

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»**

**Кафедра внутренних болезней №1  
с курсами эндокринологии и гематологии**

**Авторы:**

Е.Г. Малаева – заведующий кафедрой, кандидат медицинских наук, доцент;  
С. А. Ходулева – доцент кафедры, кандидат медицинских наук;  
Е. В. – доцент кафедры, кандидат медицинских наук;  
А. Н. Цырульникова – старший преподаватель кафедры;  
З. В. Грекова – старший преподаватель кафедры;  
Т. В. Алейникова – старший преподаватель кафедры;  
О. А. Ярмоленко – старший преподаватель кафедры;  
О. Б. Ходунов – ассистент кафедры;  
И. Л. Мамченко – ассистент кафедры;  
Е. М. Жандарова – ассистент кафедры;  
Т. А. Курман – ассистент кафедры.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**для проведения практического занятия  
со студентами 4 курса медико-диагностического факультета и ФИС  
по дисциплине «Внутренние болезни» (гематология)  
Тема: «Анемии»**

Время: 6 часов

Утверждено на заседании кафедры 28.06.2023  
(протокол № 12 от 28.06.23)

**Введение.** Анемия - снижение концентрации гемоглобина (Hb) и гематокрита (Hct) в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа эритроцитов (Er). По данным ВОЗ (2017 г) анемия имеется у 2 млрд жителей планеты. При этом железодефицитная анемия остается самой частой среди всех анемий. Часто анемии являются вторичными и обычно представляют собой проявление основного заболевания, например, анемия хронического заболевания (АХЗ) при инфекционных воспалительных и опухолевых заболеваниях. Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, делает проблему их диагностики междисциплинарной, что требует от врачей различных специальностей квалифицированного умения и навыков познания причины анемии. Особое внимание следует обратить на диагностику и лечение ЖДА и АХЗ, не только потому, что они являются наиболее распространенными среди всех анемий, но и потому, что являются терапевтической проблемой.

**Цель занятия:** изучить патогенетические варианты анемий, их клинические проявления, лабораторные признаки, критерии диагноза, принципы терапии и профилактики.

**Задачи занятия.**

**Студент должен знать:**

1. Общую характеристику анемий: распространенность в различных возрастных группах, степени тяжести, патогенетическая и морфологическая классификация, основные клинические синдромы.
2. Принципы диагностики и терапии железодефицитной анемии (ЖДА) у детей и у взрослых.
3. Причины, механизмы патогенеза, клинико-лабораторную диагностику и принципы терапии анемии хронического заболевания (АХЗ).
4. Клинические проявления, лабораторную диагностику и принципы терапии мегалобластных анемий.
5. Классификацию, общую клинико-лабораторную характеристику и принципы лечения гемолитических анемий.
6. Принципы диагностики и терапии апластических анемий.

**Студент должен уметь:**

1. Поставить диагноз анемии, определить степень тяжести и морфологический характер.
2. Составить программу обследования пациента для уточнения патогенетического варианта анемии.
3. Выявить причину развития анемии у конкретного пациента.
4. Составить план лечения в зависимости от патогенетического варианта анемии.

### **Требования к исходному уровню знаний и контрольные вопросы из смежных дисциплин.**

- Из курса фармакологии – фармакокинетику II-х и III-х валентных препаратов железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, глюкокортикостероидов, комплексонов, цитостатиков.
- Из курса пропедевтики внутренних болезней – симптомы и методы обследования при заболеваниях системы крови.
- Из курса нормальной физиологии - роль витамина В<sub>12</sub>, железа и фолиевой кислоты в организме, современную схему гемопоэза и факторы, регулирующие его, нормальные показатели периферической крови и костного мозга (по данным миелограммы) в различных возрастных группах, строение и функции гемоглобина, виды гемоглобинов, строение и функции селезенки.
- Из курса патологической физиологии – патофизиологию красной крови.

## Основные учебные вопросы:

1. Общая характеристика анемий: распространенность в различных возрастных группах, степени тяжести, патогенетическая и морфологическая классификация, основные клинические синдромы (анемический, сидеропенический, синдром гемолиза, синдром неэффективного эритропоэза), принципы диагностики.
2. Железодефицитная анемия (ЖДА): эпидемиология, основные этиологические факторы, стадии развития и клинические синдромы, лабораторная диагностика, принципы терапии и лабораторный контроль ее эффективности, профилактика. Особенности железодефицитных состояний у детей.
3. Анемия хронического заболевания (АХЗ): определение, причины, механизмы патогенеза, клиничко-лабораторная диагностика и принципы терапии.
4. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии): этиология, патогенез В<sub>12</sub>- и фолиеводефицитной анемий, клинические проявления, лабораторная диагностика, лечение и лабораторный контроль эффективности патогенетической терапии.
5. Гемолитические анемии: определение, распространенность, классификация, виды гемолиза (внутрисосудистый, внутриклеточный, смешанный) и их основные клиничко-лабораторные признаки. Методы лабораторной диагностики и принципы терапии наследственного сфероцитоза, талассемии, ферменопатий и аутоиммунной гемолитической анемии.
6. Апластические анемии (АА): эпидемиология, патогенетические механизмы развития, классификация, симптоматология, характерные изменения общего анализа крови, картина костного мозга, диагностические критерии и основные направления терапии.

### Контрольные вопросы к теме занятия:

1. Определение анемии.
2. Патогенетическая классификация анемий.
3. Степени тяжести анемии, морфологическая классификация.
4. Клиническая симптоматика анемического синдрома.
5. Клинические проявления сидеропенического синдрома.
6. Клиничко-лабораторная характеристика синдрома гемолиза, синдрома неэффективного эритропоэза.
7. Факторы риска развития железодефицитных состояний.
8. Стадии развития ЖДА.
9. Основные диагностические критерии ЖДА.
10. Принципы терапии ЖДА. Показания к трансфузии эритроцитарной массы.
11. Контроль эффективности ферротерапии. Показания к назначению парентеральных препаратов железа.
12. Определение и патогенетические механизмы формирования АХЗ.
13. Клиничко-лабораторная диагностика АХЗ.
14. Принципы терапии АХЗ.
15. Причины развития мегалобластных анемий.
16. Клиничко-лабораторная диагностика В<sub>12</sub> и фолиеводефицитной анемий.
17. Принципы терапии мегалобластных анемий.
18. Классификация гемолитических анемий.
19. Клинические и лабораторные признаки гемолиза.
20. Лабораторная диагностика наследственного сфероцитоза, талассемии, дефицита глюкозо-фосфатдегидрогеназы, аутоиммунной гемолитической анемии.
21. Общие принципы терапии гемолитических анемий.
22. Определение апластической анемии, эпидемиология, классификация.
23. Клинические синдромы АА.

24. Картина крови и костного мозга (миелограмма, трепанобиопсия) при АА.  
 25. Принципы терапии АА.

**Задания для самостоятельной работы студентов**

**Задание 1.** Осмотреть пациента с анемией, провести анализ истории болезни, амбулаторной карты. Для этого:

- тщательно собрать анамнез заболевания, обратить внимание на связь заболевания с предшествующими, характер жалоб в дебюте заболевания;
- выделить клинические проявления анемии, наличие специфических синдромов (синдром гемолиза, сидеропенический синдром и др.);
- по имеющимся данным лабораторных исследований определить характер анемии;
- составить план обследования пациента для уточнения патогенетического варианта анемии;
- определить лечебную тактику.

**Задание 2.** Провести анализ истории болезни стационарного пациента. Для этого:

- проанализировать правильность предварительного и окончательного клинического диагноза;
- оценить объем и адекватность предложенного обследования и внести свои коррективы.

**Задание 3.** Составить алгоритм распознавания заболевания по предложенной схеме:

Этапы диагностики	Признаки болезни, теоретически возможные при данном заболевании	Признаки болезни, выявленные у данного пациента
Жалобы Анамнез жизни Объективный осмотр Лабораторные исследования Инструментальные исследования		

**Задание 4.** Составить алгоритм диагностики анемий с учетом их морфологической характеристики: гипохромная микроцитарная анемия; нормохромная нормоцитарная анемия; гиперхромная макроцитарная анемия.

