуре (в диапазоне от 4°С до температуры несколько ниже нормальной температуры тела, максимум активности при температуре 4-18°С, которая может создаваться на холоде в определенных участках тела — конечностях, лице, ушах,

носу). Образовавшиеся под влиянием холодových аутоантител агглютинаты эритроцитов удаляются из крови печенью и селезенкой. Развивается также внутрисосудистый гемолиз.

Двухфазные гемолизины — антитела Доната-Ландштейнера, относятся к классу IgG, вызывают гемолиз эритроцитов с участием системы комплемента. Гемолиз протекает в две фазы — вначале при низкой температуре происходит фиксация антител и C_{1q} и C₄- компонента комплементов на поверхности эритроцитов (холодовая фаза), а затем при нормальной температуре тела — фиксация на поверхности эритроцитов C₂-C₉ компонентов комплемента и гемолиз (тепловая фаза).

При аутоиммунной гемолитической анемии гемолиз эритроцитов осуществляется несколькими иммунными механизмами

Первый механизм иммунного гемолиза — это фагоцитирование моноцитами — макрофагами селезенки эритроцитов, покрытых антителами IgG, интенсивность разрушения эритроцитов зависит от количества антител на их поверхности.

Второй механизм иммунного гемолиза — фагоцитирование макрофагами селезенки эритроцитов, покрытых антителами и компонентами комплемента.

Третий механизм иммунного гемолиза — комплементопосредованный лизис эритроцитов. Комплемент участвует преимущественно в действии антител класса IgM. Антитела IgM, с одной стороны, вызывают агглютинацию эритроцитов (эти антитела преодолевают электростатический Z-потенциал, определяющий в норме взаимное отталкивание эритроцитов). С другой стороны, после фиксации IgM на поверхности эритроцитов с ними связываются компоненты комплемента, что сопровождается структурными повреждениями мембраны эритроцитов.

Четвертый механизм разрушения эритроцитов связан со способностью В-лимфоцитов селезенки взаимодействовать с собственными эритроцитами пациента. Эти лимфоциты выполняют функцию киллеров по отношению к эритроцитам старым и со средним сроком жизни, абсорбировавшим максимальное количество антител (Л. В. Эрман, 1998). В результате иммунного гемолиза

эритроцитов развивается синдром гемолитической анемии с характерными клиническими особенностями, присущими определенным клиническим формам в зависимости от вида антиэритроцитарных антител.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами

Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами вызывается антителами, относящимися к классу IgG (подклассы IgG₁ и IgG₃), направленными преимущественно к Rh- антигену, проявляющими максимальную активность при нормальной температуре тела. Реже встречаются антитела класса IgM или A.

У 40% больных на эритроцитах обнаруживаются только антитела класса IgG, а фиксации комплемента не происходит. Такой вариант заболевания имеет место при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии, а также может развиваться под влиянием лекарственных средств — а-метилдопы (допегит) или пенициллина.

У 50% больных на эритроцитах фиксируются антитела класса IgG и C₃-компонент комплемента. Эта форма заболевания может быть идиопатической, а также развивается при системной красной волчанке, но не характерна для лекарственной аутоиммунной гемолитической анемии.

Приблизительно в 10% случаев при аутоиммунной тепловой гемолитической анемии на эритроцитах фиксируется только C₃-компонент комплемента, а IgG не обнаруживаются. Это объясняется слабой аффинностью антител к IgG.

При аутоиммунной тепловой гемолитической анемии гемолиз происходит преимущественно в селезенке.

Антитела IgG вызывают разрушение эритроцитов за счет включения двух механизмов: а) взаимодействия эритроцитов с поверхностью макрофагов или моноцитов селезенки; б) активации системы комплемента. Взаимодействие эритроцитов, на которых фиксированы антитела IgG с макрофагами

осуществляется благодаря наличию у макрофагов рецепторов к Fc-фрагменту IgG (рис. 20).

Этот вариант аутоиммунной гемолитической анемии встречается наиболее часто и может развиваться в любом возрасте, чаще у женщин. *Начало заболевания* может быть острым и постепенным, некоторые гематологи выделяют острое, подострое и хроническое начало заболевания.

Острое начало характеризуется быстро наступающей и прогрессирующей слабостью, болями в поясничной области и жалобами, *связанными с быстрым развитием анемии* (боли в области сердца, сердцебиения и одышка, особенно при физической нагрузке, головокружение, особенно при быстрой перемене положения тела), а также быстрым развитием желтухи и повышением температуры тела. Для постепенного начала заболевания характерны появление в качестве предшественников артралгий, неопределенных и нелокализованных болей в животе (интенсивность их невелика), повышение температуры тела до субфебрильной, постепенное развитие желтухи и анемического синдрома.

Развернутая клиническая картина аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинами имеет следующие характерные проявления

- желтуха (цвет кожи лимонно-желтый),
- неспецифический анемический синдром (бледность, головокружение, одышка, сердцебиения при нагрузке, общая слабость, негромкий систолический шум в области верхушки и в точке Боткина, расширение границы сердца), выраженность анемии значительно преобладает над выраженностью желтухи,
- увеличение селезенки (приблизительно в 75% случаев),
- увеличение печени (у 50-60% больных),
- субфебрильная температура тела

Заболевание может периодически осложняться *гемолитическими кризами*, во время которых усиливаются желтуха, бледность, одышка, головокружение, сердцебиения, температура тела становится фебрильной,

усиливаются боли в поясничной области и левом подреберье *Течете* заболевания у большинства больных обычно тяжелое

Лабораторные данные и инструментальные исследования

Общий анализ крови — характерно снижение уровня гемоглобина до 50-70 г/л (при гемолитических кризах содержание гемоглобина может быть ниже 50 г/л), падение количества эритроцитов, анемия носит, как правило, нормохромный характер, количество ретикулоцитов увеличено (ретикулоцитоз менее выражен при симптоматической аутоиммунной анемии по сравнению с идиопатической), обнаруживается микросфероцитоз, при тяжелом течении заболевания в мазке выявляются фрагменты разрушенных эритроцитов. Характерны также увеличение СОЭ и снижение осмотической стойкости эритроцитов. Количество лейкоцитов обычно повышено, наиболее выраженный лейкоцитоз наблюдается во время гемолитического криза, отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Возможна иммунная тромбоцитопения (не у всех больных).

Общий анализ мочи — определяется уробилинурия, что обуславливает темный цвет мочи. При гемолитическом кризе в моче выявляется белок, возможно появление цилиндров. Гемосидеринурия и гемоглобинурия отсутствуют.

Общий анализ кала — характерен темный цвет кала в связи с повышенным содержанием стеркобилина.

Биохимический анализ крови — повышен уровень неконъюгированного билирубина (при нетяжелом течении заболевания и в периоде ремиссии гипербилирубинемии может не быть), наблюдается диспротеинемия (снижение содержания альбумина и значительное повышение γ -глобулинов), повышение показателей тимоловой пробы и сывороточного железа. Уровень свободного гемоглобина в крови, как правило, нормальный.

Иммунологический анализ крови — может обнаруживаться снижение количества Т-лимфоцитов-супрессоров и увеличение Т-лимфоцитов-хелперов, снижение количества иммуноглобулинов, у некоторых больных обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, возможна ложноположительная реакция Вассермана. Самым характерным

серологическим признаком аутоиммунной гемолитической анемии является положительная прямая реакция Кумбса С помощью реакции Кумбса выявляются антиэритроцитарные антитела. Различают прямую и непрямую реакции Кумбса.

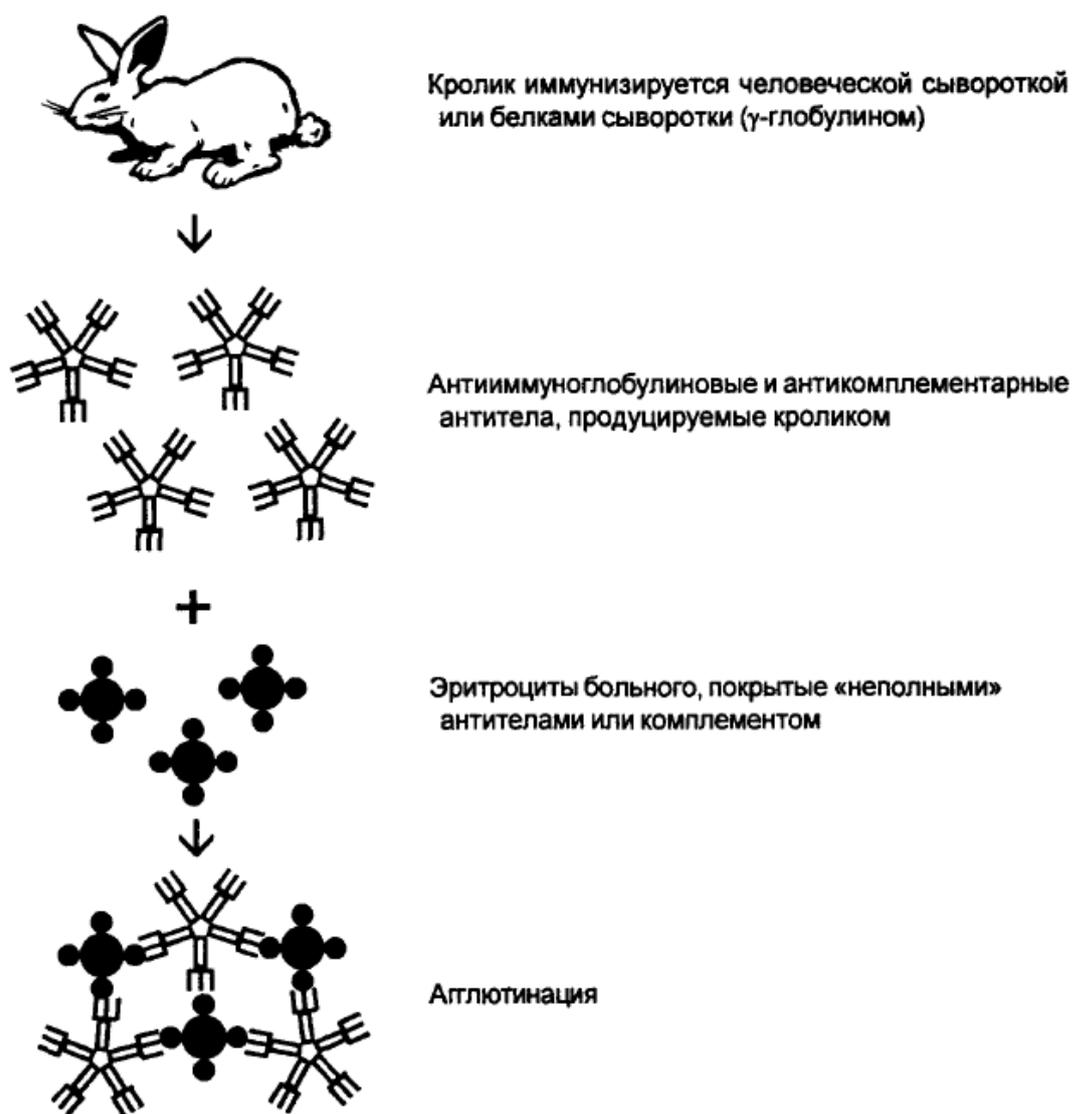
Прямая реакция Кумбса выявляет антиэритроцитарные антитела — тепловые агглютинины, фиксированные на эритроцитах больного. Суть прямой реакции Кумбса заключается во взаимодействии эритроцитов больного с антиглобулиновой сывороткой, полученной иммунизацией кролика глобулинами человека. При аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами эти антитела покрывают эритроциты, но в солевой среде они не могут вызвать их агглютинацию. Так как антитела относятся к глобулинам, то при соединении эритроцитов больного с антиглобулиновой сывороткой происходит агглютинация эритроцитов.

