

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

Лекция

Тема: Анемии и трансфузионная

Доц. ТАИРОВ Э.С.

САМАРКАНД-2016

Анемии и трансфузионная

Методы обследования

Анемии широко распространены; их причиной может быть патология эритроцитов, костного мозга либо системное заболевание. Термин «анемия» означает снижение количества циркулирующих эритроцитов; общепринятые критерии этого состояния — $Hb < 120$ г/л ($H1 < 36\%$) у женщин и $Hb < 140$ г/л ($H1 < 42\%$) у мужчин.

I. Клинические проявления зависят от этиологии, выраженности и скорости развития анемии. Сопутствующие заболевания, в частности болезни сердца и легких, усугубляют тяжесть анемии. Как правило, при $Hb < 70$ г/л появляются признаки тканевой гипоксии (утомляемость, головная боль, одышка, головокружение, стенокардия). При тяжелой анемии отмечаются бледность и компенсаторная тахикардия. Даже тяжелая анемия может хорошо переноситься, если она развивается постепенно. **II. Анамнез и физикальное исследование** исключительно важны, поскольку анемия может быть признаком системного заболевания. Следует выяснить, есть ли семейная предрасположенность к анемии, принимал ли больной какие-либо препараты или алкоголь, есть ли возможный источник кровопотери. Наличие лимфаденопатии, увеличения печени и селезенки, желтухи, болей в костях, неврологических нарушений и крови в кале помогает установить диагноз.

II. Лабораторное обследование включает определение Hb , $H1$, ретикулоцитов, объема эритроцитов и исследование мазка периферической крови. **A. Уровень гемоглобина и гематокрит** — показатели общего количества эритроцитов, но при интерпретации этих показателей следует учитывать ОЦК. Сразу после острой кровопотери Hb остается нормальным, так как для восстановления ОЦК требуется некоторое время. При беременности, напротив, Hb обычно снижен, несмотря на нормальное общее количество эритроцитов, что объясняется повышением ОЦК. **Б. Содержание ретикулоцитов** отражает скорость продукции эритроцитов и служит показателем ответа костного мозга на анемию. Содержание ретикулоцитов обычно выражают в процентах от числа эритроцитов. PI вычисляется с поправкой на тяжесть анемии и отражает реакцию на нее костномозгового кроветворения.

$$PI = 0,5 \times (\text{уровень ретикулоцитов} \times H1 \text{ больного} / \text{нормальный } H1)$$

Таблица 18-1. Классификация анемий, основанная на кинетике эритроидных клеток

Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов (низкий PI)

- А. Анемии с низким СЭО
- Железодефицитная анемия
 - Талассемия
 - Анемия при хронических заболеваниях
 - Сидеробластная анемия
 - Свинцовая интоксикация
- Анемии с высоким СЭО
- 1. Мегалобластная а. В-дефицитная б. Фолиеводефицитная в. Лекарственная
 - 2. Анемия, обусловленная алкоголизмом
 - 3. Миелодиспластический синдром
 - 4. Анемия при гипотиреозе
- Анемии с нормальным СЭО
- 1. Апластическая анемия
 - Анемия при хронических заболеваниях
 - Анемия при хронической почечной недостаточности
 - Анемия при эндокринных нарушениях
 - Сидеробластная анемия
 - Анемия, обусловленная инфильтрацией костного мозга (миелофтиз)

Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов (высокий PI)

A. Геморрагическая

Б. Наследственные гемолитические анемии

- 1. Гемоглобинопатии (например серповидноклеточная анемия, гемоглобинопатия $Hb8C$)
- 2. Ферментная недостаточность эритроцитов (например глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы)
- 3. Структурные аномалии белков эритроцитов

(например наследственный микросфероцитоз) В. Приобретенные гемолитические анемии

- 1. Иммунного генеза
 - а. С неполными тепловыми агглютинами
 - б. С полными холод овыми агглютинами
- Лекарственные
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия
- Травматический (механический) гемолиз
- Болезни печени
- Гиперспленизм

PI выше 2—3% соо гветствует адекватному ответу костного мозга на анемию, меньшая величина говорит о подавлении кроветворения. **В. Средний эритроцитарный объем** используется для классификации анемий на микроцитарную, нормоцитарную и макроцитарную: с пониженным, нормальным или повышенным СЭО соответственно. В норме СЭО составляет 80—98 μm^3 . Для правильной интерпретации СЭО необходимо исследование мазка периферической крови, поскольку:

(1) одновременное наличие клеток малого и большого объема создает представление о нормальном размере эритроцитов; (2) включение в подсчет ретикулоцитов, имеющих большие размеры, чем зрелые эритроциты, ведет к завышению СЭО и (3) эритроидные клетки аномальных размеров могут присутствовать в столь малом количестве, что не влияют на вычисляемый СЭО. **Эритроцитометрическая кривая** используется для оценки анизоцитоза (вариабельности размеров эритроцитов) и полезна в дифференциальной диагностике анемий с близкими значениями СЭО. Например, как для талассемии, так и для железодефицитной анемии характерен низкий СЭО, но при талассемии форма кривой нормальная, а при железодефицитной анемии — расширенная.

Г. Исследование мазка периферической крови имеет решающее значение в диагностике анемий. При приготовлении мазков не должно возникать артефактов. Морфологию эритроцитов лучше изучать в той части мазка, где они расположены в один слой и лишь соприкасаются друг с другом. Важно выявить специфические нарушения морфологии эритроцитов (обсуждаемые при рассмотрении отдельных типов анемии), а также изменения структуры и количества лейкоцитов и тромбоцитов. Исследование мазка периферической крови нередко позволяет установить окончательный диагноз или значительно сузить выбор из возможных нозологических форм, для разграничения которых используют дополнительные исследования. **Д. Дополнительные исследования**, по возможности, проводят до гемо-трансфузии.

IV. Классификация анемий. Существует много классификаций анемий. Одна из них (табл. 18-1) основана на PI ; определение СЭО и исследование мазков периферической крови оказывает дополнительную помощь в диагностике. В основе анемии может лежать

несколько факторов, например алкоголизм в сочетании с желудочно-кишечным кровотечением, неполноценным питанием, заболеванием печени. В случаях, когда терапия не дает эффекта либо происходит необъяснимое ухудшение стабильного ранее течения анемии, необходимо искать дополнительные причины заболевания.

Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов

Снижение РИ говорит либо об угнетении продукции эритроцитов, либо о неэффективном эритропоэзе.

I. Дефицит железа — широко распространенное состояние. В США 90% случаев наблюдается у женщин. Вслед за менструальной кровопотерей, вторая ведущая причина дефицита железа у взрослых — кровопотеря через желудочно-кишечный тракт; для выявления источника кровопотери либо скрыто протекающих опухолевых процессов проводят рентгенографическое и эндоскопическое исследования. Снижение всасывания железа (при целиакии, постгастрэктомическом синдроме) или повышение потребности в железе (во время беременности, лактации, в грудном возрасте) тоже могут приводить к дефициту железа. **A. Анамнез и физикальное исследование.** В первую очередь следует выявить источник кровопотери (мелена, меноррагии). При тяжелой железодефицитной анемии бывают извращенные вкусовые пристрастия — употребление в пищу льда, крахмала и глины; в 5—10% случаев наблюдается спленомегалия; изредка отмечается койлонихия (ложко-образные ногти). Дефицит железа может также сочетаться с глосситом, дисфагией, мембранозным зеофагитом (синдром Пламмера— Винсона).

Б. Лабораторные данные. При небольшом дефиците железа СЭО обычно нормальный. При нарастании дефицита железа возрастает анизоцитоз, появляются гипохромные микроцитарные клетки. Далее происходит снижение СЭО и развивается анемия. Анализ мазка периферической крови позволяет выявить также пойкилоцитоз с уродливыми формами эритроцитов, иногда — мишеневидные эритроциты. Возможно повышение числа тромбоцитов. Для подтверждения диагноза нужно оценить запасы железа в организме, что можно сделать косвенным образом — по уровню ферритина в сыворотке.

1. Уровень сывороточного ферритина ниже 12 мкг% (норма - от 12 до 300 мкг%) указывает на малый запас железа в организме. Ферритин — белок острой фазы воспаления, поэтому при воспалении, заболеваниях печени и опухолях его содержание может быть нормальным, несмотря на снижение запасов железа. В целом, уровень ферритина, превышающий 200 мкг%, свидетельствует (независимо от сопутствующих заболеваний) о достаточном запасе железа. При железодефицитной анемии содержание сывороточного железа, как правило, низкое (< 60 мкг%), а общая железосвязывающая способность сыворотки повышена (> 360 мкг%), но эти показатели подвержены колебаниям и потому относятся к менее достоверным индикаторам дефицита железа.

2. Уровень протопорфирина эритроцитов при дефиците железа, как правило, повышен.

3. Трепанобиопсия костного мозга с отрицательным результатом ее гистохимического анализа на железо является прямым доказательством дефицита железа в организме, но этот тест редко используется для диагностики.