**Задание 5.** Работа с учебными пособиями по данной теме – методическими рекомендациями, набором учебных таблиц и схем, иллюстрирующих тему.

**Задание 6.** Решение ситуационных задач по теме.

**Практические навыки:**

- методика проведения физикального осмотра пациента;
- клиническая интерпретация показателей общего анализа крови;
- техника проведения костномозговой пункции, трепанобиопсии;
- интерпретация миелограммы;
- оценка показателей осмотической резистентности эритроцитов;
- оценка электрофореза гемоглобинов;
- определение группы крови и резус-фактора;
- проведение проб на совместимость при гемотрансфузионной терапии.

**Задания для самостоятельной работы и темы УИРС:**

1. Гемопоз: классы гемопозитических клеток, их характеристика и функции, регуляция гемопоза.

2. Обмен железа в организме. Роль гепсидина в формировании железодефицитных состояний.
3. Наследственный сфероцитоз.
4. Талассемии.
5. Наследственные ферментопатии.
6. Серповидно-клеточная анемия.
7. Сидероахрестические анемии.
8. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
9. Апластическая анемия Фанкони: особенности этиопатогенеза, клиническая и лабораторная диагностика, подходы к лечению.
10. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: общие подходы, виды, подбор доноров, лабораторный контроль.

#### **Учебный материал.**

1. **Общая характеристика анемий.** Анемия – клинико-гематологический синдром, характеризующийся состоянием гипоксии, снижением гематокрита (Hct) и концентрации гемоглобина (Hb) в единице объема крови ниже референтных значений, установленных ВОЗ (2001):

#### ***Женщины детородного возраста:***

Hb < 120 г/л

Hct < 36%

#### ***Мужчины и женщины не детородного возраста:***

Hb < 130 г/л

Hct < 39%

#### ***Дети:***

6 мес - 6 лет — Hb < 110 г/л

старше 6 лет — Hb < 120 г/л.

#### ***Беременные женщины (ВОЗ, 2017):***

I и III триместры - Hb < 110 г/л; Hct < 33%

II триместр - Hb < 105 г/л

Количество эритроцитов в периферической крови при анемиях уменьшается не всегда, иногда даже увеличивается (например, эритроцитоз при малой форме талассемии; нормальное или повышенное содержание эритроцитов при ЖДА). Поэтому основным критерием анемии и степени ее тяжести является показатель Hb, по значениям которого различают анемию легкой степени (Hb не ниже 90 г/л), средней степени тяжести (Hb 90 – 70 г/л) и тяжелую (Hb ниже 70 г/л).

#### **Патогенетическая классификация анемий.**

1. Железодефицитная анемия (ЖДА).
2. Анемия хронического заболевания (вторичные анемии смешанного генеза: при инфекции, воспалении, опухоли, при заболеваниях почек, хронической сердечной недостаточности, при эндокринопатиях).
3. Мегалобластные анемии (обусловлены нарушением синтеза ДНК и РНК).
4. Гемолитические анемии (обусловлены повышенным разрушением эритроцитов).
5. Апластические анемии (обусловленные костномозговой недостаточностью).
6. Сидероахрестические анемии (связанные с нарушением синтеза гема).
7. Острая постгеморрагическая анемия.

#### **Клинические проявления анемии:**

1. **Анемический синдром:** бледность кожных покровов и видимых слизистых, снижение аппетита, утомляемость, снижение работоспособности, одышка, сердечно-сосудистые нарушения (головокружение, шум в ушах, приглушенность тонов, систолический шум при аускультации сердца).

2. *Дополнительные клинические проявления, характерные конкретному варианту анемии:* сидеропенический синдром, синдром гемолиза (желтушность, спленомегалия, появление мочи темного цвета), синдром перегрузки железом и др.
3. *Признаки декомпенсации имеющихся сопутствующих заболеваний на фоне развития анемии:* обострение ИБС, усугубление сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии и др.
4. *Симптомы заболевания, лежащего в основе анемии:* азотемия при ХПН, сепсис при инфекционном эндокардите, гиперпластический синдром при гемобластозах.

**Этапы диагностического поиска при наличии анемии:**

- I. Определение морфологического характера анемии (таблицы 1, 2).
- II. Синдромная диагностика: определение патогенетического варианта анемии.
- III. Нозологическая диагностика: выявление заболевания или патологического процесса, лежащего в основе данной анемии.

**Лабораторные исследования, необходимые для определения патогенетического варианта анемии:**

- **Гематологические:** Hb, Eг, гематокрит (Htc), средний объем Eг (MCV), среднее содержание Hb в эритроците (MCH), ретикулоциты (Rct), лейкоциты (Le) + формула, тромбоциты (Tr), СОЭ, просмотр мазков крови для определения аномальных форм клеток, определение групп крови и резус-фактора
- **Сыворотка и плазма:** содержание сывороточного ферритина, концентрация железа, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), процент насыщения трансферрина железом (НТФ), трансферрин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, общий билирубин и его фракции, белки, мочевины, креатинин, С-реактивный белок (СРБ).
- **Анализ мочи:** цвет, рН, прозрачность, удельный вес, белок, уробилин, эритроциты, микроскопическое исследование осадка.
- **Стул:** цвет, консистенция, оккультные кровотечения.

**Основные показатели красной крови в норме**

- Hb – 130-160 г/л(муж)
- Hb – 120 - 145 г/л(жен)
- Гематокрит (Ht) – 40-48% (муж)
- Ht – 36-42% (жен)
- Eг – 4,0 – 5,1 x 10<sup>12</sup>/л (муж)
- Eг – 3,7 – 4,7 x 10<sup>12</sup>/л (жен)
- Rct – 1-2%

**Другие лабораторные показатели**

$MCV = Htc (\%) \times 10 / Eг (\text{млн.кл./мм}^3)$  80–98мкм<sup>3</sup>, фемтолитров (fl)

- $MCH = Hb (\text{г/л}) / Eг (\text{млн./мкл}) (\text{ЦП} \times 33,3)$  27–33 пикограмм (пг)
- Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW) = 11,5 – 14,5%
- Сывороточный ферритин = м-20 – 250нг/мл; ж-10-120нг/мл (последние рекомендации – для всех пациентов – 30 – 300нг/мл;
- ОЖСС = 30 – 72 (53; 62; 85) мкмоль/л (250-435мк100мл)
- Коэффициент насыщения трансферрина железом = (Сывороточное железо/ОЖСС) x 100%; ж-15 – 50%; м-20-50%
- Сывороточное железо (СЖ): м-14,9–26 мкмоль/л ж-10,7–21,5 мкмоль/л

**Таблица 1. –Морфологическая классификация анемий**

<i>Микроцитарные гипохромные анемии</i> MCV менее 80fl MCH менее 27pg	<i>Нормоцитарные нормохромные анемии</i> MCV 80-98fl MCH 27-33pg	<i>Макроцитарные гиперхромные анемии</i> MCV более 98fl MCH более 33pg
ЖДА Анемия хронического заболевания Талассемия Сидероахрестическая анемия	Анемия хронического заболевания Острая постгеморрагическая анемия Гемолитическая анемия Апластическая анемия	Мегалобластные анемии Апластическая анемии (наследственные формы) Гемолитические анемии, сопровождающиеся хроническим гемолизом МДС

**Таблица 2. Классификация анемий по количеству ретикулоцитов**

<b>Гиперрегенераторные анемии</b> (количество ретикулоцитов выше референтных значений)	<b>Регенераторные анемии</b> (количество ретикулоцитов в пределах референтных значений)	<b>Гипо-, арегенераторные анемии</b> (количество ретикулоцитов ниже референтных значений)
Острая постгеморрагическая анемия Гемолитические анемии	ЖДА Анемия хронического заболевания	Апластическая анемия Мегалобластные анемии Наследственная дизэритропоэтическая анемия Сидеробластные анемии МДС

**2. Железодефицитная анемия (ЖДА)** - полиэтиологическое состояние, в генезе которого лежит дефицит железа (Fe) в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь, характеризующееся прогрессирующим микроцитозом и гипохромией эритроцитов.

