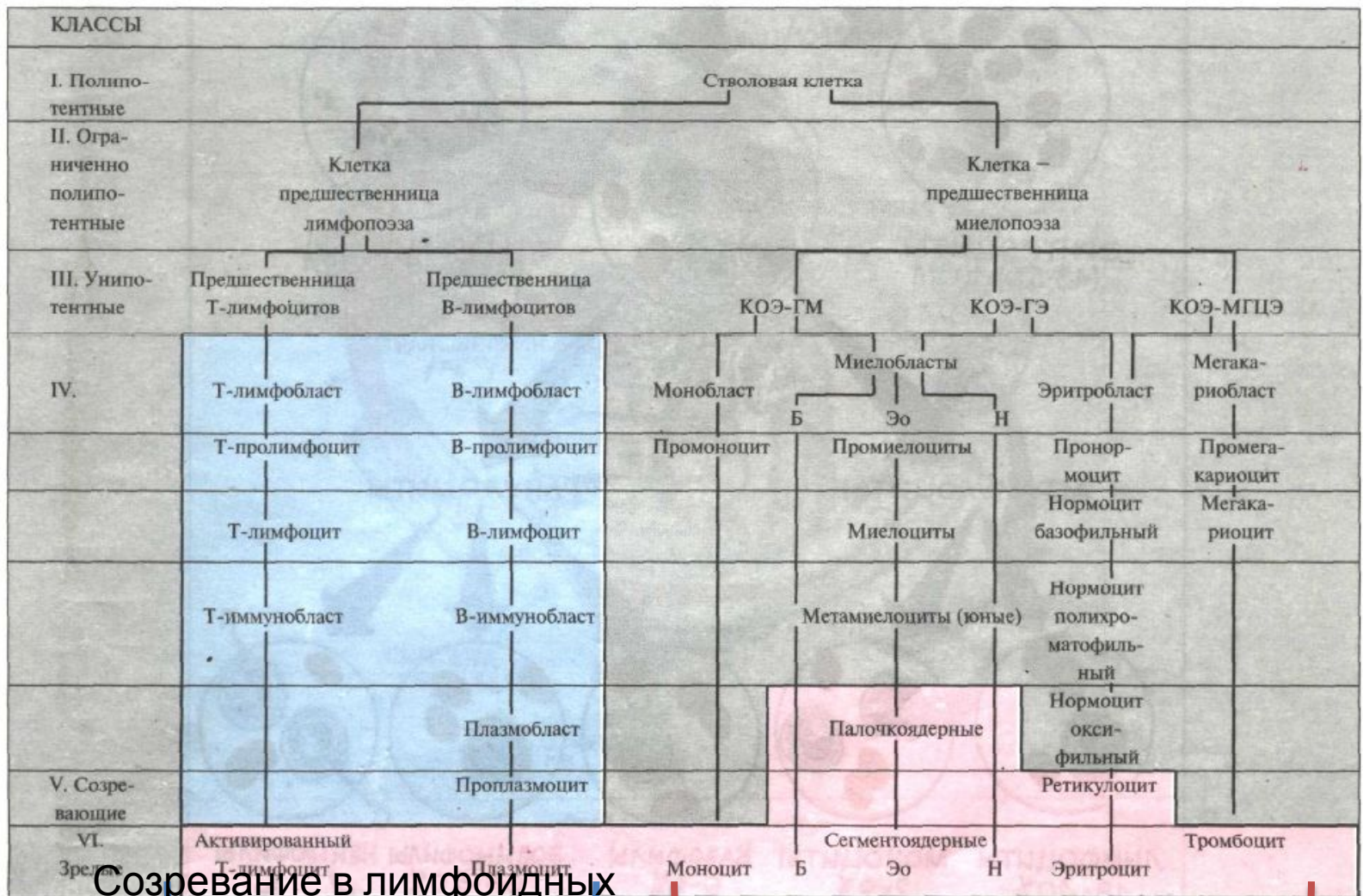


Схема гемопоэза (по А.И. Воробьеву и И.Л. Черткову)