В. Для лечения железодефицитной анемии необходимо выявить ее причину и восполнить запасы железа в организме. Последнее достигается назначением препаратов железа внутрь либо парентерально; обычное поступление железа с пищей способно лишь восполнить его суточную нормальную потерю. После начала лечения количество ретикулоцитов резко возрастает уже через 5—10 сут, а НЬ поднимается на протяжении 1—2 мес. Низкая эффективность терапии чаще всего обусловлена тем, что больной не принимает препараты, однако могут играть роль и другие факторы: нарушение всасывания, продолжающаяся кровопотеря или полиэтиологический характер анемии. **1. Препараты железа для приема внутрь.** Прием сульфата железа, 325 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 6 мес, обычно излечивает анемию и восстанавливает запасы железа. На фоне этой терапии приблизительно у 25% больных возникают желудочно-кишечные нарушения, в частности запоры, спазмы кишечника, понос и тошнота. Побочное действие препаратов железа можно уменьшить, назначая их в начале лечения 1 раз в сутки во время еды. Другие средства для лечения железодефицитной анемии — глюконат или fumarат железа. Препараты пролонгированного действия или покрытые оболочкой плохо всасываются, поэтому их не назначают.

2. Парентеральное введение препаратов железа показано больным, у которых (1) значительно нарушено всасывание (воспалительные заболевания кишечника, синдром нарушенного всасывания), (2) повышена потребность в железе, для удовлетворения которой недостаточно приема препаратов внутрь, или (3) имеется непереносимость препаратов железа для приема внутрь. Парентеральное введение препаратов железа обычно не ускоряет коррекции анемии по сравнению с приемом их внутрь. Для парентеральной терапии чаще всего используют железа декстран: он может применяться как в/м, так и в/в. Подсчет необходимого количества препарата производят по следующей формуле:

Железо(мг) =

= (нормальный НЬ - НЬ больного) x вес (кг) x 0,221 + 1000

Это количество способно восстановить уровень эритроцитов и создать запас железа в организме, равный 1000 мг. Обычная схема назначения препарата — 1 мл (50 мг) в/м с попеременным введением в большую ягодичную мышцу с каждой стороны ежедневно. Рекомендуемая доза для в/в введения не превышает 2 мл в сутки. Инъекции нередко болезненны, возможно образование синяков. Имеются данные, что в/в введение полной дозы декстрана железа не приводит к повышению частоты осложнений (*Inl. J. Oynecol. Obstet.* 26:235, 1988). В/в введение препаратов железа может осложниться флебитом. Как при в/м, так и в/в введении препарата изредка возникают анафилактические реакции, поэтому перед началом терапии необходима проба с 0,5 мл препарата, при этом нужно иметь наготове адреналин и дифгидрамин. В редких случаях на 4—10 сут лечения возникает отсроченные реакции:

артралгия, миалгия, лихорадка, спленомегалия или лимфаденопатия. **II. Мегапобластные анемии** — это сборная группа заболеваний, характеризующихся изменениями морфологии клеток костного мозга и других быстро делящихся клеток вследствие нарушения синтеза ДНК. Более 90% случаев обусловлены дефицитом фолиевой кислоты и витамина B12, остальные вызваны приемом лекарственных средств, таких как содерящие серу препараты, метотрексат и гидроксимочевина. Распространенность лекарственной мегапобластной анемии возрастает. **Дефицит фолиевой кислоты** может развиться в течение нескольких месяцев; чаще всего причинами являются: (1) пониженное ее потребление (алкоголизм), (2) пониженное всасывание, (3) прием пероральных контрацептивов и про-тивосудорожных препаратов и (4) повышенная утилизация (гемолитическая анемия, беременность). **Дефицит витамина B12** развивается на протяжении нескольких лет, так как ежедневная потребность в витамине B12 очень незначительна по сравнению с его запасами в организме. К причинам недостаточности витамина B12 относятся (1) пернициозная анемия, (2) резекция желудка, (3) недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, (4) кишечный дисбактериоз, (5) воспаление или резекция подвздошной кишки и (6) кишечные гельминтозы. **D. Анамнез и физикальное исследование.** Преобладают симптомы анемии, хотя могут также наблюдаться глоссит, желтуха и спленомегалия. Дефицит витамина B12 приводит к снижению вибрационной и проприоцептивной чувствительности, атаксии, парестезиям, нарушениям сознания и деменции. Неврологические симптомы могут возникать в отсутствие анемии и не поддаваться полному излечению.

Б. Лабораторные данные. СЭО обычно повышен, эритроцитометрическая кривая сдвинута вправо. Иногда отмечается лейкопения и тромбоцитопения. Исследование мазков периферической крови обычно выявляет анизоцитоз, пойкилоцитоз, полиморфноядерные лейкоциты с пятью и более ядерными сегментами (гиперсегментированные), а также макроциты, которые появляются за несколько месяцев до анемии. Нередко возрастает уровень лактатдегидрогеназы и били-рубина сыворотки, что служит отражением неэффективного эритро-поэза.

1. У этой категории больных следует определять **содержание витамина B12 и фолиевой кислоты.** Содержание фолата в эритроцитах — более точный показатель запасов фолата в организме, чем его количество в сыворотке, особенно если к моменту исследования начата терапия фолиевой кислотой. При уровне витамина B12; ниже 100 пг/мл (норма — 200—900 пг/мл) почти всегда

имеются клинические проявления. Иногда терапия, направленная на устранение дефицита витамина В₁₂, оказывается эффективной у больных с симптомами мегалобластной анемии и нормальным содержанием витамина В₁₂.

2. Определение метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке показано в случаях, когда данные об уровне витамина В₁₂ или фолата противоречивы. При дефиците витамина В₁₂ повышены концентрации как метилмалоновой кислоты, так и гомоцистеина, а при дефиците фолиевой кислоты — только гомоцистеина.

3. Проба Шиллинга используется при дефиците витамина В₁₂ для диагностики пернициозной анемии.

4. Трепанобиопсия костного мозга бывает необходима для исключения миелодиспластического синдрома или гемобластоза, поскольку изменения в мазках периферической крови при мегалобластной анемии и указанных состояниях сходны. **В. Лечение** направлено в первую очередь на устранение причины дефицита и затем на его восполнение.

1. Фолиевую кислоту назначают в дозе 1 мг внутрь 1 раз в сутки вплоть до нормализации уровня фолата.

2. Дефицит витамина В₁₂ корректируют с помощью цианкобаламина. Типичная схема лечения следующая: препарат в дозе 1000 мкг вводят в/м 1 раз в сутки в течение 7 сут, а затем — в той же дозе 1 раз в неделю на протяжении 1—2 мес. При длительном поддерживающем лечении доза витамина В₁₂ составляет 1000 мкг/мес. В ходе терапии должно возрасти количество ретикулоцитов, достигнув пика к концу первой недели. НЬ повышается через 6—8 нед. У 1/3 больных одновременно имеется дефицит железа, и именно это — обычная причина неэффективности лечения. **Мегалобласт-ную анемию не следует лечить фолиевой кислотой эмпирически**, поскольку анемия, обусловленная нераспознанным дефицитом витамина В₁₂, при этом частично излечивается, но неврологические симптомы прогрессируют. **III. Анемия при хронических заболеваниях.** У больных с воспалительными процессами, опухолями, аутоиммунными нарушениями и хроническими инфекциями часто бывает анемия; обычно она развивается через несколько месяцев болезни. В основе анемии лежит нарушение мобилизации запасов железа, низкий уровень эритропоэтина или снижение продолжительности жизни эритроцитов. **А. Лабораторные данные.** Типична умеренная нормоцитарная норма Анемии и трансфузионная терапия

ромная анемия. При исследовании мазков периферической крови морфологических изменений не наблюдается, возможен микроцитоз.

1. Сывороточное железо и общая железосвязывающая способность обычно понижены, насыщение трансферрина > 10%.

2. Ферритин, как правило, остается нормальным, но будучи белком острой фазы воспаления, может быть и повышен.

Б. Лечение направлено на основное заболевание и устранение факторов, вызывающих анемию, таких как недостаточное питание или прием лекарственных средств, угнетающих функцию костного мозга. В настоящее время исследуется действие эритропоэтина при анемиях, связанных с онкологическими и воспалительными заболеваниями. **IV. Анемия при хронической почечной недостаточности** обусловлена главным образом снижением продукции эритропоэтина. Дополнительный вклад вносят такие факторы, как недостаточное питание, кровопотеря, гемолиз и «уремические токсины».

А. Лабораторные данные. Уровень НЬ обычно 50—80 г/л, СЭО — в пределах нормы. В мазках периферической крови обнаруживаются нор-моцитарные, нормохромные клетки и акантоциты, иногда — гипер-сегментированные полиморфоядерные лейкоциты. **Б. Проблема лечения** анемии при хронической почечной недостаточности была в значительной мере решена после получения рекомбинант-ного человеческого эритропоэтина (*8emm. JXaIyu* 3:112, 1990). Эрит-ропозтин назначают при наличии симптомов анемии как больным, еще не нуждающимся в гемодиализе, так и на поздних стадиях хронической почечной недостаточности. При назначении эритропоэтина исчезают такие симптомы, как утомляемость, плохой аппетит, апатия, нарушения сна, депрессия, снижение либидо. Больные с исходным уровнем Н1 > 30% хуже поддаются лечению.

1. Способ введения. Эритропоэтин вводят в/в (на гемодиализе) или п/к (до гемодиализа или на перитонеальном диализе). Начальная доза, обеспечивающая подъем Н1 до 30%, обычно 50—150 МЕ/кг 3 раза в неделю; средняя доза, необходимая для поддержания Н1, — 75 МЕ/кг 3 раза в неделю; однако в 10% случаев приходится использовать большие дозы, — до 200 МЕ/кг. Применяют также п/к введение препарата 1 раз в неделю. Эффективность терапии снижается при дефиците железа и воспалительных заболеваниях.