**Причины развития ЖДА**

<p><b>1. Хронические кровопотери</b></p> <p><b>Желудочно-кишечные кровотечения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-гастроэзофагальный рефлюкс</li> <li>- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки</li> <li>- терминальный илеит</li> <li>- неспецифический язвенный колит</li> <li>- дивертикулы и полипы толстой кишки</li> <li>- кровоточащий геморрой</li> <li>- прием аспирина, индометацина, антикоагулянтов</li> </ul>	<p><b>Другие причины:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пароксизмальная ночная гемоглобинурия</li> <li>- гемосидероз легкого</li> <li>- геморрагические диатезы</li> </ul> <p><b>2. Повышенная потребность в железе:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- беременность и период лактации</li> <li>- младенчество</li> <li>- подростковый возраст (ювенильный хлороз)</li> </ul> <p><b>3. Недостаточное поступление железа:</b></p>
---	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>- нематодоз</li> </ul> <p><b>Маточные кровотечения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- меноррагии</li> <li>- эндометриоз</li> <li>- опухоли</li> <li>- фибромиоматоз</li> <li>- дисфункция яичников</li> <li>- внутриматочные контрацептивы</li> </ul> <p><b>Опухоли:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-рак прямой и толстой кишки</li> <li>- рак пищевода, желудка, тонкой кишки</li> <li>- гипернефрома</li> <li>- рак мочевого пузыря</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- гастродуоденит</li> <li>- гастрэктомия</li> <li>- алиментарная недостаточность железа, вегетарианство, голодание</li> <li>- инфекционное поражение кишечника</li> </ul> <p><b>4. Нарушение транспорта железа</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- при недостаточном количестве или низкой функциональной активности трансферрина</li> </ul> <p><b>5. Врожденные железodefицитные состояния:</b> ферропортиновая болезнь, дефицит DMT, IRIDA и др.</p>
--	--

### Классификация ЖДА

#### Типы

Постгеморрагическая  
Алиментарная  
ЖДА при повышенной потребности в Fe  
ЖДА при резорбционной недостаточности  
ЖДА при нарушении транспорта Fe

#### Степени тяжести

Легкая  
Hb – 120-90г/л  
Средняя  
Hb – 90-70г/л  
Тяжелая  
Hb – менее 70г/л

#### Клинико-лабораторные диагностические критерии ЖДА

- **Анемический синдром**
- **Сидеропенический синдром:** дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость кожи, ломкость и слоистость ногтей, койлонихии, выпадение волос), ангулярный хейлит, стоматит, извращение вкуса и обоняния, мышечные боли и мышечная гипотония (дизурия и недержание мочи при кашле, смехе).
- **Периферическая кровь:** анемия гипохромная (МСН), микроцитарная (снижение MCV), в мазке – анизоцитоз Eг, гипохромный овалоцитоз, наличие мишеневидных клеток (при тяжелой ЖДА).
- **Показатели обмена железа:** снижение содержания сывороточного ферритина, снижение уровня СЖ, повышение ОЖСС, снижение процента насыщения железом трансферрина, повышение уровня трансферрина, повышение растворимых рецепторов к трансферрину и повышение свободного эритроцитарного порфирина – очень специфично для диагностики ЖДА.

#### Алгоритм диагностического поиска при ЖДА

1. Определение морфологического характера анемии: микроцитарная, гипохромная норморегенераторная.
2. Исключение редких, нежелезодефицитных причин гипохромии (АХЗ, талассемия, сидероахрестическая анемия (таблица 3)).
3. Определение причины дефицита железа (анамнез, исследование кала на скрытую кровь, колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия с определением *Helicobacter Pylori*, капсулярная эндоскопия, исследование на целиакию, анализ мочи по Нечипоренко и др.).

Следует помнить, что ЖДА не самостоятельное заболевание, и при формулировке диагноза необходимо обязательно указывать этиологию этой анемии.

Пример формулировки диагноза: ЖДА, средней степени тяжести, алиментарного генеза.

ЖДА, тяжелой степени тяжести, постгеморрагическая. Кровоточащий геморрой.

**Таблица 3. Лабораторные дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий**

Параметры	ЖДА	Инфекционные анемии	Малые талассемии	Сидероахрестические анемии
МСН МСV	Все показатели снижены в зависимости от степени тяжести анемии	Все показатели на нижней границе нормы или легкое снижение	Значительное снижение в зависимости от степени тяжести анемии	Значительно снижены. При приобретенных формах может быть повышение МСV
СЖ ОЖСС СФ	Снижение Повышение Снижение	Снижение Норма Норма или повышение	Норма Норма Норма или повышение	Повышение Норма Повышение  Имеются
Запасы Fe в КМ Включения Fe в эритроцитах	Отсутствуют  Отсутствуют	Имеются  Отсутствуют	Имеются  Имеются	В кольцевидной форме    Норма
Электрофорез Hb	Норма	Норма	Повышение HbA <sub>2</sub> и HbF при бэта-формах	

#### Основные направления терапии ЖДА:

- устранение причины;
- ферротерапия;
- коррекция диеты.

#### Принципы лечения ЖДА (Л.И. Идельсон, 1981 г.)

1. Возместить дефицит железа невозможно без железосодержащих препаратов.
2. Терапия должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема.
3. Терапия не должна прекращаться после нормализации Hb.
4. Гемотрансфузии проводить строго по жизненным показаниям (кома, прекома).

Терапевтическая доза препаратов железа составляет от 100 до 300 мг по элементарному железу (это может быть как FeII, так и FeIII). Длительность приема терапевтической дозы – до нормализации Hb, что в среднем занимает от 4 до 8 нед. Затем продолжается поддерживающая доза (50% от терапевтической, в среднем – 40 – 50 мг/сут) – 1,5 – 3 месяца, в зависимости от степени тяжести анемии. При выборе ферропрепарата следует помнить, что препараты FeII более эффективны с позиции физиологии их абсорбции. Препараты FeIII отличаются лучшей переносимостью и безопасностью, в связи с чем рекомендованы для детей 1-го года жизни и для беременных женщин. Основные препараты железа, используемые в нашей стране представлены в таблице 4.

**Таблица 4. – Характеристика железосодержащих препаратов**

Название	Лекарственная форма	Состав	Содержание элементарного Fe (мг)
<b>Пероральные, содержащие Fe<sup>2+</sup></b>			
Ферронал	табл.	Fe <sup>2+</sup> глюконат	35
Тотема	амп. 10 мл	Fe <sup>2+</sup> глюконат, Mg, Cu	5 мг/мл 50 мг/амп.
Ферретаб	капс.	Fe <sup>2+</sup> fumarat, фолиевая кислота 500 мкг	50
Тардиферон	табл.	Fe <sup>2+</sup> сульфат, мукопротеазы	80
Гино-тардиферон	табл.	Fe <sup>2+</sup> сульфат, фолиевая кислота 350 мкг	80
Сорбифер дурулес	табл.	Fe <sup>2+</sup> сульфат, аскорбиновая кислота 60 мг	100
<b>Пероральные, содержащие Fe<sup>3+</sup></b>			
Ферромед	табл.	Fe <sup>3+</sup> гидроксид полимальтозный комплекс	100
Мальтофер	капли	Fe <sup>3+</sup> гидроксид полимальтозный комплекс	50мг/мл
	сироп		10мг/мл
	табл. жеват.		100/табл.
Мальтофер - Фол	табл. жеват.	Fe <sup>3+</sup> гидроксид полимальтозный комплекс, фолиевая кислота 350 мкг	100
Феррум - Лек	сироп	Fe <sup>3+</sup> гидроксид полимальтозный комплекс	10 мг/мл
	табл.		100
Ферролэнд	Табл.	Fe <sup>3+</sup> гидроксид полимальтозный комплекс	100
<b>Парентеральные, содержащие Fe<sup>3+</sup></b>			
Феррум Лек	амп. 5 мл и 2 мл для в/м введения	Fe <sup>3+</sup> гидроксид полимальтозный комплекс	50мг/мл
Ферроксид	амп. 5 мл и 2 мл для в/м введения	Fe <sup>3+</sup> гидроксид полимальтозный комплекс карбоксимальтозат	50мг/мл
Феринжект	флак. 10 мл и 2мл для в/в введения	Fe <sup>3+</sup> карбоксимальтозат	50мг/мл 500 мг в/ввено капельно 200 мг в/венно

Лабораторная оценка эффективности ферротерапии ЖДА производится по следующим критериям:

1. Ретикулоцитарный криз (повышение количества ретикулоцитов не менее чем в 2 раза от исходного уровня) на 7 – 10 день терапии.
3. Нормализация уровня гемоглобина через 4, максимум – 12 недель; повышение Hb на 10 г/л и Ht на 3% к 4 нед.