Созревание в лимфоидных тканях

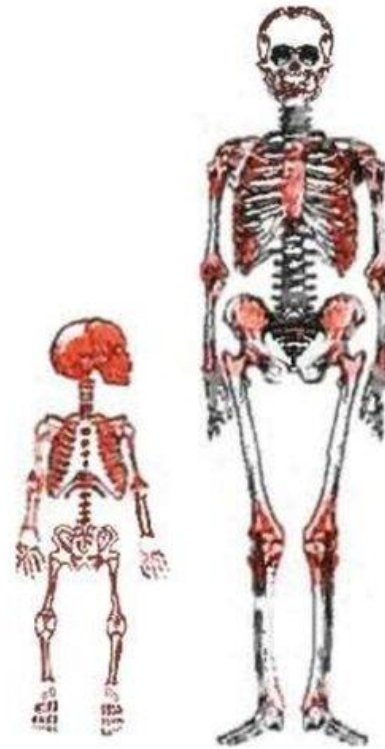
Созревание в ККМ

Примечание: Розовым цветом обозначены клетки, присутствующие в периферической крови, синим – в лимфоидных органах.

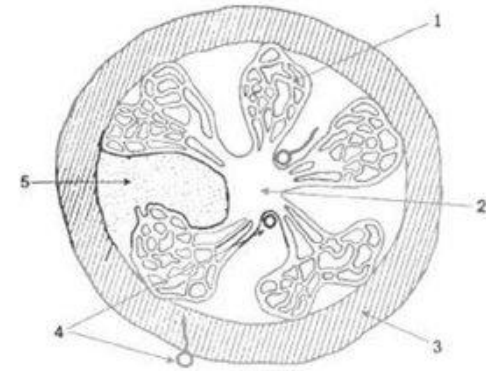
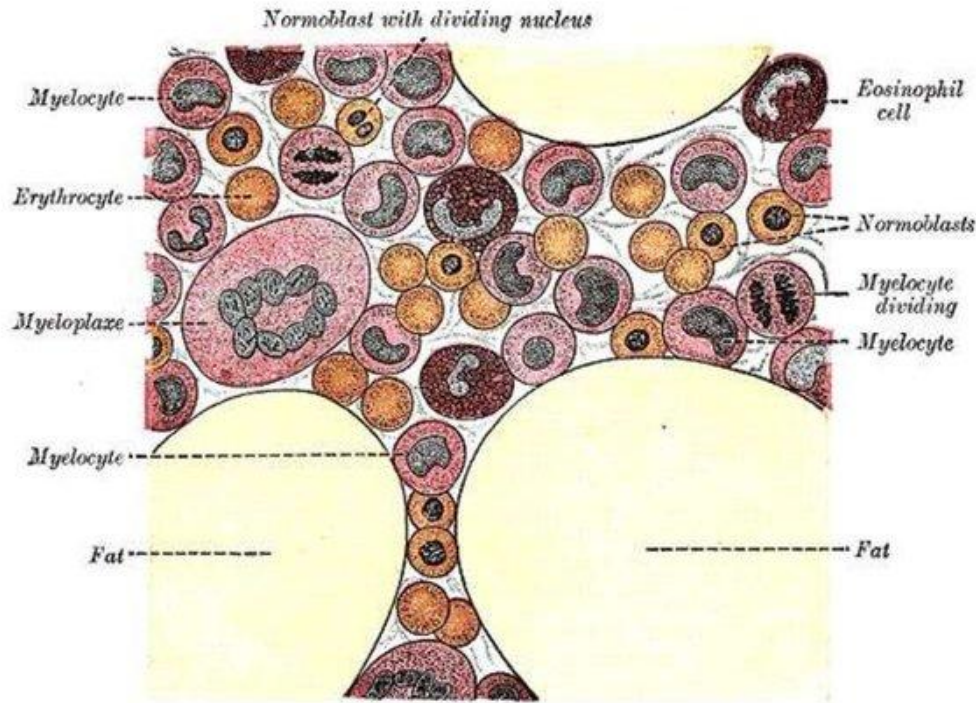
Б – базофилы,  
Эо – эозинофилы,  
Н – нейтрофилы.

# Эволюция костного мозга

- После рождения и в течение всей жизни человека костный мозг является единственным кроветворным органом.
- У ребенка красный (активный) костный мозг располагается во всех костях скелета
- С 3-4-летнего возраста начинается постепенное его замещение на жировой
- У взрослого человека красный костный мозг располагается в губчатых костях скелета и эпифизах трубчатых костей.