2. Побочные эффекты эритропоэтина

а. Дефицит железа может развиться из-за повышенной мобилизации его запасов: вероятность этого возрастает, если до начала терапии уровень ферритина ниже 100 мкг%. В таких случаях рекомендуется прием сульфата железа, 325 мг 3 раза в сутки во время еды. Для поддержания или восстановления запасов железа прибегают также к в/в введению декстрана железа. **б. Артериальная гипертония** может возникнуть или прогрессировать по мере роста Н1, особенно если исходный Н1 < 20%. Около 25% больных нуждаются в назначении или коррекции гипотен-зивной терапии. Описаны судорожные припадки на фоне лечения эритропоэтином: часто они вызваны подъемом Н1 и АД. **в. Талассемии** относятся к наследственным заболеваниям и характеризуются снижением синтеза либо α-, либо β-цепей молекулы гемоглобина. Заболевание чаще всего встречается у выходцев из Средиземноморья, Индии, Ближнего Востока, Китая и Юго-Восточной Азии. При (β-талас-семии снижается продукция (β-цепей глобина, тогда как синтез α-цепей остается нормальным. Избыток α-цепей формирует нерастворимые тетра-меры в эритроцитах, что вызывает повреждение их клеточной мембраны, неэффективный эритропоэз и гемолитическую анемию. При (α1-талас-семии образуются из (3-цепей тетрамеры более растворимы, что объясняет и более легкое течение этой формы заболевания. **А. Классификация талассемий** проводится по выраженности анемии, включая ее клинические проявления, и аномалий генов глобина (в нормальной клетке содержится четыре гена, контролирующих синтез α-цепи, и два гена, контролирующих синтез β-цепи).

1. Малая талассемия обусловлена снижением функции одного-двух α- или одного β-глобинового гена. Заболевание протекает бессимптомно с умеренной гипохромией эритроцитов и микросфе-роцитарной анемией (НЬ > 100 г/л).

2. Промежуточная талассемия обусловлена умеренной дисфункцией трех С-(глобиновых генов (гемоглобинопатия Н) или обоих Р-гло-биновых генов. Клинические проявления выражены нерезко (НЬ 50—80 г/л) и обычно не требуют трансфузионной терапии.

3. Большая талассемия обусловлена тяжелой дисфункцией обоих Р-глобиновых генов. Анемия протекает тяжело, для поддержания жизни требуются переливания крови. Делеция всех четырех α-глобиновых генов вызывает водянку плода.

Б. Анамнез и физикальное исследование. Главное в анамнезе — случаи анемии в семье больного. При большой талассемии часто наблюдаются спленомегалия и аномалии скелета, связанные с очагами эктра-медулярного кроветворения.

В. Лабораторные данные. СЭО снижен, но эритроцитометрическая кривая не изменена. В мазке периферической крови можно видеть микро-циты, гипохромные эритроциты разной формы (пойкилоцитоз), а также мишеневидные эритроциты и клетки эритроидного ряда, содержащие ядро (нормоциты). Диагностике помогает электрофоретичес-кий анализ гемоглобина. При малой талассемии важно избежать ошибочного диагноза железодефицитной анемии.

Г. Основу терапии составляют гемотрансфузии в количествах, необходимых для поддержания жизни, повышения физической активности и предупреждения деформаций скелета. При тяжелой талассемии большой объем трансфузий ведет к перенасыщению тканей железом, что может оказаться причиной застойной сердечной недостаточности, нарушения функции печени, снижения толерантности к глюкозе и вторичного гипогонадизма вследствие отложения железа в гипоталамусе. Хелатные соединения, способные вывести железо из организма, в частности дефероксамина мезилат, служат средствами профилактики этих осложнений (см. п. У.Г.З).

1. Трансфузии. При НЬ > 80 г/л деформации скелета не развиваются. Такого уровня можно достичь переливанием эритроцитарной массы (1 доза каждые 2—3 нед или 2 дозы 1 раз в месяц). При частых гемотрансфузиях **эритроцитарную массу** вводят через лейкоцитарный фильтр (см. разд. «Трансфузионная терапия»).

2. Спленэктомия — способ устранить источник эктравас-кулярного гемолиза. Из-за повышенного риска сепсиса спленэкто-мия не показана в возрасте до 5—6 лет. За 1 мес до операции вводят пневмококковую вакцину; больных следует предупредить, что в случае лихорадки нужно быстро обратиться за медицинской помощью, а если эта помощь задерживается,

начать прием ампициллина в таблетках по 250 мг. При появлении лихорадки после спленэктомии назначают антибиотики широкого спектра действия в/в, пока не будут получены результаты посева.

3. Терапия копирующими средствами направлена на выведение избытка железа. Используют дефероксамина мезилат, который вводят п/к в виде длительных (по несколько часов) ежедневных инфузий. Своевременно (в возрасте до 5 лет) начатая терапия позволяет предупредить гемосидероз органов. Остается неясным, можно ли с помощью дефероксамина предупредить смерть от гемосидероза сердца в том случае, если лечение начато в зрелом возрасте. Терапия может осложниться локальным раздражением в месте инъекции, а в случае слишком быстрой инфузии — зудом и снижением АД. К отсроченным побочным эффектам, возникающим при длительной терапии, особенно — высокими дозами препарата, относятся неврит зрительного нерва и нейросенсорная тугоухость. Больные, получающие дефероксамин, должны наблюдаться в специализированных центрах.

4. Прием витамина С увеличивает экскрецию железа во время лечения кодирующими средствами. Высоких доз следует избегать из-за опасности массивного выведения железа, что угрожает застойной сердечной недостаточностью. Витамин С назначают в дозе 100 мг внутрь через 30 мин после начала введения дефероксамина. Рекомендуется фолиевая кислота, 1 мг/сут, и витамин Е, 200 МЕ/сут. **VI. Рефракторная анемия** обычно связана с миелодиспластическими синдромами или миелофиброзом. Проявления болезни варьируют от умеренных изменений в периферической крови, протекающих бессимптомно, до тяжелой панцитопении. Анемия может характеризоваться нарастающим угнетением кроветворения; возможна трансформация в острый лейкоз. Миелодиспластические синдромы классифицируют на основе данных пункции и трепанобиопсии костного мозга: (1) рефракторная анемия, (2) рефракторная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (см. п. VII), (3) рефракторная анемия с избытком бластов, (4) рефракторная анемия с избытком бластов в стадии трансформации и (5) хронический миеломоноцитарный лейкоз. Различают Миелодиспластические синдромы первичные и вторичные, возникшие вследствие радиационного либо токсического воздействия или химиотерапии. Миелофиброз тоже может быть идиопатическим или возникать вторично на фоне эритремии, эссенциальной тромбоцитемии, хронического миелолейкоза, а также при метастазе опухоли в костный мозг. Проводят в основном поддерживающую терапию, однако больным с благоприятным прогнозом показано лечение дефероксамином после переливания 50—100 доз эритроцитарной массы.

VII. Сидеробластная анемия — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушенным метаболизмом железа в клетках эритроидного ряда. Сидеробластная анемия бывает приобретенной или наследственной. Приобретенная форма может быть вызвана лекарственными средствами (изониазид, хлорамфеникол, химиотерапевтические средства, алкоголь), интоксикацией свинцом, эндокринными или воспалительными заболеваниями. Приобретенная идиопатическая форма (рефракторная Сидеробластная анемия) — один из миелодиспластических синдромов. **А. Лабораторные данные.** При врожденных и идиопатических формах наблюдается выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз. При исследовании мазков крови можно обнаружить две популяции эритроцитов (нормоцитарную и микроцитарную), тем не менее СЭО остается обычно на уровне нормы или слегка повышен (СЭО может быть низким при врожденных формах). Как правило, наблюдается базофильная пунктация эритроцитов. Уровень железа и трансферрина в сыворотке нормальный или повышенный. Диагноз устанавливается по наличию в пунктате костного мозга увеличенных в размерах или аномальных по структуре сидеробластов, выявляемых при окраске на железо. **Б. Лечение** поддерживающее. Необходимо прекратить прием препаратов, оказывающих миелосупрессорное воздействие, и скорректировать диету. Больным, длительно получающим трансфузионную терапию, иногда нужно назначить хелирующие средства для выведения избытка железа.

1. Пиридоксин назначают по 50—200 мг внутрь 1 раз в сутки, хотя помогает он редко.

2. Андрогены иногда стимулируют продукцию эритроцитов. **VIII. Апластическая анемия** возникает вследствие нарушения процессов пролиферации и дифференцировки стволовых клеток костного мозга и сопровождается лейкопенией и тромбоцитопенией. Обычно это идиопатическое заболевание, хотя в 10% случаев удается установить предшествовавшее токсическое воздействие (производных бутазона, препаратов, золота, противосудорожных средств, хлорпромазина, хлорамфеникола). Еще 10% случаев апластической анемии вызваны вирусами (гепатита, Эпштейна—Барр, цитомегаловирусами). Апластическая анемия развивается у каждого пятого больного пароксизмальной ночной гемоглобин-урией. Симптомы обычно вызваны анемией или тромбоцитопенией, но иногда на первый план выступают лихорадка и лейкопения. **А. Лабораторные данные.** Размеры эритроцитов нормальные. Для диагностики апластической анемии и исключения миелодисплазии, лейкоза, инфильтрации костного мозга опухолью или гранулематозной тканью необходима трепанобиопсия или пункция костного мозга. Полезно проведение цитогенетического исследования. **Б. Лечение** поддерживающее. Необходимо прекратить прием потенциально токсичных препаратов и проводить заместительную терапию компонентами крови.