4. Нормализация содержания сывороточного ферритина (не менее 50 мкг/л) происходит на этапе поддерживающей терапии и свидетельствует о полном насыщении запасов железа в организме преодолении тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации СФ.

Если диагноз ЖДА поставлен правильно, то ответ на ферротерапию будет обязательно! Возможные причины не эффективности ферротерапии: недостаточная доза препарата железа, неправильный или не регулярный прием самим пациентом, чрезмерные кровопотери, нарушение всасывания, не правильный диагноз, врожденная форма ЖДА.

**Показание для парентерального введения препаратов железа:**

нарушение всасывания при патологии кишечника (энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника и др.); относительное показание – плохая переносимость пероральных препаратов железа.

**Профилактика ЖДА**

Первичная профилактика – проводится в группах риска по развитию ЖДА и включает прием препаратов железа из расчета 40 - 50 мг в сутки по элементарному железу в течение 1 месяца 2 раза в год, либо 10 дней каждого месяца.

Вторичная профилактика – проводится после лечения ЖДА при сохранении причин развития данной анемии. Курсы вторичной профилактики подбираются индивидуально (за 3 дня до и 5-7 дней после менструации и проводятся 1-2 раза в год по 6 недель непрерывного приема внутрь профилактической дозы препаратов железа; 2 раза в год прерывистыми курсами по 2 месяца и т.п.).

Лечение латентного дефицита железа проводится аналогично режиму первичной профилактики ЖДА.

**3. Анемия хронического заболевания.** Термином «анемия хронического заболевания» («anemia of chronic disease») объединяют все «вторичные» анемии, возникающие на фоне инфекционных, воспалительных и опухолевых заболеваний. По частоте встречаемости АХЗ стоит на втором месте после ЖДА.

К АХЗ относят:

- анемии воспаления (anaemia of inflammation), в том числе:
  - при хронических инфекциях различной этиологии (бактериальной, вирусной, грибковой);
  - при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, геморрагический васкулит, неспецифический язвенный колит, хронический гепатит, саркоидоз).
- анемии при злокачественных опухолях, как с поражением КМ (метастазы в костный мозг), так и без него;

**Патогенез АХЗ** сложен и представлен несколькими механизмами:

- депонирование железа на фоне избыточного синтеза гепсидина;
- снижение синтеза эндогенного эритропоэтина;
- угнетение эритропоэза;
- повышенное разрушение эритроцитов за счет активации макрофагов.

Ведущая роль того или иного механизма в развитии АХЗ зависит от основной патологии. У конкретного пациента может быть сочетание взаимодополняющих патогенетических факторов. Патогенез АХЗ тесно связан с воздействием инфекционных и опухолевых цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ .

**Клиническая картина АХЗ** неспецифична, доминируют симптомы основного заболевания, редко анемический синдром - первое проявление. Чаще всего пациенты адаптированы к анемии. В большинстве случаев степень тяжести анемии легкая, однако при неопластических процессах уровень Hb может снижаться менее 70г/л. Важной особенностью АХЗ является независимость анемии от симптомов основного заболевания.

**Лабораторные признаки АХЗ:**

- нормохромная нормоцитарная анемия (в 70% случаев), при инфекционных процессах может быть гипохромной микроцитарной (30% от всех АХЗ);
- ретикулоциты в норме или несколько повышены (при гемобластозах – ретикулоцитопения);
- лейкоциты и тромбоциты в норме или обнаруживаются разнонаправленные изменения их количества, не коррелирующие со степенью анемии;
- СОЭ повышена;
- в КМ изменений не обнаруживается (исключение – гемобласты);
- повышение содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ- 6, ИЛ-1 $\beta$  и др.);
- нормальный или слегка сниженный уровень эритропоэтина в сыворотке крови;
- содержание железа в сыворотке крови снижено, но параметры, характеризующие обмен и запасы железа (ферритин, ОЖСС, растворимые рецепторы к трансферрину – не изменены; ферритин может быть даже увеличен как острофазовый белок);
- концентрация СРБ в сыворотке крови часто повышена.

При АХЗ степень тяжести анемии устанавливается согласно рекомендациям ВОЗ (табл. 5).

**Таблица 5. Критерии анемии Всемирной организации здравоохранения и Национального онкологического института рака США.**

Степень анемии	Критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гемоглобин, г/л	Критерии NCI (США), гемоглобин, г/л
0 - норма	$\geq 110$	Норма
1 - легкая	95-109	100 - норма
2 - умеренная	80-94	80-100
3 - выраженная	65-79	65-79
4 - угрожающая жизни	<65	<65

**Основные направления терапии АХЗ:**

- лечение основного заболевания;
- трансфузии эритроцитарной массы;
- рекомбинантный эритропоэтин (ЕРО);
- иммунотерапия с использованием антител к ФНО (инфликсимаб);
- активаторы эритропоэтиновых рецепторов (Мирцера);
- методы лечения в стадии разработки: инновационные эритропоэстимулирующие средства, антицитокиновые препараты и средства, влияющие на цепь гепсидин-ферропортин.

**4. Мегалобластные анемии** — анемии, возникающие в результате нарушения синтеза ДНК и РНК и характеризующиеся мегалобластоидным типом гемопоэза. Частота встречаемости заболевания увеличивается с возрастом: среди лиц до 60 лет она составляет 0,1 – 1%, старше 60 лет – около 2,5 %, а старше 75 лет достигает 4%. Причины развития мегалобластных анемий многообразны, но в клинической практике наиболее часто в их основе лежит дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (таблицы 6,7).

В основе патогенеза мегалобластных анемий лежит нарушение синтеза ДНК либо на этапе образования пуриновых или пиримидиновых оснований, либо на этапе наращивания цепи ДНК. Нарушение синтеза ДНК приводит к тому, что эритрокарициты не могут завершить процесс деления и прекращают свое развитие в S-фазе клеточного цикла. В результате образуются крупные, ожидающие митоза клетки, с нарушением синхронности созревания ядра и цитоплазмы (ранняя гемоглобинизация цитоплазмы и отсутствие способности ядра к делению), преждевременно гибнущие в КМ. Общими признаками мегалобластных анемий являются: макроцитоз и гиперхромия эритроцитов с

появлением патологических включений (тельца Жолли, кольца Кебота), гиперсегментация ядер нейтрофилов, тенденция к лейкопении и тромбоцитопении, признаки внутрикостномозгового гемолиза (гипербилирубинемия без ретикулоцитоза) и мегалобластоидность клеток КМ.