Прямая положительная реакция Кумбса наблюдается у подавляющего большинства больных аутоиммунной гемолитической анемией с тепловыми агглютинидами. Однако иногда реакция бывает отрицательной, что обусловлено малым количеством антител на поверхности эритроцитов при нетяжелом течении заболевания или при гемолитическом кризе (многие эритроциты оказываются разрушенными). Принцип прямой реакции Кумбса показан на рис. 21.

Для повышения чувствительности прямой реакции Кумбса применяют принцип агрегат-гемагглютинации (А. М. Оловников и др., 1975) с использованием эритроцитов, покрытых агрегированными белками иммунной сыворотки. Непрямая реакция Кумбса открывает те антиэритроцитарные антитела, которые в момент исследования не фиксированы на эритроцитах больного, а находятся в свободном состоянии в плазме. Принцип непрямой реакции Кумбса заключается в том, что к сыворотке больного добавляют нормальные (донорские) эритроциты, они осаждают на себе антиэритроцитарные антитела. Далее с обработанными таким образом эритроцитами донора ставят обычную прямую реакцию Кумбса (как описано выше). Положительная непрямая реакция Кумбса менее характерна для аутоиммунной гемолитической анемии.

Анализ миелограммы — определяется гиперплазия красного кровяного ростка костного мозга, иногда мегалобластоидная реакция (в связи с относительным дефицитом фолиевой кислоты)

ЭКГ— характерно снижение амплитуды зубцов Т в нескольких грудных отведениях как проявление миокардиодистрофии. *УЗИ* выявляет увеличение печени, селезенки, иногда камни в желчном пузыре, увеличение размеров левого желудочка (при тяжелой миокардиодистрофии).



Прямая реакция Кумбса:

Диагноз

Диагностике аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинами способствуют *диагностические критерии*.

Наиболее частая встречаемость по сравнению с другими формами аутоиммунной гемолитической анемии

2. Признаки гемолитической анемии¹ нормохромная анемия с ретикулоцитозом, неконъюгированная гипербилирубинемия, разрушенные эритроциты в мазке крови

3. Наличие в периферической крови микросфероцитов, снижение осмотической стойкости эритроцитов (симптом не патогномоничен, наблюдается также при наследственной микросфероцитарной анемии).

4. Увеличение содержания в крови у-глобулинов.

5. Увеличение СОЭ.

6. Положительная прямая реакция Кумбса (выявляет антиэритроцитарные антитела) — важнейший диагностический критерий.

7. Увеличение селезенки (в 75% случаев).

8. Положительный результат лечения преднизолоном.

9. Гиперплазия красного кроветворного ростка костного мозга по данным стернального пунктата.

Дифференциальный диагноз. Наличие желтухи, неконъюгированной гипербилирубинемии заставляет дифференцировать аутоиммунную гемолитическую анемию с неполными тепловыми агглютинами с хроническим гепатитом и синдромом Жильбера. Сделать это сравнительно несложно, так как синдром Жильбера имеет наследственный характер, не сопровождается анемией, а при хроническом гепатите наряду с неконъюгированной гипербилирубинемией имеется и конъюгированная (причем последняя нередко преобладает), значительно увеличена активность аланиновой аминотрансферазы, имеются гистологические признаки гепатита в печеночном биоптате, анемический синдром наблюдается только при высокой активности хронического гепатита.

Наличие синдрома гемолиза, микросфероцитарной нормоцитарной анемии и снижение осмотической стойкости эритроцитов делает необходимой

дифференциальную диагностику аутоиммунной гемолитической анемии с наследственной микросфероцитарной анемией. Дифференциальный диагноз этих заболеваний представлен в табл.

Дифференциально-диагностические различия между аутоиммунной гемолитической анемией с неполными тепловыми агглютинидами и наследственной микросфероцитарной анемией

Признаки	Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными агглютинидами	Наследственная микросфероцитарная анемия
Наследственный заболевания	Нет	Да
Наличие аномалий череп, врожденные пороки сердца и др)	Нет	Наблюдается достаточно часто
Трофические язвы	Не характерны	Наблюдаются часто
Возраст больных	Преимущественно пожилой или средний	Молодой (болезнь обнаруживается а раннем
Спленомегалия	Незначительная, встречается у 75% больных	Закономерна, значительно выражена
Проба Кумбса	Положительная проба	Отрицательная прямая и непрямая пробы
Г	Характерна	Не характерна
Лечение глюкокортикоидами	Эффективно	Не эффективно
Наличие камней в желчевыводящих	Наблюдается не	Очень характерно

Травматические и микроангиопатические гемолитические анемии

Травматические и микроангиопатические гемолитические анемии характеризуются повреждением и фрагментацией эритроцитов под влиянием

травматизации в сердечно-сосудистой системе. Фрагментированные эритроциты (шизоциты) могут приобретать форму полумесяца, шлема, треугольника, микросферы с последующим удалением ретикулоэндотелиальной системой.

Причины, приводящие к фрагментации эритроцитов

I Патология сердца и крупных сосудов

- **искусственные клапаны сердца**
- **транскатетрированные клапаны сердца**
- **разрывы хорд**
- **пластика дефекта межпредсердной перегородки**
- **неоперированные пороки сердца**
- **коарктация аорты**
- **кальцинированный стеноз аорты**

II Заболевания или повреждения мелких сосудов

(микроангиопатическая гемолитическая анемия)

- **гемолитико-уремический синдром**
- **тромботическая тромбоцитопеническая пурпура**
- **диссеминированная карцинома (желудка, грудной железы, легких, поджелудочной железы, других локализаций)**
- **химиотерапия (лечение митомицином, цисплатиной, блеомицином, другими препаратами)**
- **беременность и послеродовый период (преэклампсия и эклампсия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, послеродовый гемолитико-уремический синдром)**
- **злокачественная артериальная гипертензия**
- **диссеминированная внутрисосудистая коагуляция**
- **заболевания с иммунологическими механизмами развития (СКВ, острый гломерулонефрит, реакция отторжения трансплантата,**

узелковый периартериит, склеродермия, грануломатоз Вегенера, системный амилоидоз)

- **инфекционные заболевания**
- **гемангиомы (гигантская гемангиома Ка забаха-Меррита), гемангиоэндотелиома печени, плексогенная первичная легочная гипертензия)**

III Маршевая гемоглобинурия

Маршевая гемоглобинурия

Маршевая гемоглобинурия — гемолитический синдром с транзитной гемоглобинемией и гемоглобинурией, развивающийся у отдельных гиперчувствительных людей при длительном беге или ходьбе по твердой поверхности в неудобной (твердой) обуви. При использовании удобной обуви с мягкими прокладками, при ходьбе по траве, мягкой земле маршевая гемоглобинурия не развивается. Впервые заболевание описано Fleischer в 1881 г. Маршевая гемоглобинурия развивается, как правило, у молодых, здоровых людей, чаще мужчин (спортсменов, солдат) после длительного бега, кросса, марш-броска или после длительной ходьбы по твердой, каменистой почве. Иногда заболевание отмечается у спортсменов, занимающихся борьбой каратэ.

Патогенез маршевой гемоглобинурии окончательно не выяснен. Предполагается, что внутрисосудистый гемолиз возникает в связи с травмированием эритроцитов в капиллярах стоп при длительной ходьбе, беге, возможно, вследствие необычного расположения сосудов стоп — большой близости капиллярной сети к поверхности стопы.

Заболевание проявляется болями в стопах, пятках, слабостью в ногах, болями в поясничной области, иногда в животе, рвотой, появлением мочи черного цвета. Как указывалось ранее, все эти симптомы появляются после длительной ходьбы, бега по твердой, неровной поверхности. Через несколько часов отдыха проявления заболевания, в том числе черный цвет мочи, исчезают, однако, после длительной ходьбы появляются вновь «Светлые» промежутки между приступами

длится около 1-5 дней (иногда несколько недель и даже лет). Почечная недостаточность и гепатоспленомегалия не развиваются.

В общем анализе крови выраженных изменений нет, он может оказаться даже нормальным. Однако часто выявляется ретикулоцитоз, а при частых гемолитических кризах — умеренная гипохромная анемия. Выраженная анемия не характерна, потому что количество разрушенных эритроцитов невелико. Фрагментации эритроцитов нет.

Характерными изменениями со стороны мочи являются черный цвет (вследствие гемоглинурии), во время криза — протеинурия и цилиндрурия, однако эти изменения после отдыха проходят.

Биохимический анализ крови выявляет нерезко выраженную неконъюгированную гипербилирубинемию, повышение активности лактатдегидрогеназы, увеличение содержания свободного гемоглобина, снижение уровня гаптоглобина и иногда уровня железа (при частых обострениях заболевания).

Течение заболевания доброкачественное. При устранении этиологического фактора гемолитические кризы и гемоглинурия не развиваются, и пациенты чувствуют себя практически здоровыми.

Маршевую гемоглинурию следует дифференцировать с пароксизмальной Холодовой гемоглинурией и пароксизмальной ночной гемоглинурией.

Клиника и диагностика этих заболеваний описаны в соответствующих главах. Большое значение в дифференциальной диагностике уделяется указаниям в анамнезе на длительную ходьбу по твердой поверхности с последующим появлением гемоглинурии. Необходимо также дифференцировать маршевую гемоглинурию и порфирию (см. соответствующую главу), при которой появляется красный или темно-красный цвет мочи.

Гемолитическая анемия, обусловленная инфекционными агентами

Гемолитическая анемия может развиваться при малярии, барто- неллезе, клостридиальном сепсисе, бактериальной септицемии, холере, сальмонеллезе, коли- инфекции и др.