1. Рекомендуется ранняя госпитализация в специализированные клиники. У лиц моложе 30-35 лет в 80% случаев успешна трансплантация костного мозга.

2. Трансфузии эритроцитарной массы и тромбоцитарной массы проводятся с целью поддержания НЬ на уровне 70-80 г/л и тромбоцитов - выше 10-20 тыс в 1 мкл. Перед трансплантацией костного мозга не следует вводить препараты крови от доноров-родственников. Переливание эритроцитов должно производиться с использованием лейкоцитарных фильтров для предупреждения сенсибилизации к антигенам гистосовместимости системы НЬА.

3. Инфекционные осложнения. Больные должны знать, что при лихорадке свыше 38 °С они должны немедленно обратиться к врачу. По мнению некоторых авторов, при уровне нейтрофилов ниже 500 в 1 мкл следует профилактически назначать антибиотики.

Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов

При адекватной реакции костного мозга на анемию (о чем можно судить по РИ), ее возникновение обусловлено либо кровопотерей, либо разрушением эритроцитов (гемолизом), масштабы которых превосходят компенсаторные возможности миелоидной ткани. **Кровопотеря** — намного более распространенная причина анемии, чем гемолиз. Количество ретикулоцитов бывает повышенным при обоих этих состояниях, но у больных с кровотечением содержание билирубина и лактатдегидрогеназы обычно остается нормальным, а при гемолизе эти показатели повышены. При наличии скрытого кровотечения (в забрюшинное пространство, при переломе бедра) изменения лабораторных показателей могут быть такими же, как при гемолизе. При лечении анемий, обусловленных снижением продукции эритроцитов (например железодефицитной), число ретикулоцитов обычно возрастает еще до коррекции НЬ, что создает картину, напоминающую гемолитическую анемию. Всем больным с подозрением на гемолиз необходимо поставить **прямую пробу Кумбса**, позволяющую выявить иммуноглобулин О (I_ц0) и третий компонент комплемента (С3) на поверхности эритроцитов. **I. Классификация.** Гемолитические анемии классифицируют по преимущественной локализации гемолиза.

А. Внутрисосудистый гемолиз может протекать с лихорадкой, ознобом, тахикардией и болью в спине. Уровень гаптоглобина сыворотки понижен, так как этот белок связывается со свободным гемоглобином. При тяжелом гемолизе свободный гемоглобин определяется в плазме и моче. Гемоглобинурия может стать причиной почечной недостаточности. Начиная с 7 сут от гемолитического криза в моче выявляется гемосидерин.

Б. Внесосудистый гемолиз — это разрушение эритроцитов в ретикуло-эндотелиальной системе, преимущественно в селезенке. При этом часто наблюдается желтуха и спленомегалия. Уровень гаптоглобина остается нормальным или слегка понижен, нередко возрастает сывороточная активность лактатдегидрогеназы, отмечается непрямая гипер-билирубинемия.

II. Аутоиммунная гемолитическая анемия обусловлена появлением анти-эритроцитарных антител. При тепловой форме анемии

антитела (агглютинины) активнее связываются с эритроцитами при 37°C, в то время как при холодовой форме активность связывания возрастает при понижении температуры. При обеих формах анемии прямая проба Кумбса, как правило, положительна.

А. Аутоиммунную гемолитическую анемию с неполными тепловыми агглютинидами вызывают аутоантитела, относящиеся к Ie0. Эта форма бывает идиопатической, лекарственной либо наблюдается при гемобластозах (лимфоме, хроническом лимфолейкозе), коллагенозах, СПИДе.

• **1. Клинические проявления:** слабость, желтуха, умеренная спленомегалия. Тяжелый гемолиз обычно сопровождается лихорадкой, болью в грудной клетке, обмороками и гемоглобинурией. **2. Лабораторные данные** характерны для внесосудистого гемолиза; прямая проба Кумбса положительна; снижен уровень гаптоглобина. В мазке периферической крови выявляются сфероциты. **3. Лечение** направлено на причину гемолиза. В некоторых случаях необходимы меры против самого гемолиза: назначение глюкокортикоидов и спленэктомия.

а. Глюкокортикоиды — средства первого ряда. Преднизон, 1,0—1,5 мг/кг/сут внутрь, назначают до стабилизации H1 и затем на протяжении 3—4 мес постепенно отменяют. Частота благоприятных результатов достигает 80%, но рецидивы возникают часто. В тяжелых случаях лечение начинают с гидрокортизона, по 100 мг в/в каждые 8 ч.

б. Спленэктомия показана при неэффективности глюкокортикоидов либо при необходимости их длительного приема в больших дозах. Спленэктомия дает положительный эффект у 60% больных, не поддающихся лечению преднизолом. Даже если после удаления селезенки не произошло нормализации H1, потребность в глюкокортикоидах обычно снижается. **в. Цитостатики.** Азатиоприн (125 мг/сут) или циклофосфамид (100 мг/сут) в сочетании преднизолом или без него эффективны в 40—50% случаев, когда другая терапия не помогает. Иногда применяют винкристин или андрогенный препарат даназол. **г. Иммуноглобулин O,** 0,5-1,0 г/кг/сут в/в в течение 5 сут, в некоторых случаях длительно оказывает благоприятное действие. **д. Гемотрансфузии** иногда необходимы при тяжелом гемолизе. Обычная процедура индивидуального подбора совместимой крови неприменима, поскольку тепловые антитела являются паннаг-агглютинидами. В такой ситуации велик риск трансфузионных реакций из-за невозможности определения аллоантител к эритроцитам (см. разд. «Трансфузионная терапия»).

Б. Аутоиммунная гемолитическая анемия в полных холодовыми агглютинидами периодически сопровождается внутри- или внесосудистым гемолизом и окклюзией сосудов микроциркуляторного русла, что проявляется цианозом ушей, носа и пальцев. Описаны следующие два основных типа болезни.

1. Болезнь холодовых агглютининов возникает при наличии идиопатического парапротеина или как следствие микоплазменной инфекции, инфекционного мононуклеоза или лимфомы. На поверхности мембраны эритроцитов находят IeM и C3 (прямая проба Кумбса обычно выявляет лишь C3).

2. Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия - редкое заболевание; оно бывает как идиопатическим, так и вызванным вирусными инфекциями (паротит, корь) или третичным сифилисом. Главное в лечении — исключить возможность переохлаждения. Поэтому при переливании крови ее следует подогревать до 37°C, чтобы избежать усиления гемолиза.

III. Гемолитическая анемия, вызванная лекарственными средствами, может иметь в основе разнообразные патогенетические механизмы. Лечение состоит в прекращении приема препарата, обусловившего гемолиз. **А. Аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия** имеет те же клинические признаки, что и аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами. В большинстве случаев причиной заболевания оказывается метилдофа. При приеме этого препарата до 20% больных имеют положительную прямую пробу Кумбса, и у 1% наблюдается гемолитическая анемия. Положительная проба Кумбса при отсутствии признаков гемолиза не является противопоказанием к метилдофе. Обычно анемия проходит через несколько недель после прекращения приема препарата. **Б. Гаптены.** Пенициллин и другие близкие по структуре антибиотики сорбируются на поверхности эритроцита. Если в крови присутствуют антитела к пенициллину, то после назначения этого препарата, особенно в высоких дозах (10—30 млн ME/сут), может возникнуть Кумбс-положительная гемолитическая анемия.

В. Иммунные комплексы. Такие лекарственные препараты, как хинин, изониазид и фенацетин, способны индуцировать образование специфических антител класса G^m (иногда Ie0): при взаимодействии препарата с антителами образуются иммунные комплексы, которые оседают на поверхности эритроцитов. Поскольку эти антитела обычно относятся к IвM, проба Кумбса будет положительной только по отношению к C3.

IV. Серповидноклеточная анемия и сходные синдромы вызваны структурной аномалией молекулы гемоглобина, в результате которой последний полимеризуется при снижении парциального давления кислорода. Это ведет к деформации эритроцитов, повышению вязкости крови и окклюзии мелких сосудов. Примерно 8% черных американцев гетерозиготны по серповидноклеточному гемоглобину (HbA8) и 2—3% — по HbC (HbAC). Серповидноклеточный синдром связан с гомозиготностью по Hb8 (Hb88) или двойной гетерозиготностью (Hb8-P-талассемия, Hb8C, Hb80). **А. Клинические проявления** разнообразны. Заболевание обычно проявляется в младенческом или детском возрасте. Наблюдается задержка роста, повышенная чувствительность к инфекциям. У носителей гена серповидноклеточной анемии (гетерозиготность по Hb8) клинические признаки заболевания отсутствуют, но повышен риск внезапной смерти во время тяжелой физической нагрузки. Серповидноклеточная анемия (гомозиготы Hb88) характеризуется широким спектром проявлений от редких незначительных до частых угрожающих жизни приступов (см. п. 1У.В.2).

Б. Лабораторные данные. При серповидноклеточной анемии Hb в пределах 50—100 г/л, при гетерозиготности по Hb8 его уровень нормальный. Из-за высокого содержания ретикулоцитов СЭО часто несколько увеличен. Нередко наблюдается непрямая гипербилирубинемия и хронический нейтрофильный лейкоцитоз (10 000—20 000 ней-трофилов в 1 мкл с возрастанием до 30 000—40 000 в 1 мкл во время болевых приступов). Количество тромбоцитов тоже может быть повышенным. При исследовании мазков периферической крови выявляется классическая картина искривленных серповидных эритроцитов; могут наблюдаться также тельца Говелла—Жолли, появление которых обусловлено функциональным аспленизмом, возникающим обычно к 10-му году жизни; присутствуют мишеневидные эритроциты, особенно у больных с генотипом Hb8C. С помощью электрофореза гемоглобина можно отличить гомозиготную серповидноклеточную анемию от гетерозиготного состояния или от других аномалий строения гемоглобина.