#### **Таблица 6. Причины дефицита витамина В<sub>12</sub> в организме**

---

##### **I. Недостаточное поступление**

**Алиментарный дефицит – очень редко!, т.к. запасов витамина В<sub>12</sub> хватает на 3-5 лет.**

##### **Нарушение всасывания**

недостаточность секреции ВФК (удаление тела и дна желудка, **атрофический гастрит**, аутоантитела, химический ожог слизистой желудка, полипоз) или его функциональная аномалия

нарушение всасывания из тонкого кишечника: резекция кишечника, опухоль кишечника, хронический энтерит, синдром Иммерслунд-Гресбека; лекарственно-индуцированное нарушение всасывание витамина В<sub>12</sub>, целиакия

##### **II. Повышенный расход**

беременность

конкурентный расход витамина: синдром слепой петли, дивертикулы тонкого кишечника, инвазия широким лентецом)

##### **III. Нарушение транспорта**

Врожденный дефицит транскобаламина II

Транзиторный дефицит транскобаламина II

Частичный дефицит транскобаламина I

##### **III. Нарушения метаболизма**

Врожденные: дефицит аденозилкобаламина, метилмалонил СоА-мутаза, метилкобаламина

##### **Приобретенные**

Заболевания печени

Белковая недостаточность

Алкоголизм

Лекарственно-обусловленные (неомицин, колхицин, оральные контрацептивы и др.)

---

#### **Таблица 7. Причины развития дефицита фолиевой кислоты**

---

##### **I. Недостаточное поступление**

**Алиментарный дефицит – очень часто!, т.к. запасов фолиевой кислоты хватает на 3 месяца.** голодание, длительная термическая обработка пищи, вскармливание детей раннего возраста козьим молоком

##### **Нарушение абсорбции**

Врожденная изолированная мальабсорбция фолатов

Приобретенная мальабсорбция: идиопатическая стеаторея, гастрэктомия, резекция тощей кишки, энтериты, лимфома кишечника, множественные дивертикулы тонкой кишки, действие лекарственных препаратов — антибиотиков широкого спектра действия, пероральных контрацептивов, этанола, барбитуратов

##### **II. Повышенная потребность**

Период усиленного роста

Беременность

Период лактации

Усиленный гемопоэз: гемолитические анемии

Злокачественные заболевания крови  
Гиперметаболические состояния: инфекции, гипертиреоз  
Цирроз печени  
Состояние после ТКМ: регенерация костного мозга и эпителиальных клеток

### **III. Повышенная экскреция**

Регулярный диализ  
Сердечная недостаточность  
Заболевания печени

### **IV. Нарушения метаболизма**

#### Врожденные

Дефицит метилен-тетрагидрофолатредуктазы  
Недостаточность глутамат форминотрансферазы  
Недостаточность дигидрофолатредуктазы  
Дефицит метил-тетрафолат циклогидролазы  
Недостаточность метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансферазы

#### Приобретенные

Лекарственные препараты – антагонисты фолатов: триметоприм, метотрексат, 6-меркаптопурин, циклофосфан, антибиотики, противосудорожные средства

Дефицит витамина В<sub>12</sub>  
Алкоголизм  
Патология печени

---

**Клиническая картина В<sub>12</sub>-дефицитной анемии** характеризуется триадой признаков: анемический синдром, поражения ЖКТ и нервной системы.

Проявления анемического синдрома неспецифичны. Отмечаются нарастающая слабость, потеря аппетита, бледность, повышенная утомляемость, головокружение, одышка, тахикардия. Окраска кожных покровов бледная, иногда с лимонным оттенком — сочетание бледности и желтухи, возникающей в результате внутрикостномозгового гемолиза гемоглобинсодержащих эритрокариоцитов.

Поражения ЖКТ обусловлены дефектом деления эпителиальных клеток в условиях угнетения синтеза ДНК, что приводит к дистрофическим и воспалительно-атрофическим изменениям на слизистых оболочках языка, полости рта, пищевода, желудка и кишечника. Клинически это проявляется в виде глоссита, стоматита, эзофагита, гастрита и энтерита. Пациенты предъявляют жалобы на чувство жжения и боль при глотании, особенно при употреблении кислых продуктов, тяжесть в эпигастральной области, диспепсические расстройства. Атрофия сосочков языка дает клиническую картину глоссита Гюнтера: болевые ощущения, появление ярко-красных участков воспаления на кончике и по краю языка, иногда захватывающих всю его поверхность («лакированный» язык). Возможны афтозные высыпания и трещины на языке. Подобные изменения могут распространяться на десны, слизистую щек, мягкое небо, глотку и пищевод.

Наиболее ранние симптомы поражения нервной системы – парестезии и нарушения чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавок. Пациенты жалуются на чувство холода, «ватных ног», «ползания мурашек», онемение в конечностях. Нередко бывает мышечная слабость, возможны мышечные атрофии. При развитии фуникулярного миелоза к явлениям полиневрита присоединяется поражение спинного мозга с нарушением походки (шаткая походка), в тяжелых случаях – с развитием симметричных параличей нижних конечностей. Иногда появляются психические отклонения, бред, слуховые и зрительные галлюцинации.

Пациенты с мегалобластной анемией чаще полные, с одутловатым лицом. Им присуща ранняя седина и витилиго (особенно при пернициозной анемии). Иногда наблюдается субфебрилитет, гепато- и спленомегалия (за счет неэффективного и экстрамедулярного эритропоэза), геморрагический синдром (при выраженной

тромбоцитопении).

*Клиника фоливодефицитной анемии* аналогична, за исключением неврологической симптоматики, так как развитие фуникулярного миелоза для данной анемии не характерно. Атрофические изменения со стороны ЖКТ встречаются реже, чем при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

**Основные диагностические критерии мегалобластных анемий:**

1. макроцитарная гиперхромная гипорегенераторная анемия;
2. лейкопения, тромбоцитопения;
3. патологические включения в эритроцитах (тельца Жолли, кольца Кебота);
4. гиперсегментация ядер нейтрофилов;
5. наличие мегалобластического кроветворения в костном мозге (миелограмма обязательна!)
6. снижение уровня витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах;
7. повышение уровня метилмалоновой кислоты (только при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии) и гомоцистеина в плазме и моче (по сути – это скрининговый метод).

**Основные направления терапии мегалобластных анемий:**

- устранение причины;
- заместительная медикаментозная терапия;
- трансфузии эритроцитарной массы (строго по жизненным показаниям: анемическая кома, прекома).

Терапию начинают только после установления диагноза.

*Специфическая медикаментозная терапия В<sub>12</sub>-дефицитной анемии* проводится препаратами витамина В<sub>12</sub> (цианкобаламин, оксикобаламин) в три этапа: основной (интенсивный), закрепляющий и поддерживающий. На основном этапе препараты витамина В<sub>12</sub> назначаются парентерально (рекомендуется внутримышечно, можно также и внутривенно) в дозе 500 – 1000 мкг в сутки (при фуникулярном миелозе – не менее 1000 мкг/сут) ежедневно в течение 5 – 10 дней. В последующем переходят на введение препарата через день в течение 1 месяца. Закрепляющий этап предполагает применение препарата в выбранной терапевтической дозе 1 раз в неделю в течение 3 месяцев. Поддерживающая терапия предусматривает парентеральное введение витамина 1 раз в месяц в течение нескольких лет, при необходимости — на протяжении всей жизни. Альтернативная схема: 500-1000 мкг внутримышечно ежедневно в течение 4 недель, затем – 500 мкг каждые 6 месяцев пожизненно.

Профилактическое применение витамина В<sub>12</sub> рекомендуется проводить после тотальной гастрэктомии и при аутоиммунных заболеваниях эндокринной системы. Схема введения витамина В<sub>12</sub> при профилактическом лечении: по 500 мкг парентерально один раз в неделю в течение двух недель 2 раза в год.

*Специфическая медикаментозная терапия ФДА* проводится препаратами фолиевой кислоты для перорального приема в дозе 5 – 15 мг в сутки в течение 4 – 6 недель.

Профилактику дефицита ФК проводят в группах «риска»: беременным; при синдроме мальабсорбции, гемолитической анемии, болезни Крона, заболеваниях печени. Дозы фолиевой кислоты при этом должны быть не более 5мг/сут (оптимально 1 – 2 мг/сут) в течение 1 месяца. Согласно рекомендациям ВОЗ, беременным женщинам с профилактической целью фолиевая кислота назначается в дозе 400 мкг/сут в течение II и III триместров.