Гемолитическая анемия, обусловленная воздействием физических факторов

Гемолитическая анемия может развиваться при обширных и тяжелых термических ожогах. Гемолиз наблюдается в первые 24-48 ч после ожога. При тяжелой форме ожогов в течение 2 дней может быть разрушено около 30% всех эритроцитов. После эпизодов острого гемолиза развивается анемия, которая может существовать несколько недель.

Лечение приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии

1. Глюкокортикоидная терапия

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

При острых формах аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами назначают *преднизолон* в суточной дозе 60-80 мг. Доза преднизолона может быть увеличена до 150 мг и даже более. Суточная доза распределяется на 3 приема в соотношении 3:2:1. По мере уменьшения проявлений гемолитического криза доза преднизолона 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 в еще меньших дозах и с большими интервалами, после чего отменяют.

При хронической аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами 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). Лечение глюкокортикоидами эффективно у 80% больных, но рецидивы возникают часто.

2. Спленэктомия

Спленэктомия рекомендуется больным, у которых лечение глюкокортикоидами неэффективно или возникла необходимость в постоянном приеме препарата, а также в случае рецидива гемолиза после отмены преднизолона или при развитии осложнений глюкокортикоидной терапии.

3. Лечение цитостатиками и иммуноглобулином

Цитостатическая терапия блокирует образование антител к эритроцитам и назначается при отсутствии эффекта от глюкокортикоидов и спленэктомии. Рекомендуются *азатиоприн* (имуран) в суточной дозе 100-150 мг; *циклофосфамид* в дозе 400 мг через день; *винкристин* по 2 мг 1 раз в неделю; *хлорбутин* в суточной дозе 2.5-5 мг. Лечение проводится до уменьшения гемолиза, чаще всего в сочетании с преднизолоном, затем больной переводится на прием поддерживающей дозы, которая составляет около 1/2 первоначальной дозы. Курс лечения может продолжаться до 2-3 месяцев.

Может оказаться эффективным лечение *иммуноглобулином G* 0.5-1 г/кг/сут внутривенно в течение 5 суток (Gailani, 1992).

4. Переливание эритроцитарной массы

Переливание эритроцитарной массы производят в стадии глубокого гемолитического криза, а также вне криза, но при быстром и выраженном снижении гемоглобина до 30-40 г/л с гипоксией

5. Плазмаферез

Плазмаферез применяется при развитии ДВС-синдрома (с последующим замещением свежзамороженной плазмой), а также при выраженном иммунном гемолизе при отсутствии эффекта от глюкокортикоидной и иммунодепрессантной терапии.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — приобретенная гемолитическая анемия, обусловленная дефектом мембраны эритроцитов, характеризующаяся внутрисосудистым комплемент-зависимым гемолизом и пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Заболевание встречается с частотой 2 случая на 1 млн человек.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. В основе заболевания лежит появление патологического клона эритроцитов, имеющих мембранные дефекты, что обуславливает повышенную чувствительность к комплементу сыворотки крови с последующим внутрисосудистым гемолизом.

Установлено, что при пароксизмальной ночной гемоглобинурии в патологический процесс вовлекаются не только эритроциты, но гранулоциты и тромбоциты. Предполагается, что существует две популяции нейтрофилов — нормальная и патологическая, в которой имеется дефицит белков-регуляторов функции комплемента и его связи с лейкоцитарной мембраной.

Клиническая картина

Заболевание развивается преимущественно в среднем возрасте (25- 40 лет), обычно постепенно, а иногда остро с возникновением гемолитического криза. В последующем болезнь характеризуется хроническим течением с кризами. Обострению заболевания способствуют перенесенные вирусные инфекции, оперативные вмешательства, психоэмоциональные стрессовые ситуации, менструации, прием алкоголя, некоторых лекарственных средств (аспирин, хинидин, препараты железа) и даже в ряде случаев определенных пищевых продуктов (мясо, рыба). Больные жалуются на общую слабость, одышку и сердцебиения (особенно при физической нагрузке), при появлении гемолитического криза — боли в животе, чаще в околопупочной области (возможна и другая локализация боли), в поясничной области, выделение мочи черного цвета. У большинства больных черный цвет мочи появляется преимущественно ночью. Черный цвет мочи

обусловлен гемоглобинурией, а причина появления ее ночью окончательно не установлена. Существует предположение, что это связано с развитием ночью физиологического ацидоза и активизацией про- пердиновой системы, что провоцирует гемолиз. При осмотре больных обращает на себя внимание желтушность склер и кожи, небольшая пастозность лица.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия характеризуется волнообразным течением, периоды умеренного гемолиза чередуются с резким его усилением в виде *гемолитических кризов*, которые имеют следующую симптоматику:

- острые приступы боли в животе (они обусловлены тромбозом мелких мезентериальных сосудов), чаще всего боли локализуются вокруг пупка, но могут отмечаться в правом подреберье, правой подвздошной области, иногда в эпигастрии;

- боли в поясничной области,

- усиление желтушности кожи и склер;

- повышение температуры тела;

- выделение мочи черного цвета. Во время гемолитического криза резко усиливается внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, выделяется большое количество свободного гемоглобина, который не может полностью связаться с гаптоглобином, проходит через почечный барьер, поступает в мочу и обуславливает ее темную окраску. Появление темной мочи вследствие гемоглобинурии чаще всего отмечается ночью (ночная гемоглобинурия). В некоторых случаях гемоглобинурия отсутствует (если степень гемолиза невелика). При прохождении через канальцы почек гемоглобин разрушается, появляется гемосидерин, наличие которого в моче также является важным диагностическим признаком. Во время гемолитического криза содержание его в моче значительно возрастает. Необходимо подчеркнуть, что гемосидеринурия является важным признаком заболевания, потому что наблюдается почти постоянно. Поэтому И. А. Кассирский (1970) называл это заболевание «хронической гемолитической анемией с постоянной гемосидеринурией и пароксизмальной ночной гемоглобинурией»;

- падение артериального давления, в тяжелых случаях — развитие коллапса;

- преходящее увеличение селезенки, иногда печени;
- развитие «гемолитической почки» — преходящей острой анурии и азотемии (редкое осложнение гемолитического криза)

У некоторых больных гемолитический криз может протекать очень тяжело и заканчиваться летальным исходом.

Вскоре после окончания криза начинается регенерация крови и наступает состояние компенсации, желтуха и анемия уменьшаются, однако не исчезают полностью.

Вне гемолитического криза основными клиническими признаками заболевания являются:

- общая слабость;
- бледно-желтушная окраска кожи;
- анемия;
- повышенная склонность к венозным и артериальным тромбозам, обусловленная выделением при распаде ретикулоцитов и эритроцитов веществ, повышающих свертываемость крови. Нередко наблюдаются тромбозы периферических сосудов. По данным Л. И. Идельсон (1985), у 12% больных развивается тромбофлебит нижних и верхних конечностей. У некоторых больных развивается тромбоз сосудов почек, что проявляется сильными болями в поясничной области, гематурией, артериальной гипертензией. Возможны тромбозы церебральных, коронарных артерий, сосудов печени. Тромботические осложнения могут быть причиной смерти больных;
- увеличение печени — довольно постоянный симптом пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Гепатомегалия обусловлена сосудистыми тромбозами в системе портальной вены и во внутривенных венах, дистрофическими изменениями печени;
- увеличение селезенки не характерно для неосложненного течения, но может иногда отмечаться во внекризовом состоянии в связи с тромбозом селезеночной вены или системы портальной вены. Кроме того, спленомегалия может быть связана с развитием гемосидероза;

- синдром миокардиодистрофии, проявляющийся одышкой и сердцебиением, глухостью сердечных тонов, аритмиями, небольшим расширением левой границы сердца, изменениями ЭКГ (снижение амплитуды зубца Т в нескольких отведениях);
- развитие трофических язв в области голени, что обусловлено тромбозом периферических вен; трофические язвы наблюдаются нечасто;
- частое развитие инфекционно-воспалительных процессов в связи с нарушением фагоцитарной функции лейкоцитов.

Течение болезни Маркиафавы-Микели различное у разных больных. Наиболее характерно кризовое течение заболевания, вне кризов состояние удовлетворительное. Может наблюдаться вариант заболевания, когда гемолитические кризы следуют один за другим очень часто и развивается достаточно выраженная анемия. У некоторых больных развивается вариант заболевания, характеризующийся частыми гемолитическими кризами с тяжелым общим состоянием, однако в последующем кризы наступают все реже и реже. Возможно и очень тяжелое течение болезни с летальным исходом вследствие церебрального или коронарного тромбоза, острой почечной недостаточности.

И. А. Кассирский отмечает, что наряду с тяжелым течением описаны случаи заболевания, протекающие относительно благоприятно — длительностью до 32 лет, имеются даже единичные случаи выздоровления.

Лабораторные данные и инструментальные исследования

Общий анализ крови. У большинства больных развивается тяжелая анемия, уровень гемоглобина может снизиться до 60 г/л, количество эритроцитов — до $2 \times 10^{12}/л$. Анемия обычно носит гиперхромный характер за счет макроцитарного сдвига эритроцитов. Наряду с макроцитами имеются нормоциты. За счет потери железа с мочой (гемоглобинурия, гемосидеринурия) может развиваться железодефицитная анемия и анемия в этом случае приобретает гипохромный микроцитарный характер.

Во время гемолитических кризов наблюдается ретикулоцитоз, в редких случаях обнаруживаются фрагменты эритроцитов (вследствие внутрисосудистого тромбоза), часто встречаются нормобласты. Осмотическая стойкость эритроцитов

обычно нормальная, иногда перед гемолитическим кризом она снижается, а после криза может оказаться несколько повышенной.

Достаточно часто встречается выраженная лейкопения (прежде всего за счет нейтропении) и относительный лимфоцитоз.

В нейтрофилах снижены уровни щелочной фосфатазы и ацетилхолинэстеразы.

Довольно часто обнаруживается тромбоцитопения.

Общий анализ мочи. Во время гемолитического криза моча имеет черный цвет (преимущественно ночью) в связи с выделением большого количества гемоглобина. Характерно выделение с мочой гемосидерина. Он образуется на уровне эпителия почечных канальцев. В моче гемосидерин обнаруживается в виде золотисто-коричневых зерен и глыбок, вкрапленных в клетки почечного эпителия и зернистые цилиндры.

Гемосидерин дает положительную реакцию на железо при добавлении железосинеродистого калия и соляной кислоты (образуется берлинская лазурь). До и во время гемолитического криза наблюдается протеинурия. При длительном существовании заболевания поражение почек проявляется в виде гипоизостенурии, гематурии, снижения клубочковой фильтрации.

В моче также обнаруживается уробилин.

Общий анализ кала. Отмечается повышенное содержание стеркобилина, что придает калу темный цвет.