В. Лечение направлено на предупреждение острых и хронических осложнений заболевания. Показано, что гидроксимочевина повышает уровень фетального гемоглобина и снижает интенсивность гемолиза (V. Emyl-^o MeJ 322:1037, 1990). Этот метод находится пока в стадии клинических испытаний.

1. Меры общего характера

- а. **Не допускать дегидратации и гипоксии:** они провоцируют или усиливают приступы.
- б. **Фолиевую кислоту**, 1 мг внутрь 1 раз в сутки, назначают всем больным с хронической гемолитической анемией.
- в. Для **профилактики инфекционных осложнений** детям в возрасте от 3 месяцев до 5 лет назначают пенициллин УК по 125—250 мг внутрь ежедневно. После 3 лет проводят вакцинацию поливалентной пневмококковой вакциной. Антибиотики, назначаемые с профилактической целью, у взрослых неэффективны. В случае лихорадки необходимо срочно начинать лечение, поскольку у больных с аспленизмом повышен риск сепсиса, который вызывают инкапсулированные микроорганизмы.
- г. **Ежегодное офтальмологическое обследование** рекомендуется из-за высокой частоты пролиферативной ретинопатии и инфарктов сетчатки, особенно у больных с гемоглобином НЬ8С. Для предупреждения монокулярной слепоты с успехом используется лазерная терапия.
- д. **Трансфузионная терапия** показана в следующих ситуациях.
 - 1) Апластический криз.
 - 2) После перенесенного инсульта (*В100<163:162, 1984*). Риск повторного инсульта в течение 5 лет превышает 90%. В этот период регулярные трансфузии, поддерживающие НЬ8 ниже 50% снижают вероятность повторных инсультов.
 - 3) Повторные болевые приступы, рефракторные к обычной терапии и требующие повторных госпитализаций. Трансфузии также применяются при подготовке к полостным операциям, в лечении хронических трофических язв нижних конечностей и при остром болевом синдроме в грудной клетке. Примерно у 40% больных серповидноклеточной анемией образуются аллоантитела к антигенам эритроцитов, что создает опасность трансфузионных реакций и затрудняет подбор совместимой крови (*Н. En%1 I MeЛ. 322:1617, 1990*); поэтому трансфузионная терапия должна проводиться по строгим показаниям.

2. Лечение кризов

- а. **Болевые приступы** — самое частое проявление серповидноклеточной анемии. Боль обычно локализуется в спине, ребрах и конечностях; характер ее у каждого больного остается постоянным, поэтому изменение боли заставляет предполагать другое осложнение, например холецистит. Лихорадка у взрослых возникает редко, но со временем она может появиться. Иногда определяются легочные инфильтраты. Важно выявить провоцирующие криз факторы, например инфекцию. Показано введение жидкости внутрь или в/в. Необходима также обезболивающая терапия, обычно с использованием наркотических анальгетиков. При стихании боли можно перейти от парентерального введения анальгетиков к приему их внутрь. В периоды между кризами большинство больных не нуждаются в мощной анальгетической терапии, но иногда приходится назначать наркотические анальгетики. **Переливание крови не устраняет болевой приступ.** б. **Апластический криз**, как правило, обусловлен вирусной инфекцией, обычно парвовирусом В19. Указанием на развитие апластического криза служит резкое снижение НЬ и ретикулоцитов. Основа лечения — трансфузионная терапия. Обычно криз проходит через 10—14 сут. При подозрении на апластический криз необходимо исключить дефицит фолиевой кислоты.
- в. **Секвестрационный криз** обусловлен скоплением крови в селезенке и сопровождается внезапным развитием спленомегалии, артериальной гипотонии и шока. Лечение направлено на поддержание гемодинамики. Это осложнение обычно наблюдается при неповрежденной селезенке, например у маленьких детей и больных с генотипом НЬ8С или с НЬ8-Р-талассемией.
- г. **Острый синдром грудной клетки** проявляется болями в грудной клетке, легочными инфильтратами, лейкоцитозом и гипоксией. Это осложнение трудно отличить от пневмонии или инфаркта легкого. В первую очередь назначают кислород и антибиотики. Иногда нужна трансфузионная терапия.

3. Особые клинические ситуации

- а. **Беременность** при серповидноклеточной анемии сопровождается повышенной частотой преждевременных родов и гибели плода. Профилактические переливания крови не влияют на исход беременности, но уменьшают вероятность болевых приступов в этот период (*V. En^1. ^ Meй. 319:1447, 1988*).
- б. **Хирургические вмешательства. Решающая роль принадлежит мерам, препятствующим снижению ОЦК и гипоксии.** При серьезных операциях трансфузионная терапия, направленная на уменьшение содержания НЬ8 ниже 50%, видимо, предотвращает кризы, но единого мнения по этому вопросу нет.

4. Осложнения

- а. **Остеомиелит** (иногда множественный) при серповидноклеточной анемии встречается с повышенной частотой. Лечение основывается на результатах бактериологического исследования би-опсийного материала. Самые распространенные возбудители — стафилококки и стрептококки, однако растет частота сальмонел-лезных остеомиелитов.
- б. **Трофические язвы голени** лечат покоем и возвышенным положением пораженной конечности, а также интенсивным местным воздействием. При плохом заживлении прибегают к длительной трансфузионной терапии и пересадкам расщепленных или полнослойных лоскутов кожи.
- в. **Приапизм** может быть устранен проведением регидратационной терапии, однако иногда приходится прибегать к декомпрессионному хирургическому вмешательству. Это осложнение может привести к стойкой импотенции.
- г. **Желчнокаменная болезнь** вызывается в основном билирубино-выми камнями и встречается более чем у 50% больных. При холецистите обычно показана холецистэктомия.
- д. **Другие осложнения.** При серповидноклеточной анемии или носительстве гена этой патологии возникают дефекты почечных канальцев вследствие ишемии мозгового слоя почки. Это приводит к изостенурии (снижению концентрационной функции почек) и предрасполагает к дегидратации. Чаще встречаются кар-диомиопатия, инфаркты легких и ишемические инсульты. Возможны также асептические некрозы головок бедренных и плечевых костей, сопровождающиеся высокой летальностью. V. **Наследственные структурные аномалии белков эритроцитов** приводят к нарушениям структуры эритроцитарной мембраны, что способствует внесосудистому гемолизу. Классическим примером служит наследственный микроферритоз, который может передаваться как по ауто-сомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типам. К клиническим проявлениям относятся микроферритарная анемия, спленомегалия, желтуха и желчнокаменная болезнь. В мазках периферической крови выявляют микросферциты. **Тест на осмотическую резистентность эритроцитов** положительный, а прямая проба Кумбса отрицательная. Если лечение необходимо, то удаляют селезенку, что приводит к излечению анемии. Показана длительная терапия фолиевой кислотой. VI. **Наследственная недостаточность эритроцитарных ферментов** может сопровождаться хроническим или эпизодическим гемолизом. Среди заболеваний этой группы наиболее распространена недостаточность **глю-козо-6-фоофатдегидрогеназы (Г-6-ФД)**. Этот дефект сцеплен с полом и встречается у мужчин — выходцев из Средиземноморья, Африки (приблизительно у .10% черных американцев) и Китая. У женщин заболевание наблюдается редко. Вследствие недостаточности фермента возрастает чувствительность эритроцитов к действию окислителей. Эпизоды гемо-лиза могут быть спровоцированы инфекцией, лекарственными средствами (особенно сульфаниламидами и хинина) или употреблением бобов. При исследовании мазков периферической крови выявляются включения, называемые **тельцами Гейнца**. Диагностика основана на определении уровня фермента. В популяции стареющих эритроцитов содержание Г-6-ФД снижено, и соответственно они более подвержены разрушению. В результате, после эпизода гемолиза уровень Г-6-ФД может быть нормальным, что отражает преобладание в крови молодой популяции эритроцитов. Активность фермента следует определять через несколько недель после криза; также нужно обследовать родственников больного. Терапия

состоит в адекватной гидратации, назначаемой для профилактики поражения почек во время гемолиза, предохранении больного от контакта с провоцирующими факторами и, если необходимо, в проведении гемотрансфузий. Дефицит других ферментов, например пируват-киназы, тоже может вызывать гемолиз. Для подтверждения диагноза требуются данные семейного анамнеза и определение уровня фермента.

VII. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия - редкое приобретенное заболевание, обусловленное поражением стволовых кроветворных клеток и характеризующееся эпизодами внутрисосудистого гемолиза. Часто наблюдаемые венозные тромбозы, особенно мезентериальных, портальных и церебральных вен, требуют терапии антикоагулянтами. У 20% больных развивается апластическая анемия. Основания для диагноза — положительный тест на кислотный гемолиз (проба Хема) или положительная сахарозная проба. Другой метод диагностики — определение фактора, усиливающего разложение, т. е. белка мембраны эритроцитов, который отсутствует при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Для лечения используют андрогены (для стимуляции эритропоза) и глюкокорти-коиды (для уменьшения лизиса эритроцитов). Иногда требуется восполнение потери железа с мочой, однако препараты железа могут спровоцировать гемолиз; чтобы предупредить гемолиз, рекомендуется переливание 2 доз эритроцитарной массы до назначения препаратов железа.