*Критерии эффективности специфической терапии:*

- ретикулоцитарный криз на 5-10 день терапии
- нормализация уровня лейкоцитов и тромбоцитов через 7 – 10 дней
- исчезновение гиперсегментации нейтрофилов и нормализация уровня ЛДГ в сыворотке крови через 2 недели

- нормализация количества эритроцитов, уровня гемоглобина, эритроцитарных индексов, уровня билирубина через 3 – 4 недели терапии).

5. – **Гемолитические анемии (ГА)** - анемии, возникающие в результате преждевременного разрушения эритроцитов вследствие различных причин.

### **Классификация гемолитических анемий**

#### **I. Наследственные**

##### **1. Мембранопатии:**

- связанные с нарушением белковых компонентов: наследственный микросфероцитоз (б-нь Минковского-Шоффара) – самая частая наследственная форма ГА в Беларуси - 2,2/10000, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, пиропойкилоцитоз;
- связанные с нарушением липидного бислоя: акантоцитоз.

2. **Ферментопатии:** дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – болеют только мальчики, частота встречаемости - 0,8/10000, дефицит пируваткиназы.

##### **3. Нарушение синтеза гемоглобина:**

- нарушение синтеза гема: врожденная сидеробластная анемия, врожденная эритропоэтическая порфирия;
- нарушение синтеза глобина: качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины), количественные гемоглобинопатии (талассемии).

#### **II. Приобретенные**

##### **1. ГА, обусловленные механическим повреждением эритроцитов:**

- маршевая гемоглобинурия;
- разрушение эритроцитов протезами клапанов, сосудов;
- синдром полиагглютинабельности эритроцитов.

##### **2. ГА, обусловленные нарушением структуры мембраны эритроцитов в результате приобретенной соматической мутации:**

- пароксизмальная ночная гемоглобинурия/б-нь Маркиафавы-Микели – частота встречаемости - 0,44/1млн).

##### **3. ГА, обусловленные химическим повреждением эритроцитов (соли тяжелых металлов, гемолитические яды).**

##### **4. ГА, обусловленные недостатком витамина E.**

##### **5. ГА, обусловленные разрушением эритроцитов внутриклеточными паразитами.**

#### **II а. Иммунные**

##### **1. Аутоиммунные.**

2. **Гетероиммунные:** лекарственные (антибиотики, сульфаниламиды, НПВ, противотуберкулезные, противоглистные, антигистаминные), вирусные (вирус Эпштейн-Барра, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирусы гепатита, вирус кори, краснухи, гриппа типа А, ВИЧ), бактериальные (стрептококки, брюшной тиф, *Escherichia coli* (септицемия), *Mycoplasma pneumoniae*).

##### **3. Изоиммунные (аллоиммунные):**

- гемолитическая болезнь новорожденных;
- посттрансфузионные;
- посталлотрансплантационные.

4. **Трансиммунные** (развиваются, когда антитела матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, проникают через гематоэнцефалический барьер к плоду и направлены против общего антигена матери и ребенка).

### **Классификация аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА)**

По характеру антител:

- с неполными тепловыми агглютинидами;

- с тепловыми гемолизинами;
- с полными холодовыми агглютинидами;
- пароксизмальная холодовая гемоглобинурия с двухфазными гемолизинами Доната-Ландштейнера.

*По этиологии:*

- первичная (идиопатическая) АИГА.
- вторичная (симптоматическая) АИГА, возникающая на фоне другого основного заболевания.

*По течению:*

- Острая - до 6 мес.;
- Хроническая – более 6 месяцев.

**Заболевания, ассоциированные с АИГА:** иммунные (волчаночный нефрит, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, склеродермия, дерматомиозит); иммунодефицитные синдромы; малигнизация (Ходжкинская и неходжкинская лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз, карцинома, тимома, опухоли яичников, матки, дермоидные опухоли).

*Гемолиз эритроцитов при гемолитических анемиях может происходить по двум типам:*

*I тип - внутрисосудистый:* несовместимые гемотрансфузии (особенно по АВО-системе), дефицит Г-6-ФДГ, анемия Доната-Ландштейнера, гемолизированные АИГА, гетероиммунная гемолитическая анемия, б-нь Маркиафавы-Микели, механическое повреждение эритроцитов, нестабильные гемоглобинопатии.

*II тип - внутриклеточный:* наследственные мембранопатии, агглютининовые АИГА.

Острота гемолитического процесса прямопропорциональна концентрации антител на поверхности эритроцита, выраженности дефицита и активности компонента эритроцитарной мембраны и фермента, дефектам структуры и синтеза гема и белка глобина. Выраженность степени гемолиза зависит от активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов.

#### ***Клинико-лабораторные диагностические критерии гемолитических анемий***

- ***Анемический синдром***
- ***Желтушность кожи и склер***
- ***Спленомегалия (при внутриклеточном гемолизе)***
- ***Лихорадка или субфебрилитет (в период гемолитического криза)***
- ***Врожденные аномалии костной системы (при наследственных ГА):*** башенный череп, высокое готической небо, широкая переносица, неправильное окостенение швов основания черепа, синдром короткого мизинца.
- ***Желчнокаменная болезнь (при наследственном сфероцитозе)***
- ***Тромботические нарушения (при серповидноклеточной анемии)***
- ***Появление мочи черного цвета (при ГА с внутрисосудистым гемолизом)***
- ***Периферическая кровь:*** анемия нормохромная, нормоцитарная (реже-гиперхромная макроцитарная), исключение – талассемия (гипохромная микроцитарная), ретикулоцитоз, наличие ядросодержащих эритроидных клеток (нормоцитов), может быть лейкоцитоз со сдвигом влево до молодых клеток, реже – лейкопения, увеличение СОЭ.
- ***Морфология эритроцитов:*** шизоциты и фрагментированные эритроциты (при приобретенных ГА), мишеневидные и серповидные эритроциты (при гемоглобинопатиях), микросфероциты (при наследственном микросфероцитозе).
- ***Биохимические показатели:*** повышение билирубина за счет непрямого его фракции, повышенное содержание сывороточного железа и ферритина, увеличение

ЛДГ, снижение гаптоглобина, наличие в моче гемосидерина с выделением мочи темного цвета (при внутрисосудистом гемолизе).

- **Костный мозг:** увеличение числа эритроидных клеток (более 25%)
- **Дополнительные методы исследования гемолитических анемий:**
  - Исследование осмотической резистентности эритроцитов (снижается при микросфероцитарной анемии; повышается при талассемии). Определение активности некоторых ферментов в эритроцитах при диагностике ферментопатий.
  - Выявление антител, фиксированных на эритроцитах с помощью пробы Кумбса и определение количества иммуноглобулинов на поверхности эритроцитарных мембран с помощью иммуноферментного метода: при диагностике АИГА.
  - Электрофорез гемоглобинов (увеличение фетального гемоглобина и HbA<sub>2</sub> при талассемии).
  - Определение клона ПНГ методом иммунофенотипирования: снижение экспрессии белков CD53, CD59
  - Рентгенологическое исследование черепа при диагностике талассемий (утолщение губчатого слоя костей свода, поперечная исчерченность на пластинке лобной и теменной костей).

*Пример формулировки диагноза: наследственный микросфероцитоз средней степени тяжести, гемолитический криз.*

*Первичная аутоиммунная гемолитическая анемия средней степени тяжести, острое течение.*

#### **Основные направления терапии гемолитических анемий:**

- купирование гемолитического криза;
- глюкокортикостероиды;
- иммунодепрессанты;
- моноклональные антитела;
- спленэктомия.

**В период гемолитического криза:** дезинтоксикационная терапия, трансфузии эритроцитарной массы/трижды отмытых эритроцитов, глюкокортикостероиды (внутривенно), фенобарбитал, препараты дезоксихолиевой кислоты, мембраностабилизаторы, гепарины (с целью профилактики ДВС), профилактика острой почечной недостаточности при внутрисосудистом гемолизе.

Основными методами патогенетической терапии при наследственном микросфероцитозе являются спленэктомия (проводится в возрасте старше 5 лет).