Биохимический анализ крови. Характерны неконьюгированная гипербилирубинемия, снижение содержания гаптоглобина. При длительном существовании заболевания и длительной потере железа с мочой (гемоглобинурия, гемосидеринурия) снижается содержание железа в крови. Возможно повышение содержания в крови аланиновой аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, что отражает поражение печени обычно вследствие тромбоза в венозной системе печени.

При усилении гемолиза значительно повышается содержание в крови свободного гемоглобина, особенно во время сна.

В период гемолитического криза выявляются изменения в коагулограмме, характерные для ДВС-синдрома (см. соответствующую главу).

Анализ миелограммы (стернального пункта). Особенности костномозгового кроветворения зависят от длительности и тяжести заболевания. На первом этапе болезни наблюдается гиперплазия красного кроветворного ростка (увеличение количества эритробластов, нормобластов), возможно появление мегалобластов, однако с увеличением продолжительности болезни возможна гипоплазия не только красного, но и гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков с развитием синдрома панцитопении. При *трепанобиопсии* в костном мозге обнаруживается гиперплазия красного кроветворного ростка, скопление гемолизированных эритроцитов в расширенных сосудах и участки кровоизлияний. В последующем возможно значительное сокращение всех трех ростков и увеличение количества жировой ткани, однако, выраженность развития жировой ткани обычно не достигает такой степени, как это бывает при апластической анемии.

УЗИ печени и селезенки — обнаруживается увеличение печени (обычно за счет венозного тромбоза), реже — увеличение селезенки (малохарактерный признак).

Кислотная проба Хема основана на повышенной чувствительности эритроцитов больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией к кислой среде. Проба заключается в том, что к сыворотке донора, сопоставимой с сывороткой больного по АВО-системе антигенов, добавляют 0.2 нормальный раствор HCl (соотношение сыворотки и кислоты 9:1). Далее десять объемов подкисленной сыворотки смешивают с одним объемом 50% суспензии отмытых эритроцитов. При пароксизмальной ночной гемоглобинурии наступает гемолиз эритроцитов, в то время как нормальные эритроциты в этих же условиях не гемолизуются.

Сахарозная проба Гартмана основана на повышенной чувствительности эритроцитов больного пароксизмальной ночной гемоглобинурией к комплементу в присутствии сахарозы. К эритроцитам больного добавляют свежую сыворотку

донора, идентичную по группе крови больного и раствор сахарозы в кислом буфере. Эритроциты больного гемолизуются

Диагноз

Диагностические критерии пароксизмальной ночной гемоглобинурии

- Синдром гемолитической анемии с ретикулоцитозом, небольшой неконъюгированной гипербилирубинемией без увеличения селезенки (в редких случаях бывает увеличение селезенки в связи с тромбозом в системе селезеночной и портальной вен)
- Гемолитические кризы с болями в животе и поясничной области с выделением мочи черного цвета, преимущественно ночью.
- Гемоглобинурия и гемосидеринурия (гемоглобинурия наблюдается во время кризов, гемосидеринурия — постоянно).
- Повышенное содержание в крови свободного гемоглобина, особенно во время сна.
- Венозные тромбозы.
- Синдром панцитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) в сочетании с гемолизом при сохраненной клеточности или гиперплазии костного мозга (характерна гиперплазия красного кроветворного ростка, однако при тяжелом течении возможна гипоплазия костного мозга)

• Положительные кислотный тест Хема и сахарозная проба Гартмана

Дифференциальная диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии производится с другими вариантами гемолитической анемии, в частности, с аутоиммунной гемолитической анемией, пароксизмальной Холодовой гемоглобинурией, а при развитии синдрома панцитопении — с апластической анемией. Симптоматика этих заболеваний описана в соответствующих главах.

Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии

1. Переливание эритроцитов

Показаниями для переливания эритроцитов являются тяжелое общее состояние больного и низкий уровень гемоглобина. Переливаются отмытые (не менее 5 раз) или размороженные эритроциты. Переливание свежезаготовленной цельной крови или эритроцитарной массы сроком хранения менее 7 дней противопоказано из-за возможности усиления гемолиза, развития кризов гемоглобинурии вследствие присутствия в этих трансфузионных средах пропердина и лейкоцитов, что приводит к образованию антилейкоцитарных антител и активации комплемента. Многие больные нуждаются в трансфузиях с интервалами от 5 дней до нескольких месяцев. Вначале больные хорошо переносят трансфузии эритроцитов, однако в дальнейшем при частых трансфузиях могут вырабатываться антиэритроцитарные и антилейкоцитарные антитела, что может приводить к усугублению гемолиза. В этих случаях эритроциты подбирают по непрямой пробе Кумбса, затем многократно отмывают физиологическим раствором.

2. Лечение анаболическими препаратами

Больным назначается *неробол* (метандростенолон) по 0.005 г 4 раза в день в течение нескольких месяцев (не менее 2-3) под контролем функциональной способности печени (возможно развитие холестатического гепатита). После отмены неробола возможно усиление гемолиза.

3. Лечение антиоксидантами

Наиболее активным антиоксидантным препаратом является *эревит* (препарат витамина Е). Он применяется внутримышечно в дозе 3-4 мл в сутки (0.15-0.2 г токоферола ацетата). Можно применять токоферола ацетат в капсулах, содержащих 0.2 мл 50% раствора (100 мг токоферола), по 2 капсулы в день или в инъекциях 30% раствор по 1-2 мл внутримышечно 1 раз в день.

Лечение антиоксидантами проводится в течение 1-3 месяцев.

4. Устранение дефицита железа

В связи с частой и нередко постоянной гемоглобинурией происходит значительная потеря железа. Для ликвидации дефицита железа применяют железосодержащие препараты. Однако препараты железа могут усилить гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Поэтому препараты железа рекомендуется применять при выраженном дефиците железа, в небольших дозах и обязательно на фоне лечения анаболиками и витамином Е. Существует мнение, что анаболики и витамин Е уменьшают гемолиз, возникающий под влиянием препаратов железа.

5. Лечение тромбозов

При болезни Маркиафавы-Микели возможно развитие тромбозов. Для борьбы с тромбозами применяют гепарин, чаще в небольших дозах (5000 ЕД 2-3 раза в день под кожу живота) в течение 2 недель с последующим постепенным снижением дозы. Возможно применение антикоагулянтов непрямого действия.

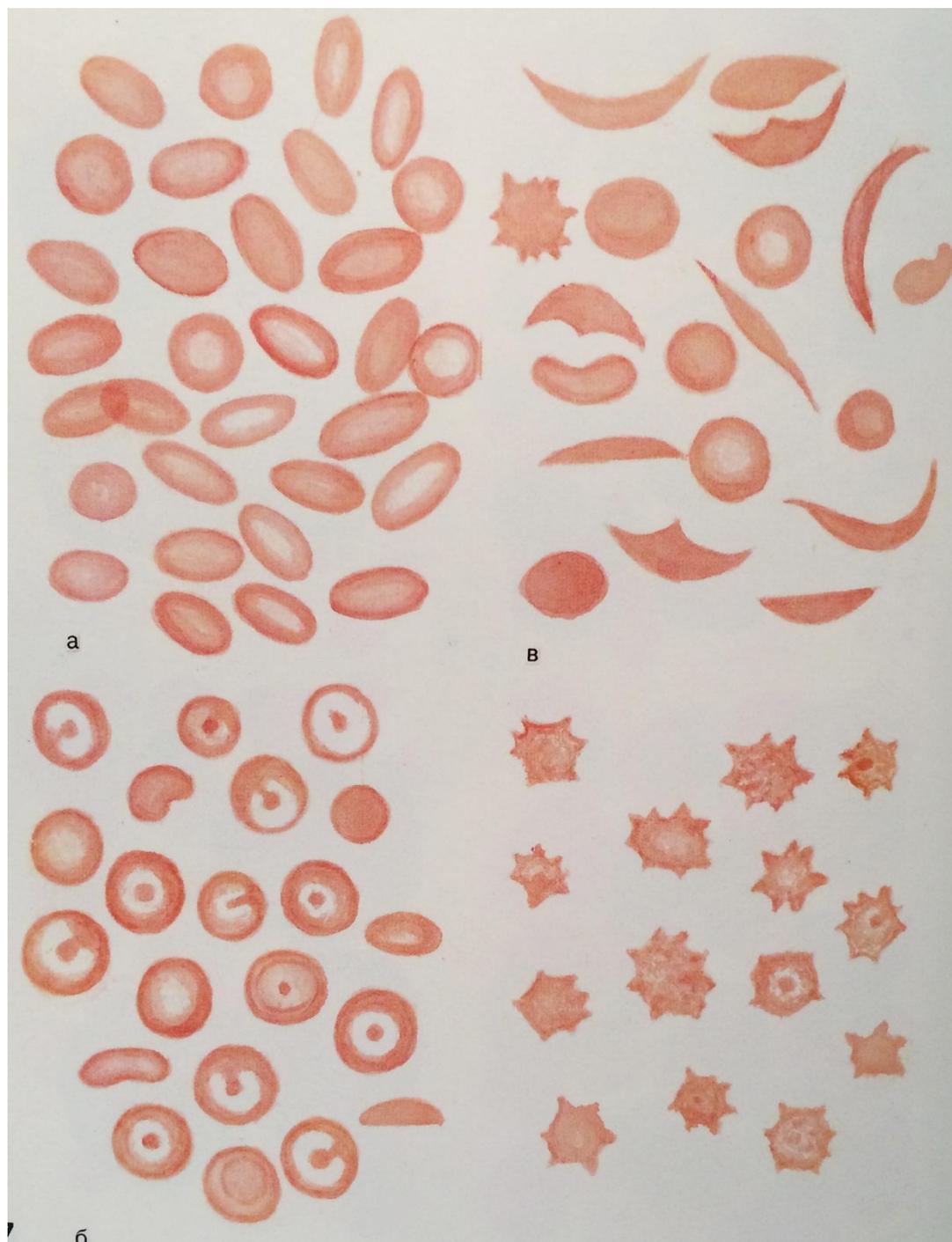
Дифференциальная диагностика основных видов анемий по общему анализу крови (таблица)

Название анемии	гемоглобин	цветовой показатель	ретикулоцит	эритроцит	лейкоцит	тромбоцит	лимфоцит	скорость оседания эритроцитов
Железодефицитная анемия	↓	↓	N	↓N	N	N	N	N
Апластическая анемия	↓	N↑	↓	↓	↓	↓	↑	↑
Мегалобластная анемия	↓	↑	N	↓	N	N	N	N
Гемолитическая анемия	↓	↓N	↑	↓	N	N	N	↑N

Примечание: ↓-низкий, ↑-высокий, N-нормальный.

Эритроциты при некоторых наследственных гемолитических анемиях.