VIII. Механическая гемолитическая анемия возникает у больных с протезами аортальных клапанов вследствие внутрисосудистого разрушения эритроцитов. Гемолиз обусловлен устройством протеза (механические клапаны) или его дисфункцией (околоклапанная регургитация). Биопротезы и искусственные клапаны в митральной позиции редко приводят к значительному гемолизу. Механический гемолиз наблюдается также у больных с синтетическими артериальными шунтами. При исследовании мазка

Этим группам больных после проведенного лечения железо-дефицитной 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.

Лечение железонасыщенных (сидероахрестических) анемий

Сидероахрестические (железонасыщенные) анемии — это ги-похромные анемии, при которых эритроциты содержат мало железа и гемоглобина не вследствие дефицита железа в организме, а потому, что оно не используется костным мозгом для синтеза гемоглобина. В основе развития сидероахрестических анемий лежит нарушение синтеза гема. В синтезе гема принимают участие многие ферменты и коферменты. Наиболее важную роль играет ко-фермент витамина В₆ — пиридоксальфосфат. Его дефицит вызывает развитие сидероахрестической анемии, которая бывает врожденной (наследственной) и приобретенной.

Выделяют две основные формы наследственной сидероахрестической анемии: пиридоксинзависимую и пиридоксинрезистентную. Возникновение их связывают с нарушением генов, ответственных за синтез ферментов порфиринового обмена. Эти гены находятся в X-хромосоме 23,-й пары. Болеют обычно мальчики, так как у девочек имеется вторая X-хромосома, компенсирующая дефект.

При пиридоксинзависимых сидероахрестических анемиях лечение витамином В₆ и его коферментом пиридоксальфосфатом увеличивает содержание гемоглобина, при пиридоксиннезависимых анемиях такого эффекта нет, поскольку имеется нарушение других ферментных систем, а не пиридоксальфосфата.

При наследственных пиридоксинзависимых сидероахрестических анемиях показано назначение витамина В₆ внутримышечно в дозах 5-8 мл 6% раствора в сутки. Более эффективным является лечение пиридоксальфосфатом (80-100 мг в сутки внутрь или 30-40 мг в сутки внутримышечно). Целесообразно сочетать витамин С и пантотеновую кислоту с витамином В₆ или пиридоксальфосфатом. При сидероахрестической пиридоксинрезистентной анемии рекомендуется к лечению витамином В₆ или пиридоксальфосфатом добавить анаболики или андрогены.

В целях выведения избытка железа назначают десферал в суточной дозе 500-1000 мг в течение месяца несколько раз в год.

Приобретенная сидероахрестическая анемия обусловлена чаще всего свинцовой интоксикацией, приемом некоторых лекарственных средств (изониазида, левомицетина), злоупотреблением алкоголя и может быть также вариантом миелодиспластического синдрома. Лечение заключается в прекращении приема миелотоксических препаратов и алкоголя, применении комплексонов (ЭДТА), связывающими свинец и выводящих его из организма. Лечение миелодиспластического синдрома см. в соответствующем разделе.

Лечение В¹²-дефицитной и фолиеводефицитной анемии

В¹²-дефицитная и фолиеводефицитная анемия — это анемия, обусловленная дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, что приводит к нарушению синтеза ДНК, неэффективному эри-тропозу (мегалобластному типу кроветворения).

Витамин В₁₂ имеет два кофермента — метилкобаламин и де-зоксаденосилкобаламин.

Дефицит метилкобаламина вызывает следующие изменения:

- нарушается превращение фолиевой кислоты в ее активную форму тетрагидрофолиевую кислоту, которая необходима для синтеза ДНК. При дефиците витамина В₁₂; и метилкобаламина нарушается синтез ДНК, в том числе в кроветворных клетках, главным образом в эритроблестах. В результате эри-троблесты увеличиваются, но не созревают до зрелых эритроцитов, сохраняют ядра, превращаются в мегалобласты, легко лизируются;
- нарушается рост клеток лейкоцитарного и тромбоцитарного рядов;
- нарушается образование эпителия желудочно-кишечного тракта (атрофические изменения).

Дефицит дезоксиаденозилкобаламина вызывает нарушение превращения продукта метаболизма жирных кислот — метилмало-новой кислоты — в янтарную кислоту. Метилмалоновая кислота токсична для нервных клеток, развивается фуникулярный миелоз (дистрофические процессы в заднебоковых столбах спинного мозга).

Витамин В₁₂ поступает в организм человека с мясом, печенью, молоком, сыром, яйцами. Находящийся в пище витамин В₁₂ в желудке связывается с гастромукопротеином, вырабатываемым париетальными клетками дна желудка,

образуя комплекс витамин В₁₂ + гастромукопротеин. Этот комплекс поступает в дистальный отдел тонкого кишечника, где взаимодействует со специфическими рецепторами, после чего витамин В¹² всасывается и поступает в кровь. За сутки всасывается 4-5 мкг витамина В₁₂, что составляет 80% общего его количества, поступающего с пищей. В крови витамин В₁₂ соединяется с транспортным белком транскобаламином-2, с помощью которого доставляется в ткани, костный мозг, печень. Витамин В₁₂ депонируется преимущественно в печени. При прекращении всасывания в кишечнике витамина В₁₂ его запасов в печени хватает на 3-5 лет.

Причины дефицита витамина В₁₂:

1. Нарушение синтеза гастромукопротеина:
 - аутоиммунные реакции с продукцией антител к париетальным клеткам дна желудка и к гастромукопротеину;
 - атрофический гастрит дна желудка;
 - наследственное прекращение продукции гастромукопротеина (заболевание встречается среди родственников больных, у однойичевых близнецов);
 - гастрэктомия;
 - рак желудка;
 - подавление продукции гастромукопротеина под влиянием злоупотребления алкоголем.
2. Нарушение всасывания витамина В₁₂ в тонком кишечнике:
 - тяжелый хронический энтерит, целиакия, спру, болезнь Крона, амилоидоз и другие заболевания тонкого кишечника, сопровождающиеся выраженным синдромом мальабсорбции;
 - резекция тонкого кишечника;
 - рак тонкого кишечника;
 - врожденное отсутствие рецепторов к комплексу витамин В₁₂+гастромукопротеин в тонком кишечнике (болезнь Иммерслунд).
3. Конкурентный захват витамина В₁₂:
 - инвазия широким лентецом;
 - резко выраженный дисбактериоз кишечника.
4. Многолетнее применение диеты, лишенной продуктов, богатых витамином В₁₂.
5. Снижение продукции в печени транскобаламина-2 и нарушение транспорта витамина В₁₂ в костный мозг (в редких случаях при тяжело протекающем циррозе печени).

Источником фолиевой кислоты являются главным образом свежие овощи и фрукты, в значительно меньшем количестве — мясо и молочные продукты. Она частично разрушается при кулинарной обработке пищи.

Фолиевая кислота всасывается в подвздошной кишке, ее запасов хватает на 3-5 месяцев, поэтому при снижении потребления ее с пищей или нарушении ее всасывания быстро развивается фолиеводефицитная мегалобластная анемия.

Основные причины дефицита фолиевой кислоты:

- вскармливание новорожденных козьим молоком;
- ограничение поступления с пищей продуктов, содержащих фолиевую кислоту;
- нарушение всасывания в тонком кишечнике (резекция тонкого кишечника, болезнь Крона, тяжело протекающие энтериты и другие заболевания, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции, злоупотребление алкоголем);
- прием некоторых лекарственных средств: антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат и др.); аналогов пурина и пиримидина; противосудорожных препаратов (дифенина);
- повышение потребности (хронический гемолиз эритроцитов при талассемии, серповидноклеточной анемии; миелопротравляющие синдромы; беременность; период новорожденности).

К лечению В¹²-дефицитной анемии витамином В₁₂ можно приступать 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*:

- кома при В₁₂-дефицитной анемии;
- падение уровня гемоглобина до катастрофически низких величин (50-40 г/л и ниже);
- развитие анемической энцефалопатии, сердечной недостаточности.

Во всех случаях дефицита витамина В₁₂ применение витамина В₁₂ должно приводить к быстрой и стойкой ремиссии.

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 рети-кулоцитов 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.

Лечение гипопластических (апластических) анемий

Гипопластическая (апластическая) анемия — заболевание кроветворной системы, характеризующееся депрессией кроветворения (сокращением трех кроветворных ростков в костном мозге — красного, миелоидного, мегакариоцитарного), развитием пан-цитопении и жировым перерождением костного мозга.

Этиологические формы гипопластических (апластических) анемий.

1. Идиопатическая форма (этиология анемии неизвестна).
2. Конституциональная форма (анемия Фанкони) — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, чаще встречается в возрасте после 5 лет.
3. Приобретенная гипопластическая (апластическая) анемия, вызываемая физическими и химическими агентами (бензолом, ионизирующей радиацией, цитостатическими средствами, инсектоfungицидами).
4. Приобретенная гипопластическая анемия, развивающаяся по механизму идиосинкразии после приема некоторых лекарственных препаратов (левомицетина, бутадиона, амидопирина, препаратов золота).
5. Приобретенная гипопластическая анемия, вызываемая хроническим активным гепатитом.
6. Гипопластическая анемия при беременности (после родов может исчезнуть).
7. Гипопластическая анемия, развивающаяся при других заболеваниях: милиарном туберкулезе легких, цитомегаловирусном сепсисе, зобе Хасимото, тимоме.