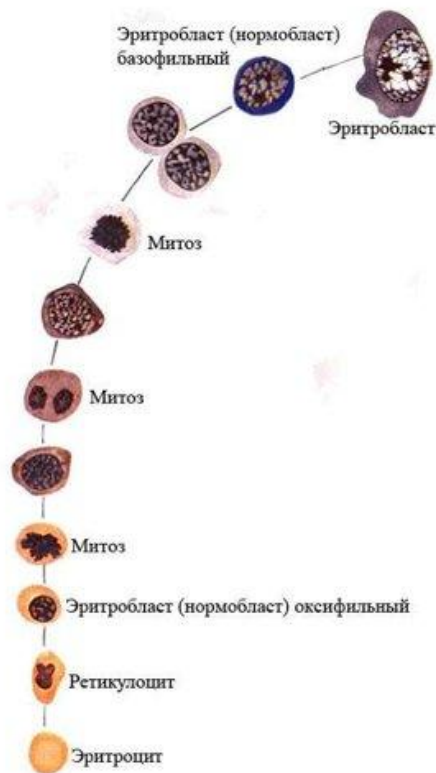
# Структурная организация костного мозга



Схематическое изображение структурной организации костного мозга:

- 1 - синусоиды,
- 2 - центральная вена,
- 3 - кость,
- 4 - артерия,
- 5 - гемопоэтическая ткань.

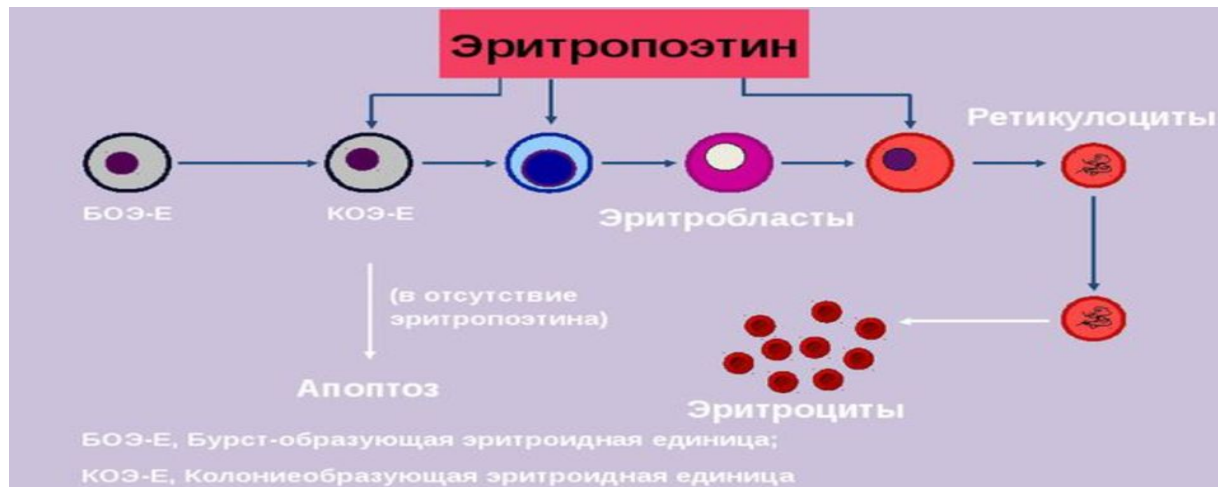
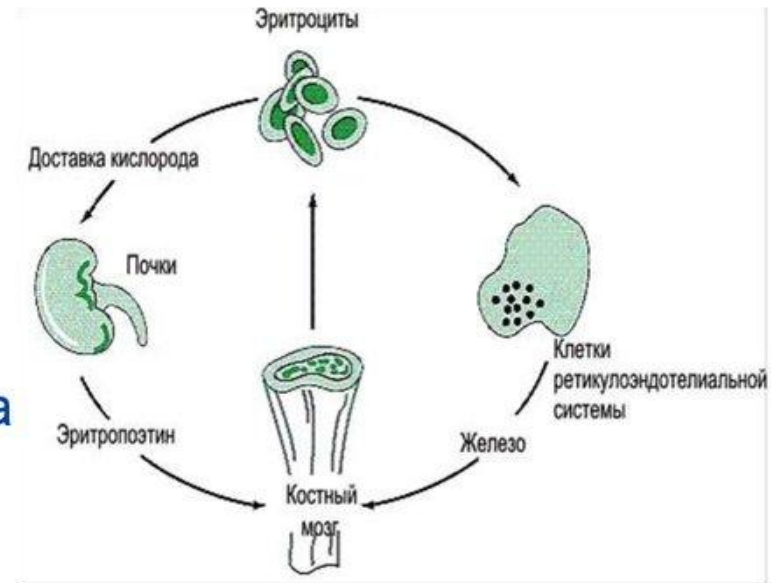
# Эритропоэз