а-



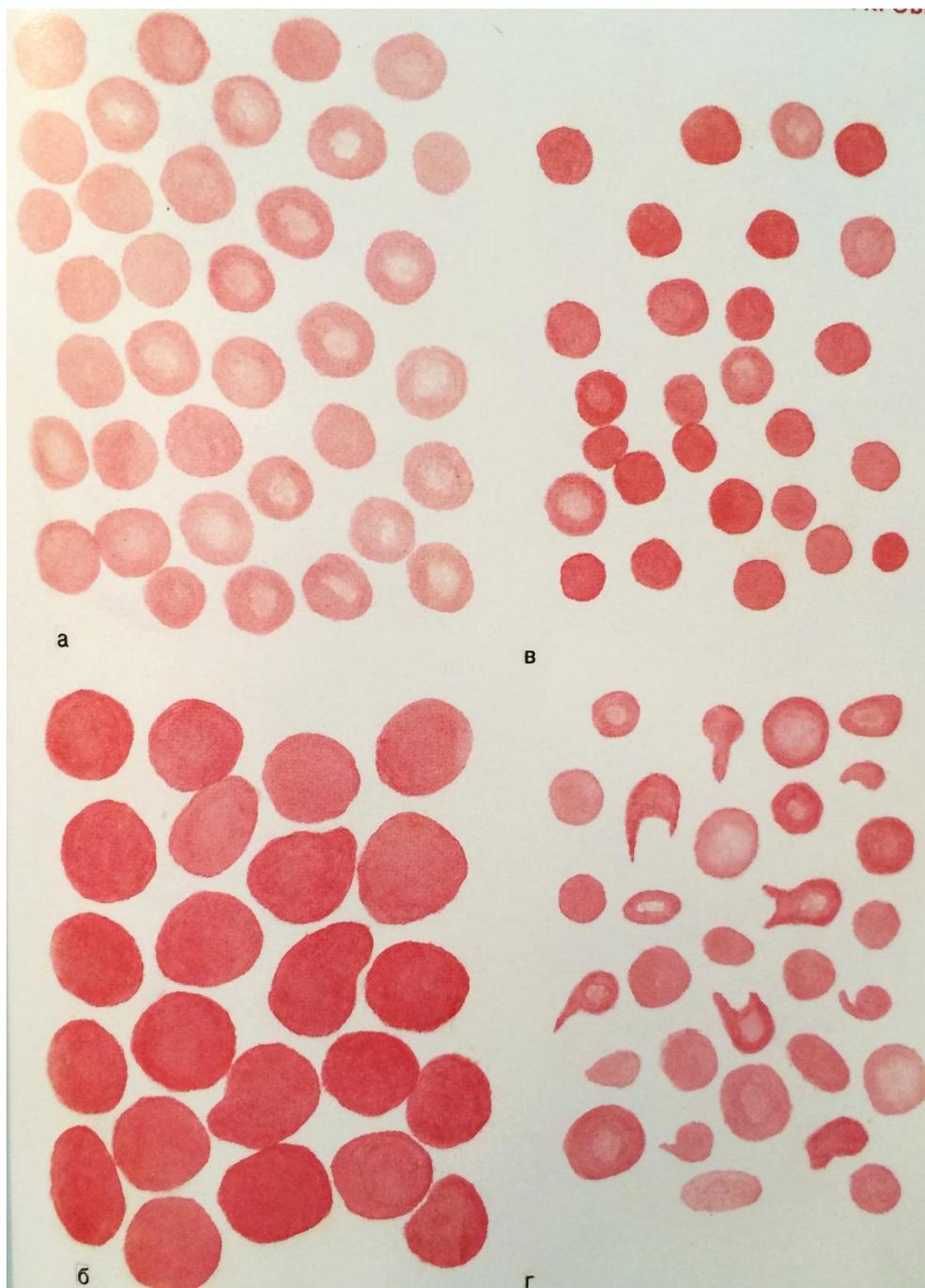
овалоциты (эллипсоциты);

б-мишеневидные эритроциты;

в-серповидные эритроциты (дрепаноциты);

г-акантоциты

Нормальные и патологические эритроциты.



а-

нормальные эритроциты;

б-мегалоциты;

в-микросферы;

г-пойкилоциты, анизоциты, макроциты, микроциты;

Тесты

1. Термин «анемия» обозначает:

- а) уменьшение общего объема крови;
- б) уменьшение объема циркулирующей крови;
- в) уменьшение концентрации эритроцитов в крови;
- г) уменьшение концентрации гемоглобина в крови;
- д) уменьшение общего количества гемоглобина в крови.

2. Эритропения — это:

- а) уменьшение общего объема крови;
- б) уменьшение объема циркулирующей крови;
- в) уменьшение концентрации эритроцитов в крови;
- г) уменьшение концентрации гемоглобина в крови;
- д) уменьшение общего количества гемоглобина в крови.

3. Эритропения бывает при:

- а) застойной сердечной недостаточности;
- б) легочной (дыхательной) недостаточности;
- в) почечной недостаточности;
- г) анасарке;
- д) беременности.

4. Какие из характеристик А являются патогенетическими (отражают их патогенез)?

- а) нормобластическая; «
- б) мегалобластическая;
- в) постгеморагическая;
- г) гемолитическая;
- д) дисэритропоэтическая;
- е) приобретенная;
- ж) норма-гипо-гиперрегенеративная;

- з) нормо-гипо-гиперхромная;
- и) микро-макро-нормоцитарная;
- к) В₁₂-железодефицитная.

5. Какие характеристики (названия) А отражают тип кроветворения (эритропоэза)?

- а) нормобластическая;
- б) мегалобластическая;
- в) постгеморрагическая;
- г) гемолитическая;
- д) дисэритропоэтическая;
- е) приобретенная;
- ж) нормо-гипо-гиперрегенеративная;
- з) нормо-гипо-гиперхромная;
- и) микро-макро-нормоцитарная;
- к) В₁₂-железодефицитная.

6. К дисэритропоэтическим А не относятся:

- а) острая постгеморрагическая;
- б) железодефицитная;
- в) В₁₂-дефицитная;
- г) фолиеводефицитная;
- д) гипо-и апластическая.

7. А не возникает, как прямое следствие дефицита:

- а) витамина С;
- б) витаминов группы В₁-В₆;
- в) витамина А;
- г) витамина В₁₂;
- д) фолиевой кислоты;
- е) порфиринов;
- ж) соляной кислоты в желудочном соке;
- з) железа;

и) калия, кальция;

к) альбуминов в крови.

8. К дефицитным А не относятся:

а) Аддисона-Бирмера;

б) хроническая постгеморрагическая;

в) ботриоцефальная;

г) гипо-апластическая;

д) агастральная;

е) острая постгеморрагическая;

ж) связанная с инфекцией или воспалением;

з) беременных;

и) при свинцовой интоксикации;

к) уремическая.

9. В₁₂-дефицитные анемии — это:

а) острые постгеморрагическая;

б) гипопластические;

в) гемолитические;

г) пернициозная Аддисона-Бирмера; »д) ботриоцефальная

(дифиллоботриоцефальная); е) хронические постгеморрагические; •ж) после резекции части тощей кишки;

з) при интоксикации свинцом;

и) связанные с воспалением или инфекцией;

к) у беременных.

10. Железодифицитные А — это:

а) острые постгеморрагическая;

б) гипопластические;

в) гемолитические;

г) пернициозная Аддисона-Бирмера;

д) ботриоцефальная (дифиллоботриоцефальная);

е) хронические постгеморрагические;

- ж) после резекции части тощей кишки;
- з) при интоксикации свинцом;
- и) связанные с воспалением или инфекцией;
- к) у беременных.

11. Мегалобластные А — это:

- а) острые постгеморрагические;
- б) гипопластические;
- в) гемолитические; ,
- г) пернициозная Аддисона-Бирмера;
- д) ботриоцефальная (дифиллеботриоцефальная);
- е) хронические постгеморрагические;
- ж) после резекции части тощей кишки;
- з) при интоксикации свинцом;
- и) связанные с воспалением или инфекцией;
- к) у беременных.

12. А, обусловленные нарушением синтеза ДНК-РНК:

- а) острые постгеморрагические;
- б) гипопластические;
- в) гемолитические;
- г) пернициозная Аддисона-Бирмера;
- д) ботриоцефальная (дифиллеботриоцефальная);
- е) хронические постгеморрагические;
- ж) после резекции части тощей кишки;
- з) при интоксикации свинцом;
- и) связанные с воспалением или инфекцией;
- к) у беременных.

13. Какая из перечисленных А резко отличается по патогенезу от всех остальных?

- а) Аддисона-Бирмера;
- б) агастральная;

- в) ботриоцефальная;
- г) гипопластическая;
- д) фолиеводефицитная.

14. Дефицит железа и/или порфиринов вызывает А, потому что:

- а) тормозит созревание предшественников эритроцитов;
- б) вызывает их разрушение;
- в) укорачивает длительность их жизни;
- г) нарушает (уменьшает) синтез гемоглобина;
- д) нарушает (уменьшает) синтез глобина.

15. Не служат источником поступления железа в организм:

- а) мясо, печень;
- б) рыба;
- в) жиры животные;
- г) жиры растительные;
- д) крупы, бобовые;
- е) молоко и его продукты;
- ж) овощи;
- з) вода;
- и) мучные изделия;
- к) вдыхаемый воздух.

16. Железо всасывается в основном:

- а) в желудке;
- *б) в начальной части тонкой кишки (в тощей);
- в) в терминальной части тонкой кишки (подвздошной);
- г) в двенадцатиперстной;
- д) в толстой кишке.

17. Нормальное содержание железа в сыворотке крови

- а) 1-10 мкмоль/л;
- б) 12-30 мкмоль/л;

- в) 35-50 мкмоль/л;
- г) 0,5-15,0 г/л;
- д) 15-30 г/л.

18. Как влияет секреторная недостаточность желудка на всасывание железа?

- а) всегда тормозит и ведет к его дефициту;
- б) препятствует необходимому увеличению всасывания в случаях повышенных расходов и потребления (те способствует развитию дефицита при этих условиях).

19. Переносчиком всосавшегося железа является:

- а) ферритин;
- б) гемосидерин;
- в) трансферрин;
- г) каталаза;
- д) пероксидаза.

20. В основном железо депонируется в составе (в виде)

- а) ферритин;
- б) гемосидерин;
- в) трансферрин;
- г) каталаза;
- д) пероксидаза.

21. Железо входит в состав:

- а) альбуминов;
- б) липопротеидов;
- в) гема;
- г) миоглобина;
- д) каталазы и цитохромов;
- е) фосфолипидов;
- ж) холестерина;

- з) внешнего фактора Кастла;
- и) внутреннего фактора Кастла.