Лечебная программа:

1. Лечение глюкокортикоидами.
2. Лечение анаболическими препаратами.
3. Лечение андрогенами.
4. Лечение цитостатиками (иммунодепрессантами).
5. Спленэктомия.
6. Лечение антилимфоцитарным глобулином.
7. Лечение циклоспорином.
8. Пересадка костного мозга.
9. Лечение колониестимулирующими факторами.
10. Трансфузии эритроцитов.
11. Десфералотерапия.
12. Трансфузии тромбоцитов.
13. Лечение иммуноглобулином.

1. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоидная терапия наиболее эффективна, если гипопластическая анемия обусловлена аутоиммунными механизмами, появлением антител против клеток крови. Однако глюкокортикоиды применяются и при других вариантах депрессии костного мозга в связи со способностью стимулировать эритроцитарный, нейтрофильный и мегакариоцитарный ростки кроветворения. Глюкокортикоиды показаны также при парциальной краснокле-точной анемии. 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

Анаболические стероидные препараты, с одной стороны, нивелируют катаболические эффекты глюкокортикоидов, с другой — стимулируют кроветворение.

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

3. Лечение андрогенами

Андрогены обладают анаболическим эффектом и стимулируют эритропоэз. Повышение уровня гемоглобина отмечается у 50% больных, нейтрофильных лейкоцитов — у 30%, тромбоцитов — у 25% больных. 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 пролонгированного действия *сустанон-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.

Длительное применение андрогенов может осложниться холе-статическим гепатитом. При повышении уровня аминотрансфераз в крови дозу андрогенов следует уменьшить вдвое, при развитии стойкой желтухи андрогены отменяются.

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

аутоиммун-ной формой гипопластической анемии, в том числе при частичной красноклеточной аплазии. Можно провести лечение азати-оприном (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

Л. И. Дворецкий и П. А. Воробьев (1994) считают, что сплен-эктомия показана при отсутствии эффекта от глюкокортикоидов всем больным, если они не имеют септических осложнений, а также при подростковой форме частичной красноклеточной аплазии. В день операции необходимо увеличить дозу преднизоло-на в 2-3 раза по сравнению с исходной. Для профилактики кровотечения вводится концентрат тромбоцитов (3-4 дозы от одного донора).

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

Противопоказания к спленэктомии (О. К. Гаврилов и соавт 1987):

- быстрый (в течение первых 3-6 мес болезни) и стойкий положительный эффект на другие методы лечения;

выраженный геморрагический синдром;

гипокоагуляция, не обусловленная тромбоцитопенией (фибриногенопения, высокая активность фибринолиза и др.);

значительные изменения функциональных проб печени;

высокий относительный лимфоцитоз (в периферической крови 80% и более, в костном мозге 50% и более), стойко удерживающийся несколько месяцев;

пожилой возраст больного.

6. Лечение антилимфоцитарным глобулином

Лечение антилимфоцитарным глобулином рекомендуется при отсутствии эффекта от спленэктомии и других методов лечения. Препарат подавляет образование антител против клеток крови. Вводится внутривенно капельно по 120-160 мг антилимфоцитар-ного глобулина 1 раз в день в течение 10-15 дней. Сразу после 1-го введения препарата отмечается снижение числа лейкоцитов с тенденцией к нормализации их содержания к концу лечения.

Аналогично изменяются показатели гемоглобина и эритроцитов. Число нейтрофилов возрастает сразу после 1-го введения препарата почти в 2 раза. Количество лимфоцитов и тромбоцитов снижается и остается низким к концу лечения.

Лечение антилимфоцитарным глобулином может осложняться развитием инфекционно-воспалительных процессов, геморрагического синдрома (вследствие нарастания тромбоцитопении, коагу-лопатии), повышением температуры тела, кожным зудом, урти-карной сыпью. При развитии геморрагического синдрома показано лечение свежесамороженной плазмой, ингибиторами фибринолиза, переливание концентрата тромбоцитов.

По данным К. М. Абдулкадырова и соавт. (1995) 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 гемо-компонентной терапии. Иммуносупрессивная терапия с помощью антилимфоцитарного глобулина, умеренных доз глюкокортикоидов и андрогенов является методом выбора у больных апластической анемией, не имеющих H1-A-идентичного донора, и которым, следовательно, не может быть произведена пересадка костного мозга.

7. Лечение циклоспорином

Циклоспорин А (сандиммун) — препарат, являющийся метаболитом грибка *ToIporoblum m/lalum*. Обладает иммунодепресс-сантиным эффектом, селективно ингибирует транскрипцию гена интерлейкина-2 в Т-лимфоцитах, подавляет продукцию у-интерфе-рона и а-фактора некроза опухоли. Является эффективным средством лечения апластической анемии, гематологическая ремиссия достигается у 40-50% больных (СЯисктап 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 циклоспориана 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. Производится пересадка подобранного и совместимого по Ш-А-системе костного мозга. Наиболее благоприятны трансплантации от однойцевых близнецов. Перед трансплантацией производится предварительная имму-нодепрессия цитостатиками и облучением. Для профилактики отторжения используют *циклофосфан* в дозе 50 мг/кг в день в течение 3 дней, *антилимфоцитарный глобулин*. В последнее время для профилактики реакции отторжения применяется *ишунглобулин*, вводимый внутривенно по 500 мг/кг еженедельно в течение 3 месяцев, а затем 500 мг/кг каждые 3 недели в течение 9 месяцев. Ремиссии после миелотрансплантации отмечены у 80-90% больных с тяжелой апластической анемией. Наилучшие результаты получены у лиц не старше 30 лет. Трансплантацию следует применять не позднее 3 месяцев с момента установления диагноза тяжелой аплазии.

9. Лечение колониестимулирующими факторами

Колониестимулирующие факторы (КСФ) или миелоидные факторы роста — это гл и ко протеиды, стимулирующие пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественниц гемопоэза различных типов (табл. 35).

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

Табл. 35. Колониестимулирующие факторы

Факторы	Клетки-мишени

Гранулоцитарный КСФ	Нейтрофилы (моноциты)
Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ	Нейтрофилы, моноциты, эозинофилы (мегакарициты, эритроциты)
Моноцитарный КСФ	Моноциты (нейтрофилы)
Интерлейкин-3	Нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, мегакарициты, тучные клетки, эритроциты

Примечание: в скобках указаны клетки, число которых под влиянием КСФ увеличивается незначительно

Препараты гранулоцитарного КСФ *филграстим*, *ленограстим*, *нартограстим* преимущественно стимулируют образование ней-трофилов (НоИше^пеаД, Соа, 1991); препараты гранулоцитарно-макрофагального КСФ *могграмостим*, *сарграмостим*, *лейкомакс* стимулируют продукцию эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов (Сгап1, Нее1, 1992). Основным показанием к назначению КСФ является нейтропения различной природы, в том числе при апластической анемии, повышающая риск развития угрожающих жизни инфекций.

КСФ применяются в дополнение к другим методам терапии, их предлагают сочетать с интерлейкинами. Применяются реком-бинантные препараты КСФ внутривенно в дозе 5 мкг/кг/сут в течение 14 дней. В рекомендуемых дозах переносимость препарата хорошая. Основные побочные эффекты: боли в костях, кожные высыпания, миалгии, лихорадка.

В Республиканском центре детской гематологии г. Минска имеется опыт успешного лечения апластической анемии комбинацией различных иммунодепрессантных препаратов и КСФ (М. П. Павлова, А. В. Алексейчик, 1996):

- КСФ N Ей РОС ЕМ — 5 мкг/кг/сут подкожно 1 раз в день в течение 28 дней;
- циклоспорин А (сандимун) — 5 мкг/кг/сут внутрь в 2 приема через каждые 12 ч в течение 28 дней;
- антилимфоцитарный глобулин — 0.75 мл/кг/сут внутривенно капельно в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 8 ч ежедневно на протяжении 8 дней;
- метилпреднизолон — 1-4 дни в дозе 20 мг/кг/сут внутрь; 5-8 дни в дозе 10 мг/кг/сут внутрь; 9-10 дни в дозе 5 мг/кг/сут трехкратно в течение суток в виде короткой инфузии; 12-15 дни в дозе 2.5 мг/кг/сут в виде короткой инфузии; 16-19 дни в дозе 1 мг/кг/сут в виде короткой инфузии.

10. Трансфузии эритроцитов

Показаниями к трансфузии эритроцитов являются *выраженная анемия*, *признаки гипоксии мозга*, *гемодинамические нарушения*. Частые переливания эритроцитов создают опасность развития гипер-сидероза, изосенсибилизации и депрессивного влияния на эритро-цитопоз. В связи с этим гемотрансфузии строго лимитируются уровнем гемоглобина (О. К. Гаврилов и соавт., 1987). Его повышение до 80-90 г/л является достаточным для устранения гипоксии тканей. Если 250-450 мл эритроцитарной массы, перелитые в течение недели, поддерживают содержание гемоглобина на уровне 90-100 г/л, то более частые гемотрансфузии не нужны. Для профилактики гемотрансфузионных осложнений переливают только отмытые эритроциты. Трансфузии эритроцитов должны производиться с использованием лейкоцитарных фильтров для предупреждения сенсибилизации к антигенам системы H1-A.