- Ретикулоциты в костном мозге созревают 1-2 дня, далее поступают в циркуляцию, где дозревают в течение суток
- Средний объем ретикулоцитов на 24-35% больше среднего объема эритроцитов, а концентрация гемоглобина примерно на 17% ниже, чем в зрелом эритроците

# Эритропоэтин

- Эритропоэтин способствует пролиферации и дифференцировке клеток эритроидного ростка
- Вырабатывается почками и частично печенью
- Определяющим в образовании эритропоэтина является кислородный режим в целом организме и особенно почек.



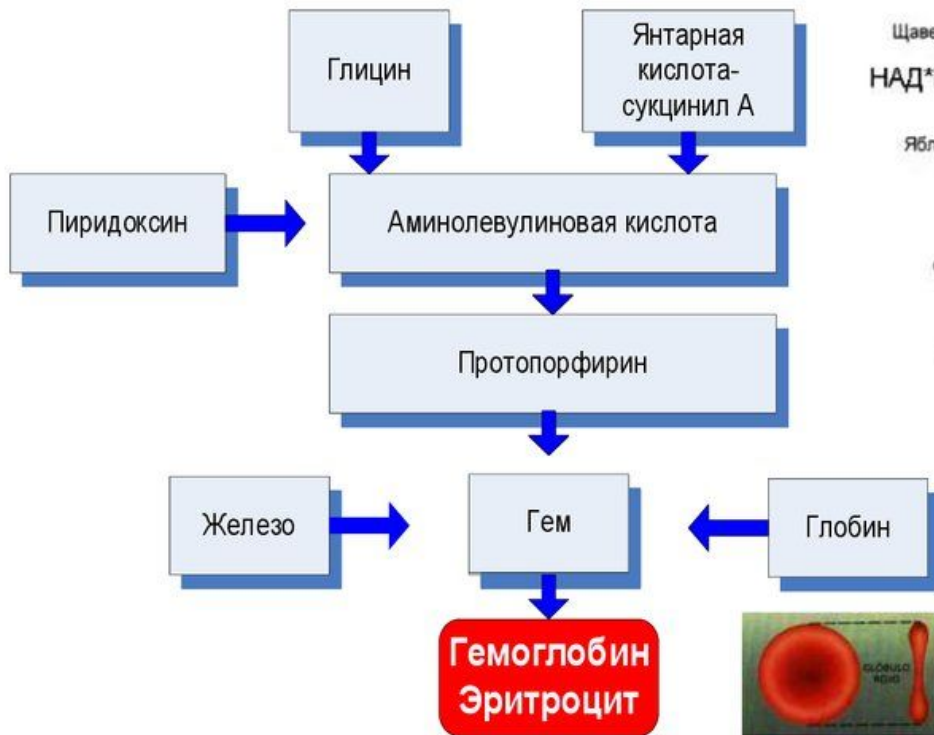
## Витамины, участвующие в синтезе гемоглобина

- **B<sub>6</sub>** - образование глобина
- **B<sub>2</sub>** - гипоплазия эритроцитарного ростка костного мозга.
- **B<sub>9</sub>** - фолиевая кислота (макроцитарная анемия).
- **B<sub>12</sub>** - пернициозная анемия
- **C** - участие в обмене железа
- **E** - обеспечивает стабилизацию мембран эритроцитов, стимулируют синтез гема

## Микроэлементы, участвующие в синтезе гемоглобина

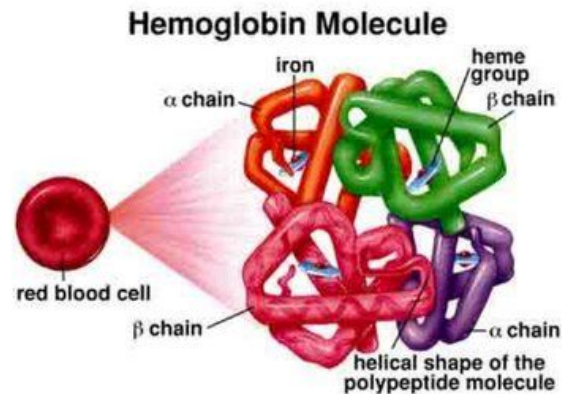
- Никель - прямая связь с уровнем гемоглобина
- Марганец – обеспечивает эритропоэз, гемоглинообразование, улучшает утилизацию железа, участвует в антиоксидантной защите
- Кобальт - синтез B12, стимулятор эритропоэза
- Медь - созревание эритроцитов, перенос железа через гепестин на трансферрин. В составе супероксиддисмутазы обеспечивает антиоксидантную защиту