22. Показателем степени (величины) дефицита железа служат:

- а) концентрация его в сыворотке крови;
- б) тяжесть анемии (концентрация гемоглобина);
- в) общая железосвязывающая способность крови;
- г) разность между последней и фактическим содержанием его;
- д) процентное отношение железа к связывающей его способности крови.

23. Клинические признаки ЖДА появляются после развития дефицита железа:

- а) сразу и быстро;
- б) через длительный латентный период.

24. Основными причинами дефицита железа в наших условиях не являются:

- а) недостаточное поступление его извне;
- б) увеличение потери;
- в) увеличение потребления;
- г) недостаточное всасывание из-за секреторной недостаточности желудка;
- д) недостаточное всасывание после обширной резекции тощей или двенадцатиперстной кишки;
- е) нарушение всасывания при патологии или резекции толстой кишки.

25. К существованию дефицита железа и ЖДА не приводят

- а) беременность, роды, лактация;
- б) хронические малые кровотечения;
- в) острая массивная кровопотеря;
- г) частые обильные кровоизлияния в ткани;
- д) поносы;

- е) рвоты;
- ж) схождения массивных отеков;
- з) кровохаркание.

26.К ЖДА может привести также:

- а) аскаридоз, энтеробиоз;
- б) трихоцефаллез;
- в) ботрицефаллез (дифилоботриоз);
- г) описторхоз;
- д) анкилостомидоз.

27.ЖДА чаще болеют:

- а) дети, подростки;
- б) молодые мужчины;
- в) пожилые мужчины;
- г) девушки и женщины детородного возраста;
- д) женщины в период менопаузы.

28. Для ЖДА не характерны такие синдромы и симптомы, как:

- а) анемический;
- б) сидеропенический;
- в) астенический;
- г) гипертонический;
- д) нефротический;
- е) отечный;
- ж) желтуха;
- з) коронарно-ишемический;
- и) кожногеморрагический.

29. С сидеропенией связаны:

- а) сухость и трещины кожи;
- б) ангулярный стоматит;
- в) изменение ногтей и волос;

- г) пиодермия; •
- д) бледность;
- е) аномалии вкуса;
- ж) головокружения, обмороки;
- з) мышечная слабость.

30. Следствием дефицита железа могут быть и встречаются при ЖДА:

- а) атрофический гастрит, ахилия;
- б) функциональное снижение кислотообразования в желудке;
- в) язвенно-некротический стоматит;
- г) энтерит, колит как осложнение ЖДА;
- д) глоссит, дисфагия.

31. Для ЖДА, как и других А характерны:

- а) желтуха;
- б) увеличение печени и селезенки;
- в) систолические шумы сердца и сосудов;
- г) тахикардия;
- д) кардиомегалия.

32. Для ЖДА характерны со стороны крови:

- а) уменьшение гемоглобина и количества эритроцитов;
- а) уменьшение цветового показателя;
- б) увеличение цветового показателя;
- в) гипохромия эритроцитов;
- г) микроцитоз;
- д) нормальное и немного сниженное количество ретикулоцитов;
- е) тенденция к лейкопении;
- ж) тромбоцитоз.

33. Для ЖДА характерны со стороны костного мозга:

- а) гипоплазия всех ростков;
- б) гиперплазия всех ростков;
- в) гипоплазия эритроидного;
- г) отсутствие существенных изменений морфологии;
- д) уменьшение количества сидеробластов;
- е) увеличение количества сидеробластов;
- ж) увеличение количества бластов;
- з) увеличение соотношения лейко-эритробластов.

34. С ЖДА наиболее сходны по клинике и гематологическим характеристикам анемии:

- а) апластические, гипоапластические;
- б) В₁₂-фолиеводефицитные;
- в) порфиринодефицитные;
- г) острые постгеморрагические;
- д) обусловленные наследственными аномалиями гемоглобина;
- е) гемолитические.

35. Общие гематологические характеристики других по патогенезу анемий, клинически сходных с ЖДА, в том, что они:

- а) гипохромные и микроцитарные;
- б) гиперхромные и макроцитарные;
- в) мегалобластические;
- г) одинаковы по концентрации железа и железосвязывающей способности крови;
- д) одинаковы по резистентности (гемолитическим свойствам).

36. Для клинических синдромов, свойственных ЖДА, при других гематологических сходных анемиях отсутствуют:

- а) анемический;
- б) сидеропенический;

- в) астенический;
- г) гипертонический;
- д) нефротический;
- е) отечный;
- ж) желтуха;
- з) коронарно-ишемический.

37. Об анемии беременных следует говорить только при концентрации гемоглобина и эритроцитов в крови ниже:

- а) 115 г/л и $3,5 \cdot 10^{12}/л$;
- б) 115 г/л и $4,05 \cdot 10^{12}/л$;
- в) 110 г/л и $3,0 \cdot 10^{12}/л$;
- г) 100 г/л и $3,0 \cdot 10^{12}/л$;
- д) 117 г/л и $4,5 \cdot 10^{12}/л$.

38. У беременных считаются физиологическими концентрации гемоглобина и эритроцитов не ниже:

- а) 115 г/л и $3,5 \cdot 10^{12}/л$;
- б) 115 г/л и $4,05 \cdot 10^{12}/л$;
- в) 110 г/л и $3,0 \cdot 10^{12}/л$;
- г) 100 г/л и $3,5 \cdot 10^{12}/л$;
- д) 117 г/л и $4,5 \cdot 10^{12}/л$.

39. Физиологическое снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов в крови беременных связано:

- а) с увеличением потребления и дефицитом витамина В₁₂;
- б) с увеличением потребления и дефицитом фолиевой кислоты;
- в) с увеличением потребления и дефицитом порфиринов;
- г) с увеличением потребления и дефицитом железа
- д) с гидремией.

40. Анемия беременных связана:

- а) с увеличением потребления и дефицитом витамина В₁₂;
- б) с увеличением потребления и дефицитом фолиевой кислоты;
- в) с увеличением потребления и дефицитом порфиринов;
- г) с увеличением потребления и дефицитом железа;
- д) с гидремией.

41. Анемия беременных чаще следствие:

- а) крупного плода;
- б) многоводия;
- в) многоплодия;
- г) дефицита железа до беременности;
- д) токсикоза беременности.

42. Основные принципы лечения ЖДА:

- а) ликвидация дефицита эритроцитов и гемоглобина введением их в организм (гемотрансфузиями);
- б) ликвидация причины потери железа;
- в) устранение дефицита железа;
- г) стимуляция эритропоэза специальными лекарствами;
- д) иммунодепрессия (подавление образования противэритроцитарных антител).

43. Основным методом лечения ЖДА:

- а) увеличение в пище продуктов, богатых железом;
- б) мероприятия по улучшению всасывания в желудке и кишечнике;
- в) введение препаратов железа внутрь;
- г) введение препаратов железа парэнтерально;

- д) гемозритротрансфузии.
44. К железосодержащим препаратам не относятся:
- а) гемостимулин;
 - б) феррокаль, ферамид, ферроплекс;
 - в) ферковен, фербитол, феррумлек;
 - г) ферозол, фенамин, фентанил;
 - д) ферроцерон, конферон.
45. Из препаратов железа вводятся парентерально:
- а) гемостимулин;
 - б) феррокаль, ферамид, ферроплекс;
 - в) ферковен, фербитол, феррумлек;
 - г) ферозол, фенамин, фентанил;
 - д) ферроцерон, конферон.
46. При ЖДА показано питание, богатое:
- а) овощами и фруктами;
 - б) крупяными и мучными изделиями;
 - в) печенью животных;
 - г) молоком и его продуктами;
 - д) мясом.
47. Железо лучше всего всасывается и утилизируется из:
- а) мяса;
 - б) печени;
 - в) препаратов железа принятых внутрь;
 - г) препаратов, введенных парентерально;
 - д) молока. .
48. Всасывание железа из препаратов, приняты внутрь, улучшает одновременный прием:
- а) аскорбиновой кислоты;
 - б) соляной кислоты;

- в) салицилатов;
- г) жиров;
- д) витаминов В₆, В₁₂.

49. Первые признаки улучшения со стороны крови при лечении железом ЖДА:

- а) увеличение количества эритроцитов и гемоглобина;
- б) нормализация формы и величины эритроцитов;
- в) увеличение количества ретикулоцитов;
- г) нормализация СОЭ;
- д) нормализация гематокрита.

50. Парентеральное введение препаратов железа для лечения ЖДА показано только при:

- а) тяжелой степени анемии (гемоглобин 40-50 г/л);
- б) наличии цирроза печени;
- в) хроническом гастрите или язвенной болезни;
- г) резекции желудка или тонкой кишки;
- д) секреторной недостаточности желудка.

51. При ЖДА нет необходимости в сочетании препаратов железа:

- а) с витамином С;
- б) с витамином В_к;
- с витамином В

с фолиевой кислотой; с сырой печенью.

52. К какому из видов лечения ЖДА (по характеру действия) относится гемотрансфузия?

- а) патогенетическому;
- б) симптоматическому;
- в) этиотропному;
- г) гемостатическому;
- д) гемостимулирующему.

53. Показаниями к эритроцитотрансфузии при ЖДА не являются:

- а) резкая бледность при гемоглобине выше 60 г/л;
- б) сосудистый коллапс или иное нарушение кровообращения (тахикардия, гипотония, гиповолемия);
- в) предстоящая операция;
- г) предстоящие роды;
- д) гемоглобин крови 70-80 г/л без нарушений кровообращения.

54. Показанием к эритроцитотрансфузии при ЖДА служит концентрация гемоглобина:

- а) ниже 40-50 г/л;
- б) 70-80 г/л;
- в) 80-90 г/л;
- г) 90-100 г/л;
- д) 100-110 г/л.

55. При отсутствии особых показаний для гемотрансфузий их не следует проводить также из-за:

- а) сложности и трудоемкости;
- б) высокой стоимости;
- в) вероятности инфицирования реципиента вирусом, гепатита, СПИДа и др.;
- г) прокоагуляционного эффекта и угрозы тромбозов;
- д) иммунизации реципиента отсутствующими у него антигенами и создания условий (предпосылки) для аутоиммунных конфликтов в будущем.

56. При нормализации показателей красной крови под влиянием лечения следует:

- а) сменить препарат железа на другой;
- б) дополнительно назначить витамины В₆ и В₁₂;

- в) заменить препарат железа на витамины В₆ и В₁₂;
- г) прекратить прием железа;
- д) перейти на поддерживающую терапию, уменьшив дозу препарата железа в 2 раза.

57.Профилактический прием препарата железа для предотвращения его дефицита и ЖДА у практически здо-! ровых не показан при:

- а) обильных или длительных (более 5 дней) менструациях;
- б) частых необильных кровотечениях и менструациях;
- в) быстром росте девушек в период полового созревания, занимающихся интенсивным спортом со значительными физическими нагрузками;
- г) детям матерей, страдающих дефицитом железа **Щ** ЖДА;
- д) вегетарианском питании;
- е) В₂- и фолиеводефицитные анемии.