11. Десфералотерапия

О. К. Гаврилов и соавт. (1987) установили, что при гипопла-стической (апластической) анемии имеется значительное накопление железа в клетках гемопоэза, особенно эритропоэза. Это обусловлено депрессией гемопоэза, снижением утилизации железа, недостаточным образованием протопорфирина IX. Избыток железа может нарушать функцию клеток гемопоэза вплоть до их гибели. В связи с этим предложено включать в комплексную терапию гипопластической (апластической) анемии препарат *десферриокса-лин (десферал)*, избирательно связывающий и выводящий из организма человека трехвалентное железо. Препарат быстро выводится через почки в виде ферроксамина, придавая моче красноватый оттенок. Десферал выпускается во флаконах по 500 мг сухого вещества, которое перед употреблением разводят 5 мл дистиллиро-ванной воды и вводят внутримышечно или внутривенно 2 раза в день в течение не менее 2-3 недель. После перерыва на 3-4 недели целесообразно провести еще 2-4 таких курса. Препарат можно применять без перерыва 2-3 месяца. У 50% больных после лечения десфералом показатели гемопоэза улучшаются. Противопоказанием к применению десферала является геморрагический синдром.

12. 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 свежесамороженной плазмы. Применяют также гемостатические средства (дицинон, аминокaproновую кислоту).

13. 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.

Лечение парциальной красноклеточной аплазии кроветворения

Парциальная красноклеточная аплазия кроветворения (ПККА) — аутоиммунное заболевание с избирательной аутоагрессией по отношению к одному эритроидному ростку костного мозга.

Заболевание характеризуется тяжелым анемическим синдромом. Анализ периферической крови выявляет значительную нормохромную анемию с низким числом ретикулоцитов, нормальным количеством лейкоцитов и тромбоцитов. В стерильном пунктате

— значительная редукция эритроидного ростка, в трепанобиоптате

— гипоплазия костного мозга с сохранностью (полной или частичной) мегакариоцитов и миелокариоцитов.

Лечение ПККА разработано недостаточно. На первом этапе применяется *преднизолон*. Затем при отсутствии эффекта — *спленэктомия* и иммунодепрессанты или антилимфоцитарный глобулин. Дозы названных препаратов такие же, как при лечении гипопластической (апластической) анемии. Симптоматическая терапия включает трансфузию отмытых эритроцитов. Лечение гемолитических анемий

Гемолитические анемии — группа наследственных и приобретенных заболеваний, характеризующихся повышенным внутриклеточным или внутрисосудистым разрушением эритроцитов.

Лечение наследственных гемолитических анемий

В главе излагается лечение наиболее распространенных видов наследственных гемолитических анемий.

1. Лечение микросфероцитарной гемолитической анемии

Микросфероцитарная гемолитическая анемия (болезнь Мин-ковского-Шоффара) — наследственное заболевание, обусловленное дефектом белков мембраны эритроцитов, приобретающих сферическую форму с последующим их разрушением макрофагами селезенки.

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 ги-перспленизма;
 - абсолютные показания, но при меньшей степени их выраженности.

При легких клинических проявлениях заболевания, полной его компенсации, отсутствии желтухи, незначительном увеличении селезенки от спленэктомии можно воздержаться.

При наличии камней в желчном пузыре одновременно удаляются селезенка и желчный пузырь.

Переливание эритроцитарной массы производится только по жизненным показаниям — при крайне тяжелой степени анемии, в период тяжелых гемолитических кризов, а также при выраженной анемии и отказе от спленэктомии.

2. Лечение серповидноклеточной анемии

Серповидноклеточная анемия — заболевание, связанное с наследственным нарушением синтеза гемоглобина (появлением гемоглобина 8 с пониженной растворимостью — НЬ5), характеризующееся серповидной формой эритроцитов и их аутогемолизом.

Образование серповидных эритроцитов повышает вязкость крови и замедляет кровоток в микроциркуляторном русле, что способствует гипоксии органов и тканей. Серповидные эритроциты подвержены аутогемолизу в связи с нарушением в них процессов гликолиза, снижением АТФ. Серповидность эритроцитов появляется при понижении РдО; до 60 мм рт. ст. и ниже.

Лечебные мероприятия:

1. Предупреждение дегидратации и гипоксии, т. к. они провоцируют обострение заболевания.
2. Профилактика инфекционных осложнений производится детям в возрасте от 3 месяцев до 5 лет назначением пероральных форм пенициллина по 125-250 мг ежедневно. После 3-х лет проводится вакцинация поливалентной пневмококковой вакциной. У взрослых профилактическое применение антибиотиков неэффективно.
3. Переливание отмытых или размороженных эритроцитов является основным методом лечения.

Показания к переливанию эритроцитов:

- резкое снижение гемоглобина и ретикулоцитов;
- перенесенный инсульт; риск повторного инсульта в течение 5 лет превышает 90%. В этот период регулярные трансфузии, уменьшая содержание в эритроцитах НЬ5, снижают вероятность развития повторных инсультов;
- повторные болевые приступы (боли в спине, ребрах, конечностях), рефракторные к обычной терапии анальгетиками;
- подготовка к полостным операциям;

- трофические язвы голени (компонент комплексной терапии).

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

3. Лечение талассемий

Талассемии — гетерогенная группа гемоглобинопатий с наследственным нарушением синтеза одной из цепей

глобина.

При нарушении синтеза р-цепи глобина развивается р-талассемия; при нарушении синтеза а-цепи — а-талассемия. Описаны также у-, δ-, рδ-талассемии с нарушением синтеза соответствующих цепей глобина. Наиболее распространена р-талассемия.

3.1. Лечение гомозиготной р-талассемии

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*.

3.2. Лечение гетерозиготной р-талассемии

В большинстве случаев больные чувствуют себя удовлетворительно и не нуждаются в лечении. При снижении уровня гемоглобина в связи с инфекционными заболеваниями применяется *фо-лиевая 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.

Лечение приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии — это анемии, обусловленные образованием антител к собственным антигенам эритроцитов, что ведет к их разрушению.

Известны следующие виды антител к эритроцитам при аутоиммунной гемолитической анемии: неполные тепловые агглютинины, тепловые гемолизины, холодовые агглютинины, двухфазные холодовые гемолизины, эритроопсонины. Тепловые антитела активно связываются с эритроцитами при 37 °С, а холодовые — при понижении температуры. Аутоиммунные приобретенные гемолитические анемии могут быть *идиопатическими* (возникающими без известной причины) и *симптоматическими* (развивающимися на фоне других заболеваний, чаще всего аутоиммунных — СКВ, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного тиреоидита, а также при лимфоме, хроническом лимфолейкозе, СПИД и др.). По клиническому течению различают также *острые* и *хронические* аутоиммунные гемолитические анемии.

Необходимо провести тщательную дифференциальную диагностику приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии и наследственной микросфероцитарной анемии и только потом приступить к лечению.

При аутоиммунных гемолитических анемиях применяются следующие виды лечения.

1. Глюкокортикоидная терапия

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

При острых формах аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами 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 агглютининами 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.

При аутоиммунной гемолитической анемии с полными холодовыми агглютининами эффективность глюкокортикоидной терапии ниже, чем при форме с тепловыми антителами, однако при выраженном обострении заболевания и гемолитическом кризе требуются значительно меньшие дозы преднизолона — около 25 мг/сут.

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.

Согласно Л. И. Идельсону (1985), спленэктомию можно рекомендовать при аутоиммунной гемолитической анемии больным, вынужденным более 4-5 месяцев постоянно принимать преднизолон или имевшим частые рецидивы в течение года, когда перерывы в лечении преднизолоном не превышают 2 месяца.

Спленэктомия дает положительные результаты у 60% больных

У больных гемолитической анемией, обусловленной гемолизинами, Спленэктомия не предотвращает гемолитические кризы, но они наблюдаются реже, чем до спленэктомии, и легче купируются глюкокортикоидами.

3. Лечение цитостатиками и иммуноглобулином

Цитостатическая терапия блокирует образование антител к эритроцитам и назначается при отсутствии эффекта от глюкокортикоидов и спленэктомии. Рекомендуются *озатиоприн* (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 большой 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* 0.5-1 г/кг/сут внутривенно в течение 5 суток

(ОаНагп, 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 головного мозга и миокарда. Переливаются отмые эритроциты, подобранные с помощью непрямой пробы Кумбса. Переливание эритроцитарной массы без индивидуального подбора опасно. При невозможности произвести срочный подбор эритроцитов по пробе Кумбса следует поставить желатиновую пробу, в которой используются эритроциты донора и сыворотка больного (1 каплю эритроцитов донора, 2 капли сыворотки больного, 4 капли 10%-го раствора желатина помещают в пробирку и инкубируют 30 мин при 48 °С; после этого добавляют 5 мл изотонического раствора натрия хлорида; агглютинацию эритроцитов оценивают визуально непосредственно или под микроскопом). При выявлении агглютинации эритроциты переливать нельзя.

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. С помощью плазмафереза производится удаление аутоантител к эритроцитам. При аутоиммунной гемолитической анемии с полными холодовыми агглютинидами во время плазмафереза необходимо постоянно подогревать извлеченную кровь, чтобы можно было вернуть эритроциты без агглютинации.

6. Лечение гемолитико-уремического синдрома

Аутоиммунная гемолитическая анемия может осложниться тяжелым поражением почек — гемолитико-уремическим синдромом. Лечение этого синдрома включает применение преднизолона, свежзамороженной плазмы, плазмафереза, гемодиализа, трансфузии отмытых эритроцитов. Прогноз при развитии гемолитико-уремического синдрома неблагоприятный.