В лечении гемоглобинопатий используется в качестве консервативной терапии гемотрансфузии, витаминотерапия, при гемосидерозе - десфералотерапия, в качестве хирургического лечения: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, спленэктомия. Кроме того, в лечении серповидноклеточной анемии особое место занимает антитромботическая терапия, гипербарическая оксигенация (для повышения концентрации кислорода, что способствует снижению серповидности эритроцитов), препараты-модификаторы молекул патологического гемоглобина (цианат натрия, цианат калия с целью карбометилирования валина с разрывом гидрофобных его связей; аспирин с целью ацетилирования HbS и уменьшения образования гидрофобных связей и преципитации гемоглобина).

#### **Лечение аутоиммунных гемолитических анемий**

- Глюкокортикостероиды – 60-100 мг/сут (1-2 мг/кг) по преднизолону в течение 3-4-х недель с постепенной отменой; солюмедрол 15 мг/кг (но не более 2 г в сутки) в/венно в качестве пульс-терапии 3-5-7 дней;
- плазмаферез;
- спленэктомия (при хроническом непрерывно рецидивирующем течении и резистентности к гормонотерапии);

- моноклональные антитела анти CD20 – ритуксимаб (Мабтера)
- иммуносупрессивная терапия: антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин-А;
- цитостатическая терапия: циклофосфан, винкристин.

**6. Апластическая анемия (АА)** - заболевание кроветворной системы, характеризующееся истощением кроветворения и жировым перерождением костного мозга, панцитопенией или анемией в периферической крови. Частота встречаемости от 1 на 1 млн.

### *Классификация апластических анемий*

#### *I. Наследственные:*

1. С угнетением 3-х клеточных линий гемопоэза: анемия Фанкони, анемия Эстрена – Дамешека (конституционная, вызванная поломкой хромосом)
2. С изолированным угнетением эритропоэза: анемия Блэкфана-Даймонда

#### *II. Приобретенные*

1. Идиопатическая
2. Вторичная, обусловленная одним из возможных этиологических факторов.

### *Этиология апластических анемий*

#### *Экзогенные факторы:*

- физические: радиация, токи высокой частоты, вибрация;
- химические: миелотоксические вещества, медикаменты (левомицетин, салициловая кислота, анальгетики, транквилизаторы, НПВ, противотуберкулезные, противодиабетические, противотиреоидные), препараты золота, производные бензола, соли тяжелых металлов, лаки, краски, пестициды);
- инфекционные: вирусы (цитомегалии, герпеса, гепатита, Эпштейна – Барра, эпидпаротита, кори, скарлатины, парвовирусы), бактерии, грибы;
- биологические: вакцины, гамма-глобулины и др.

#### *Эндогенные факторы:*

- нарушение функции желез внутренней секреции (щитовидная железа, яичники, вилочковая железа);
- системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена);
- беременность;
- стрессы;
- травмы;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- нарушения питания (квасиоркор, маразм).

#### *Механизмы патогенеза приобретенных апластических анемий*

1. Первичный дефект полипотентной стволовой клетки.
2. Патология микроокружения.
3. Иммунологические нарушения.

В основе генеза приобретенной АА лежит подавление функции костного мозга опосредованно иммунными механизмами.

### *Клинико-лабораторные диагностические критерии апластической анемии*

#### *Анемический синдром*

*Геморрагический синдром* (микроциркуляторный тип кровоточивости)

*Инфекционный синдром* (при наличии нейтропении - понижение устойчивости к инфекционным агентам).

*Врожденные пороки развития и различные аномалии органов и систем* (косоглазие, нистагм, крипторхизм, полидактилия, стигмы дизэмбриогенеза).

*Периферическая кровь:* анемия нормохромная нормоцитарная (реже гиперхромная макроцитарная), ретикулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, повышение СОЭ.

**Биохимический анализ крови:** увеличение сывороточного железа, сывороточного ферритина, гаптоглобина, СРБ, снижение ОЖСС, общего белка.

**Цитогенетическое исследование костного мозга и периферической крови** – положительный тест на ломкость хромосом при АА Фанкони;

**Иммунологическое исследование костного мозга и периферической крови:** уменьшение числа клеток CD34 (полипотентная гемопоэтическая стволовая клетка).

**Костный мозг:** по данным миелограммы: повышение немиелоидных элементов, снижение миелокариоцитов и мегакариоцитов; по данным трепанобиопсии: замещение деятельного костного мозга жировой тканью.

Степень тяжести АА устанавливается в зависимости от показателей периферической крови (таблица 8)

**Таблица 8. Международные критерии степени тяжести апластической анемии (Camitta В.М. et. al., 1979)**

Степени тяжести	Кровь	Костный мозг
Нетяжелая	Нейтрофилы менее 38% (менее $2,5 \times 10^9$ /л)	Различная степень уменьшения клеточного состава костного мозга
Тяжелая	Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ /л Тромбоциты менее $20 \times 10^9$ /л Ретикулоциты менее 1%	Выраженная гипоклеточность состава костного мозга, содержание миелоидных клеток менее 30%

Примечание: коррективный расчет ретикулоцитов проводится по формуле:  
% ретикулоцитов х нейтрофилы больного/нейтрофилы здорового

*Пример формулировки диагноза: Нетяжелая наследственная апластическая анемия Фанкони.*

*Тяжелая приобретенная идиопатическая апластическая анемия.*

**Основные направления терапии АА:**

- ТГСК;
- иммуносупрессивная терапия;
- симптоматическая терапия.

**Специфическая терапия:** ТГСК (показана пациентам моложе 50 лет), кортикостероиды, андрогены и анаболические стероиды, гемопоэтические ростовые факторы (для коррекции нейтропении), иммуносупрессивная терапия (циклоsporин-А, антилимфоцитарный глобулин). **Поддерживающая (симптоматическая) терапия:** эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса, колоний-стимулирующие факторы, антибактериальная терапия, десфералотерапия.

**Самоконтроль усвоения темы. Тесты.**

1. Для каких анемий характерна панцитопения:

- 1) мегалобластная
- 2) гемолитическая
- 3) апластическая
- 4) железодефицитная
- 5) сидероахрестическая

2. Что характерно в периферической крови для апластической анемии:

- 1) уменьшение количества эритроцитов
- 2) уменьшение количества ретикулоцитов
- 3) анизоцитоз
- 4) пойкилоцитоз
- 5) все перечисленное выше

3. Что характерно в миелограмме для трехростковой апластической анемии:
  - 1) уменьшение количества миелокариоцитов
  - 2) увеличение количества лимфоцитов
  - 3) почти полное отсутствие мегакариоцитов
  - 4) раздражение красного ростка кроветворения
  - 5) все перечисленное выше
4. Что является радикальным методом терапии больных приобретенной апластической анемией:
  - 1) преднизолон, анаболические гормоны, андрогены
  - 2) ТГСК
  - 3) спленэктомия
  - 4) цитостатическая терапия
  - 5) колониестимулирующий фактор
5. Укажите причины нарушения всасывания витамина В12, приводящие к развитию анемии:
  - 1) нарушение секреции внутреннего фактора
  - 2) поражение толстого кишечника
  - 3) конкурентный расход (паразитарная инфекция)
  - 4) синдром мальабсорбции
  - 5) все вышеперечисленные факторы
6. Картина периферической крови при В12-дефицитной анемии:
  - 1) макроцитоз и гиперхромия
  - 2) нормоцитоз и нормохромия
  - 3) ретикулоцитоз
  - 4) гипосегментоядерность нейтрофилов
  - 5) гипохромия и микроцитоз эритроцитов
7. Что характерно для внутриорганного гемолиза:
  - 1) увеличение свободного билирубина крови
  - 2) увеличение свободного гемоглобина плазмы
  - 3) увеличение стеркобилина в кале и моче
  - 4) появление гемосидерина и свободного гемоглобина в моче
  - 5) появление свободного гемоглобина плазмы
8. Что характерно для внутрисосудистого гемолиза:
  - 1) увеличение свободного билирубина крови
  - 2) увеличение свободного гемоглобина плазмы
  - 3) увеличение стеркобилина в кале и моче
  - 4) появление гемосидерина и гемоглобина в моче
  - 5) наличие ДВС-синдрома и все вышеперечисленное
9. При каких анемиях развивается внутриорганный гемолиз:
  - 1) апластическая анемия
  - 2) наследственный сфероцитоз
  - 3) анемия, обусловленная дефицитом активности фермента глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы
  - 4) витамин-В12-фолиеводефицитная анемия
  - 5) гемолитико-уремический синдром
10. Какие симптомы характерны для наследственного сфероцитоза:
  - 1) желтушное окрашивание кожи и склер, спленомегалия, ЖКБ
  - 2) гемосидероз кожи
  - 3) сидеропенический синдром
  - 4) геморрагический синдром
  - 5) синдром инфекционных осложнений