58.Нормальное всасывание и использование витамина В₁₂ возможно только в комплексе:

- а) В₁₂, В₆;
- б) В₁₂, внешний фактор Кастла;
- в) В₁₂, внутренний фактор Кастла;
- г) В₁₂, НС1 желудочного сока;
- д) В₁₂, железо сыворотки крови.

59.Дефицит витамина В₁₂ и соответствующая анемия бывают следствием нескольких причин, кроме:

- а) поражения или резекции средней и/или дистальной частей тощей кишки;
- б) недостаточной секреции внутреннего фактора Кастла;

- в) конкурентного поглощения витамина В₁₂ в кишечнике;
- г) недостаточного поступления витамина В₁₂ с пищей (голодание);
- д) систематического приема противосудорожных препаратов.

60. Причинами дефицита фолиевой кислоты могут быть:

- а) поражения или резекции средней и/или дистальной частей тощей кишки;
- б) недостаточной секреции внутреннего фактора Кастла;
- в) конкурентного поглощения витамина В₁₂ в кишечнике;
- г) недостаточного поступления витамина В₁₂ с пищей (голодание);
- д) систематического приема противосудорожных препаратов.

61. Дефицит витамина В₁₂ и соответствующая анемия могут возникать при:

- а) эхинококкозе;
- б) тениозах;
- в) ботриоцефаллезе (дифиллоботриозе);
- г) аскаридозе;
- д) трихинеллезе.

62. В₁₂-дефицитная анемия может развиваться вследствие резекции:

- а) пилорического отдела желудка;
- б) тела и фундального отдела желудка;
- в) двенадцатиперстной и начальной части тонкой кишки;
- г) среднего и дистального отдела тонкой кишки;

д) любого отдела тонкой кишки.

63. Сочетание достаточного количества каких факторов обеспечивает нормальный эритропоэз?

- а) витамин В₁₂ и витамин В₆; - б) витамин В₁₂ и внутренний фактор Кастла фоллие-вая кислота;
- в) витамин В₁₂ и железо сыворотки крови;
- г) витамин В₁₂ и фолиевая кислота;
- д) фолиевая кислота железо сыворотки крови.

64. В₁₂-дефицитную анемию не вызывают:

- а) тотальная гастрэктомия;
- б) «слепая петля» толстой кишки;
- в) калезные язвы желудка;
- г) хронический атрофический гастрит с ахилией;
- д) хронические кровопотери.

65. Основная и наиболее частая причина анемии Адди-сон-Бирмера:

- а) тотальная гастрэктомия;
- б) «слепая петля» толстой кишки;
- в) калезные язвы желудка;
- г) хронический атрофический гастрит с ахилией;
- д) хронические кровопотери.

66. Какую роль в эритропоэзе играет витамин В₁₂ и фолиевая кислота?

- а) защищают эритроциты от действия гемолитических ядов;
- б) улучшают диссоциацию оксигемоглобина;
- в) участвуют в синтезе РНК-ДНК эритроидных клеток;
- г) участвуют в синтезе гема;
- д) обеспечивают выход эритроцитов из костного мозга в кровь.

67. Внешний фактор Кастла это:

- а) гастромукопротеин;
- б) витамин В₆;
- в) витамин В₁₂;
- г) железо пищи;
- д) эритропоэтин.

68. Внешний фактор Кастла содержится:

- а) в мясе, печени;
- б) в яйцах;
- в) в фруктах;
- г) в молоке, сыре;
- д) в жирах.

69. Внутренний фактор Кастла входит в состав:

- а) слюны;
- б) пепсина;
- в) гастромукопротеинов;
- г) трипсина;
- д) трансферина.

70. При дефиците витамина В₁₂ поражаются главным образом системы:

- а) кровообращения;
- б) кроветворения;
- в) пищеварения;
- г) выделения;
- д) нервная.

71. При дефиците фолиевой кислоты поражаются главным образом системы:

- а) кровообращения;
- б) кроветворения;
- в) пищеварения;
- г) выделения;

д) нервная.

72. Для В₁₂-дефицитной анемии со стороны эритроцитов не характерны:

- а) гиперхромия;
- б) гипохромия;
- в) анизоцитоз;
- г) микроцитоз;
- д) наличие телец Жоли;
- е) наличие колец Кабо;
- ж) сфероцитоз;
- з) базофилия.

73. Для В₁₂-дефицитной анемии характерны:

- а) лейкопения;
- б) тромбоцитоз;
- в) тромбоцитопения;
- г) ретикулоцитоз;
- д) лимфоцитоз;
- е) лимфопения;
- ж) сдвиг лейкоформулы влево;
- з) сдвиг лейкоформулы вправо.

74. Для нелеченной В₁₂-дефицитной анемии характерно появление в крови и/или костном мозге:

- а) эритробластов;
- б) мегалобластов;
- в) миелобластов;
- г) лимфобластов;
- д) монобластов.

75. Для В₁₂-дефицитной анемии не характерны:

- а) афтозный стоматит;
- б) атрофия сосочков языка;
- в) атрофический гастрит;

г) атрофический гастрит;

д) гиперхлоргидрия.

76. Для фолиеводефицитной анемии не характерны:

а) афтозный стоматит;

б) атрофия сосочков языка;

в) атрофический гастрит;

г) гиперхлоргидрия.

77. Для B_{12} -дефицитной анемии характерно со стороны нервной системы:

а) центральные парезы или параличи;

б) радикулоневриты;

в) менингеальный синдром;

г) фуникулярный миелоз;

д) полиневриты.

78. Для фолиеводефицитной в отличие от B_{12} -дефицитной анемии не характерны:

а) гиперхромия эритроцитов;

б) мегалобластоз;

в) ретикулоцитопения;

г) фуникулярный миелоз;

д) лейкопения.

79. При B_{12} - и фолиеводефицитных анемиях не бывает:

а) повышения температуры тела;

б) увеличение печени или селезенки;

в) пастозности тканей и отеков;

г) иктеричности и гипербилирубинемии;

д) азотемии.

80. B_{12} -дефицитный характер анемии подтверждается:

а) отсутствием мегалобластов в костном мозге;

б) увеличением числа ретикулоцитов после введения цианкобаламина;

- в) наличием мегалобластов в крови или костном мозге;
- г) исчезновением мегалобластов после лечения;
- д) увеличением количества ретикулоцитов и эритроцитов после гемотрансфузии.

81. В₁₂-дефицитную анемию нужно лечить:

- а) одним витамином В₁₂;
- б) одной фолиевой кислотой;
- в) витамином В₁₂ и фолиевой кислотой;
- г) сырой печенью внутрь;
- д) гемо-эритроцитотрансфузиями.

82. Фолиеводефицитную анемию нужно лечить:

- а) одним витамином В₁₂;
- б) одной фолиевой кислотой;
- в) витамином В₁₂ и фолиевой кислотой;
- г) сырой печенью внутрь;
- д) гемо-эритроцитотрансфузиями.

83. При В₁₂-дефицитной анемии показано введение:

- а) цианкобаламина;
- б) ундевита, декамеvита и др. поливитаминных препаратов;
- в) гематогена, антианемина;
- г) фолиевой кислоты;
- д) феррумлек, ферроплекса.

84. При фолиеводефицитной анемии показано введение:

- а) цианкобаламина;
- б) ундевита, декамеvита и др. поливитаминных препаратов;
- в) гематогена, антианемина;
- г) фолиевой кислоты;

д) феррумлек, ферроплекса.

85. Ретикулоцитарный криз — это:

- а) быстрое и резкое увеличение количества ретикулоцитов в костном мозге и крови;
- б) быстрое и резкое увеличение количества ретикулоцитов только в костном мозге;
- в) исчезновение ретикулоцитов из крови;
- г) исчезновение ретикулоцитов из костного мозга;
- д) уменьшение числа ретикулоцитов в крови при их увеличении в костном мозге.

86. Назначение препаратов витамина В₁₂ показано при:

- а) подозрении на В₁₂-дефицитную анемию;
- б) любой анемии;
- в) только при верифицированном диагнозе В₁₂-дефицитной анемии;
- г) любой ретикулоцитопении;
- д) любой анемии, сопровождаемой гастритом и/или ахилией.

87. Следует ли при В₁₂-дефицитной анемии, кроме витамина В₁₂, назначать фолиевую кислоту?

- в) да;
- б) нет;
- в) не обязательно.

88. Что может вызвать назначение фолевой кислоты при В₁₂-дефицитной анемии?

- а) усиливает действие витамина В₁₂;
- б) ослабляет действие витамина В₁₂;
- в) может усилить степень поражения нервной системы и его симптоматику;
- г) потребует меньшей дозы витамина В₁₂;

д) никакого влияния на болезнь не окажет.

89. Самым ранним признаком эффективности лечения В₁₂-дефицитных анемий является:

- а) увеличение количества эритроцитов в крови;
- б) увеличение концентрации гемоглобина в крови;
- в) увеличение количества ретикулоцитов в крови;
- г) улучшение самочувствия;
- д) исчезновение мегалобластов из крови.

90. Когда наступает увеличение количества ретикулоцитов в крови при эффективном лечении В₁₂-дефицитных анемий?

- а) 1 месяц;
- б) 3—4 месяца;
- в) 1 неделю;
- г) 3—4 суток;
- д) 8-12 часов.

91. Обычная доза и путь введения цианокобаламина:

- а) 200-400 мг 1-2 раза в сутки парентерально;
- б) 200-400 мкг 1-2 раза в сутки внутримышечно;
- в) 0,2—0,4 г 3 раза в сутки внутрь;
- г) 500—1000 мкг внутривенно;
- д) 500—1000 мкг в сутки внутримышечно.

92. Для закрепления достигнутой ремиссии препарат вводится:

- а) 1—2 раза в месяц до шести месяцев;
- б) 1-2 раза в неделю два месяца;
- в) 1-2 раза в год;
- г) 1 раз в сутки;
- д) 2-3 раза в сутки.

93. При поддерживающей терапии В₁₂-дефицитных анемий препарат вводится:

- а) 1-2 раза в месяц до шести месяцев;
- б) 1-2 раза в неделю два месяца;
- в) 1-2 раза в год;
- г) 1 раз в сутки;
- д) 2-3 раза в сутки.

94. При фуникулярном миелозе препарат вводится в дозе:

- а) 200-400 мг 1-2 раза в сутки парентерально;
- б) 200-400 мкг 1-2 раза в сутки внутримышечно;
- в) 0,2-0,4 г 3 раза в сутки внутрь;
- г) 500—1000 мкг внутривенно;
- д) 500-1000 мкг в сутки внутримышечно.