11. Назовите симптомы гемолитического криза:
- 1) нарастание анемии и желтухи
  - 2) боли в животе
  - 3) общая слабость, гипертермия
  - 4) коматозное состояние
  - 5) все перечисленное
12. Какие данные говорят в пользу наследственного сфероцитоза:
- 1) нормальная осмотическая резистентность эритроцитов
  - 2) положительная прямая проба Кумбса
  - 3) снижение осмотической резистентности эритроцитов
  - 4) мишеневидные эритроциты
  - 5) положительный гемагглютационный тест
13. С какими заболеваниями надо дифференцировать наследственный сфероцитоз:
- 1) синдром Жильбера
  - 2) болезнь Гоше
  - 3) диссеминированные формы гистиоцитозов
  - 4) острый лейкоз
  - 5) тромбоз спленомегалия
14. Назовите основные показания для спленэктомии при наследственном сфероцитозе:
- 1) частые, тяжелые кризы, гиперспленизм
  - 2) отставание в физическом, нервно-психическом развитии
  - 3) гемосидероз органов
  - 4) вторичные гепатиты
  - 5) спленомегалия
15. Что характерно в гемограмме для талассемии:
- 1) уменьшение эритроцитов и гемоглобина, гипохромия и микроцитоз эритроцитов, мишеневидные эритроциты
  - 2) отсутствие ретикулоцитоза
  - 3) тельца Жолли
  - 4) кольца Кебота
  - 5) гиперхромия эритроцитов
16. Все утверждения относительно причин развития железодефицитной анемии правильны, кроме:
- 1) кровопотери
  - 2) вследствие нарушения всасывания железа
  - 3) из-за повышенного расходования железа (лактация, беременность)
  - 4) из-за врожденного дефицита трансферрина
  - 5) вследствие отсутствия внутреннего фактора Кастла (гастромукопротеин)
17. Какие изменения периферической крови характерны для железодефицитной анемии:
- 1) гипохромия и микроцитоз эритроцитов
  - 2) лейкоцитоз
  - 3) ретикулоцитоз
  - 4) тромбоцитопения
  - 5) макроцитоз и гиперхромия эритроцитов
18. Для диагноза железодефицитной анемии и анемий, связанных с нарушением синтеза гема, основным дифференциально-диагностическим признаком является:
- 1) возраст пациента
  - 2) выраженность анемии
  - 3) содержание железа в сыворотке крови
  - 4) уровень сывороточного ферритина

5) уровень трансферрина

19. В<sub>12</sub> –дефицитная анемия развивается при ниже перечисленных состояниях, кроме:

- 1) нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub>
- 2) конкурентного расходования витамина В<sub>12</sub> (синдром «слепой петли», инвазия широки лентецом)
- 3) после гастрэктомии
- 4) аутоиммунного гастрита
- 5) полинейропатии

20. Для миелограммы пациента с В<sub>12</sub>-дефицитной анемией характерно:

- 1) мегалобластический тип кроветворения
- 2) нормобластический тип кроветворения с раздражением эритроидного ростка
- 3) опустошенный костный мозг
- 4) лимфоцитоз
- 5) наличие сидеробластов

21. При исследовании крови у пациента с атрофией слизистой желудка, которому по поводу неясной анемии в сочетании с умеренной лейкоцитопенией и тромбоцитопенией было сделано пять инъекций витамина В<sub>12</sub> с наибольшей вероятностью можно выявить:

- 1) микроцитоз
- 2) гипохромию эритроцитов
- 3) ретикулоцитоз
- 4) ретикулоцитопению
- 5) сдвиг лейкоцитарной формулы влево

22. Какая оптимальная терапевтическая доза по элементарному железу при лечении железодефицитной анемии:

- 1) 50мг
- 2) 120мг
- 3) 150мг
- 4) 350мг
- 5) 300мг

23. К принципам терапии железодефицитных анемий относятся все ниже перечисленные, кроме:

- 1) невозможно устранить дефицит железа без назначения железосодержащих препаратов
- 2) после нормализации уровня гемоглобина лечение препаратами железа прекращают
- 3) трансфузии эритроцитарной массы назначаются только по жизненным показаниям
- 4) терапия железодефицитной анемии должна проводиться преимущественной препаратами железа для перорального приема
- 5) устранение причины ЖДА

#### ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Внутренние болезни. В 2 т. Т.1 : учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности «Лечеб. дело», «Педиатрия» / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 958 с., [8] цв. вкл. : ил., табл. – Рек. ГБОУ ВПО «Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова.

2. Внутренние болезни. В 2 т. Т.2 : учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности «Лечеб. дело», «Педиатрия» / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва :

ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 895 с. : ил., табл. – Рек. ГБОУ ВПО «Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова.

3. Геморрагические диатезы : учеб.-метод. пособие для студентов 5 и 6 курсов всех фак. мед. вузов, врачей общ. практики, терапевтов / М-во здравоохранения РБ, УО «ГомГМУ», Каф. внутренних бо-лезней № 1 с курсом эндокринологии. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 74 с. : табл. - Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3619> – Дата доступа: 14.05.2021.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Лемешонок, Л. С. Патофизиологические аспекты гемобластозов. Лейкозы : учеб.-метод. пособие / Л. С. Лемешонок, Ф. И. Висмонт ; УО "Белору. гос. мед. ун-т" ; Каф. патологической физиологии. - Минск : БГМУ, 2019. - 51, [2] с. : табл. (НЛ)

2. Луговская, С. А. Гематологический атлас / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – Тверь : Триада, 2017. – 253 с.

3. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Минск : Выш. шк., 2013. – 446 с.

3. Новикова, И. А. Аутоиммунные заболевания: диагностика и принципы терапии: учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальностям "Мед.-диагност. дело", "Лечеб. дело" / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. - Минск: Вышэйшая школа, 2017. - 367 с. : ил., схемы, табл. - Допущено М-вом образования РБ.

4. Руковицын, О.А. Анемии: краткое руководство / под ред. О. А. Руковицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.

5. Пырочкин, В. М. Практикум по гематологии : учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечеб. дело" / В. М. Пырочкин, А. Т. Фиясь, Ю. И. Карпович ; УО "Гродн. гос. мед. ун-т", 1-я каф. внутренних болезней. - Гродно: ГрГМУ, 2018. - 211 с. : табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию (НЛ)

6. Руковицын, О.А. Гематология: Нац. рук-во / под ред. О. А. Руковицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 784 с.

7. Шабалов, Н. П. Детские болезни: учебник : в 2 т. / под ред. Неволайнен. – СПб : Питер, 2017. – Т. 2. – 896 с.

8. Румянцев А.Г., Клинические рекомендации. Детская гематология [Электронный ресурс] / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 656 с. - ISBN 978-5-9704-3475-8 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434758.html>. – Дата доступа: 28.04.2021.

#### ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека = Consultant of the doctor. Electronic medical library [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/>. – Дата доступ 28.04.2021.

2. Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза = Student consultant. Electronic library of medical high school [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа: 28.04.2021.

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/>. – Дата доступа: 28.04.2021.