95. При угрозе комы, в прекоматозном состоянии В₁₂-дефицитных анемий цианокобаламин вводится в дозах:

- а) 200-400 мг 1-2 раза в сутки парентерально;
- б) 200-400 мкг 1-2 раза в сутки внутримышечно;
- в) 0,2—0,4 г 3 раза в сутки внутрь;
- г) 500-1000 мкг внутривенно;
- д) 500-1000 мкг в сутки внутримышечно.

96. Показания для инфузионной и трансфузионной терапии при В₁₂-дефицитных анемиях:

- а) все случаи;
- б) гемоглобин ниже 90-100 г/л;
- в) гемоглобин ниже 70-80 г/л;
- г) резкое нарушение гемодинамики (тахикардия, гипотония, коллапс);
- д) кома или прекома.

97. Показания для трансфузии эритромаcсы:

- а) все случаи;
- б) гемоглобин ниже 90-100 г/л;
- в) гемоглобин ниже 70-80 г/л;

- г) резкое нарушение гемодинамики (тахикардия, гипотония, коллапс);
- д) кома или прекома.

98. Цианокобаламин при мегалобластических анемиях не является эффективным, а требуется другое лечение в случае анемий:

- а) Аддисон-Бирмера;
- б) агастральной (тотальная или субтотальная резекция желудка);
- в) пострезекционной (резекции дистального отдела тонкой кишки);
- г) ботриоцефальной;
- д) связанной с приемом противосудорожных средств или алкоголизмом при отсутствии патологических изменений со стороны пищеварения, те фоллиеводефицитных;
- е) апластические (гипоапластические) анемии (АА).

99. Апластические анемии представляют собой:

- а) панцитопению, обусловленную в основном внекостно-мозговым цитолизом при недостаточном компенсаторном усилении костно-мозгового гемопоэза;
- б) панцитопению, обусловленную в основном внекостно-мозговым цитолизом при нормальном костно-мозговом гемопоэзе;
- в) панцитопению, сочетающуюся и обусловленную подавлением (не состоятельностью) костно-мозгового гемопоэза, не связанным с гемобластозом;
- г) панцитопению, сочетающуюся и обусловленную подавлением костно-мозгового кроветворения вследствие гемобластоза;

д) резкую эритропению, обусловленную парциальным угнетением эритропоэза.

100. Апластические анемии могут быть обусловлены:

а) механическим подавлением, т.е. вытеснением всех ростков костного мозга аномальными клетками;

б) механическим подавлением, т.е. вытеснением всех ростков костного мозга гиперплазированными естественными структурами (жировая ткань);

в) иммунным подавлением всех или нескольких ростков гемопоэза (аутоагрессией);

г) миелотоксическим действием химических и/или радиационных факторов;

д) резким подавлением эритро- и тромбоцитопоэза независимо от механизма этого.

101. Основными клиническими проявлениями АА является сочетание синдромов:

а) анемического, геморрагического, септико-инфекционного;

б) анемического, геморрагического, лимфопролиферативного;

в) анемического, септиконекротического, сидеропенического;

г) геморрагического, септиконекротического, лимфопролиферативного;

д) септиконекротического, геморрагического, сидеропенического;

102. Гематологическими проявлениями АА не являются:

а) анемия;

б) лейкопения;

в) тромбоцитопения;

- г) анэозинофилия;
- д) относительный лимфоцитоз;
- е) гранулоцитопения;
- ж) ретикулоцитопения;
- з) атромбоцитоз.

103. Для АА характерны: '

- а) микроэритроцитоз;
- б) нормо- или макроэритроцитоз;
- в) гиперхромия эритроцитов;
- г) абсолютная лимфопения;
- д) высокая клеточность;
- е) опустошение костного мозга;
- ж) замещение части миелоидной ткани жировой;
- з) замещение миелоидной ткани соединительной.

104. Мегакариоциты и лимфокариоциты в костном мозге при АА:

- а) увеличивается количество;
- б) увеличиваются размеры;
- в) уменьшаются размеры;
- г) количество резко падает вплоть до исчезновения;
- д) в нормальном количестве.

105. За аутоиммунную природу АА с большей вероятностью говорит:

- а) спленомегалия и/или ретикулоцитоз;
- б) ретикулоцитопения без спленомегалии;
- в) лимфопения;
- г) тромбоцитопения;
- д) генерализация септической инфекции.

106. Каким путем верифицируется диагноз АА:

- а) стерильной пункцией и/или трепанобиопсией с морфологическим исследованием костного мозга;

- б) специальной окраской мазка крови для выявления пероксидазы в лейкоцитах;
- в) измерением диаметра эритроцитов;
- г) измерением гематокрита;
- д) определением железа в сыворотке крови.

107. В чем главная цель морфологического исследования костного мозга грудины?

- а) подтвердить анемию;
- б) исключить дефицит железа и фолиевой кислоты;
- в) исключить гемобластоз и В₁₂-дефицитную анемию;
- г) исключить метастазы рака в костном мозге;
- д) установить соотношение между количеством миелоидной ткани и жира в костном мозге.

108. В чем главная цель трепанобиопсии?

- а) подтвердить анемию;
- б) исключить дефицит железа и фолиевой кислоты;
- в) исключить гемобластоз и В₁₂-дефицитную анемию;
- г) исключить метастазы рака в костном мозге;
- д) установить соотношение между количеством миелоидной ткани и жира в костном мозге.

109. Главными направлениями лечения АА не являются:

- а) заместительная трансфузия (крови, эритротром-болейковзвеси);
- б) иммунодепрессия;
- в) трансплантация костного мозга;
- г) противомикробная терапия;
- д) противовоспалительная нестероидная терапия;
- е) спленэктомия;
- ж) стимуляция миелопоэза.

110. В качестве заместительной терапии наиболее показана трансфузия:

- а) цельной цитратной крови;
- б) прямая трансфузия крови от донора реципиенту;
- в) массы тромбоцитов;
- г) массы лейкоцитов;
- д) массы предварительно замороженных и затем отмытых эритроцитов;

111. Иммунодепрессия при АА осуществляется:

- а) цитостатиками;
- б) иммуномодуляторами;
- в) анаболическими средствами;
- г) антибиотиками.

112. Терапия кортикостероидами при АА показана:

- а) всегда;
- б) только при спленомегалии;
- в) только при отсутствии септической инфекции;
- г) только при нерадиационной этиологии болезни;
- д) только при миелотоксической природе болезни.

113. Необходимые суточные дозы стероидов АА (мг: в перерасчете на преднизолон):

- а) 5-10;
- б) 30-60;
- в) 60-100;
- г) более 1000.

114. Спленэктомия при АА показана:

- а) всегда;
- б) только при увеличенной селезенке и сепсисе;
- в) только при перисплените и болях в левом подреберье;
- г) при увеличении иммуноглобулинов в крови;

д) при неэффективности консервативного лечения тяжелой АА без сепсиса.

115. Механизм лечебного действия脾切除术:

- а) уменьшение образования аутоантител;
- б) уменьшение внекостномозгового цитолиза;
- в) увеличение активности гемопоэтинов;
- г) нейтрализация миелотоксических влияний;
- д) усиление механизмов противоинфекционного иммунитета.

116. Возможные эффекты лечения и исходы АА, кроме:

- а) полное излечение (более чем в 50%);
- б) полное излечение в 100%;
- в) ремиссия в большинстве случаев;
- г) трансформация в гемобластоз (острый лейкоз);
- д) отсутствие эффекта лечения и смерть.

117. К этиопатогенетическим методам лечения АА не относятся:

- а) стероидная терапия;
- б)脾切除术;
- в) трансплантация костного мозга;
- г) гемотрансфузии;
- д) отмена препаратов миелотоксического действия.

118. Симптоматическим методом терапии АА не является:

- а) антибактериальная;
- б) гемотрансфузия;
- в) иммунодепрессивная;
- г) гемостатическая;
- д) общеукрепляющая.

119. Наиболее благоприятны в отношении эффекта лечения и прогноза АА:

- а) острые;
- б) под острые;
- в) хронические.

Ответы

1.Д	26.д	50.г	75.д	99.д
2. в	27.аг	51.бвгд	76.абвг	
3.г	28.гдежи	52.б	77.г	100.гд
4.вгд	29.абвез	53.абд	78.г	101.а
5.аб	30.абв	54.а	79.д	102.д
6.аб	31.вг	55.вд	80.бвг	103.беж
7.абв	32.абгдеж	56.д	81.а	104.г
8.ге	33.гд	57.деж	82.б	105.а
9.гдж;	34.в	58.в	83.а	106.а
	35.а	59.гд	84.г	107.в
10.еик	36.б	60.ад	85.а	108.д
11.гдж		61.в	86.в	109.д
12.гдж	37.в	62.бг	87.б	110.вгд
13.г	38.в	63.б	88.в	111.б
14.г	39.д	64.вд	89.в	112.а
15.вгежк	40.г	65.г	90.гд	113.в
16.бг	41.г	66.в	91.б	114.д
17.б	42.бв	67.в	92.б	115.а
18.б	43.в	68.абг	93.а	116.б
19.в	44.г	69.в	94.д	117.г
20.аб	45.в	70.бвд	95.г	118.в
21.бвг	46.д	71.б	96.г	119.в
22.гд	47.ав	72.бгз		
23.б	48.а	73.авез	97.д	
24.ге	49.в	74.б	98.гд	
25.вдежз				

Список использованных литератур:

1. Окорочков А.Н. «Диагностика болезней внутренних органов» Москва 2006 г
4 том стр. 12-196
2. Абрамов М.Г. «Гематологический атлас» Москва 1985г 6-7 рисунки 121-122 стр.
3. Мартынов А.И., Мухин Н. А., Моисеев В.С. «Внутренние болезни» Москва 2004 г 2 том стр. 852-878
4. Маколкин В.И., Овчаренко С.И. «Внутренние болезни» Москва 2005 г стр. 422-500
5. Долгов В, Морозова В, Мадрала А. «Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей» Москва 1995 г
6. Волкова Л.И., Букреева Б.Е., Животягина А.Н., Мельник Г.Т. Мамонова Ю.Т «Внутренние болезни в вопросах и задачах» Томск 2006 г
7. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов С.М., Хохлова М.П. «Болезни системы крови» Москва 2001 г
8. Луговская С.А., Почтарь М.Е. «Гематологический атлас» Москва 2004г
9. Абдукадыров К.М, Андреева Т.А. «Гематология» новейший справочник «Эксмо» 2004г
10. Михайлов В.Г. «Курс гематологии» Ташкент 2002г 8-49стр
11. Beard J., Tobin B. "Iron status and exercise" Am J Nutr -2000 – vol 72 suppl 2, page 594-597
12. Папаян А.В. «Анемия у детей» Санкт-Петербург 2001г
13. Интернет : \http\www.emedicine.com