# Синтез гемоглобина



# Структура гемоглобина

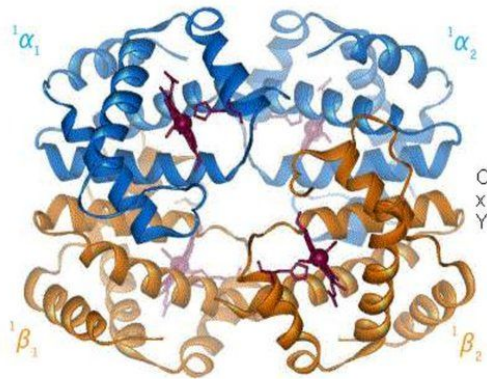
- Гемоглобин человека состоит из четырёх субъединиц.
- У взрослого человека они представлены полипептидными цепями  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  и  $\beta 2$ .
- Всего в гемоглобине человека четыре участка связывания кислорода (по одному гему на каждую субъединицу)
- Одновременно может связываться четыре молекулы кислорода





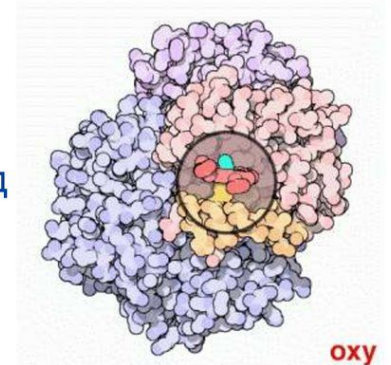
## Захват кислорода

Молекула кислорода удерживается между железом и гистидином



## Зачем нужен глобин?

Белковые цепи нужны для освобождения кислорода  
Гистидин обозначен желтым цветом, кислород - голубым



# Дифференциальная диагностика анемий

- Дифференциальная диагностика внутренних болезней [Электронный ресурс] / под ред. В.В. Щёктова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.

Тактика врача-терапевта участкового : практическое руководство/ под ред. О. М. Драпкиной, А. И. Мартынова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019.

Дементьева И.И., Анемии [Электронный ресурс] : руководство / Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.

# Дифференциальная диагностика анемий

**Анемия** - клинико-лабораторный синдром, при котором уровень гемоглобина (Hb) менее 130 г/л для взрослых мужчин, менее 115 г/л для взрослых небеременных женщин и менее 110 г/л для беременных. Количество эритроцитов (red blood cells, RBC) снижено или может быть в норме.

**Критерии диагноза - снижение гемоглобина в общем анализе крови (менее 120 г/л), снижение ферритина сыворотки (менее 30 мкг/л).**

# Основные причины анемий

- дефицит железа - 29%;
- анемия хронических заболеваний - 27%;
- острая кровопотеря - 17,5%;
- гемолиз - 17,5%;
- другие причины - 9%.

- Клинические проявления анемии переменны и зависят от степени анемии, скорости ее развития, возраста, кардиоваскулярного резерва.
- Общие симптомы анемии неспецифичны: слабость, утомляемость, головокружение, одышка при нагрузке, сердцебиение, боли в сердце, в том числе ишемического характера.
- При различных анемиях возникают специфические синдромы: на фоне железодефицитной анемии - сидеропенический, при дефиците витамина В<sub>12</sub> - неврологические симптомы, при гемолитических анемиях - признаки внутриклеточного или внутрисосудистого гемолиза, при апластической анемии - осложнения цитопений (геморрагии, инфекции)

- При дифференциальной диагностике анемий большое значение имеют проявления, связанные с этиологией анемии: анамнестические или актуальные признаки острой или хронической кровопотери, поражения ЖКТ (атрофический гастрит, инвазия широким лентецом), хронические заболевания (воспалительные, эндокринные, заболевания печени, почек, злокачественные опухоли, инфекции), алкоголизм и др.
- Анамнез жизни также играет значительную роль в установлении вида или причины анемии: национальность, наследственность, место жительства, контакт с вредными веществами.
- Так как часто, особенно на фоне полиморбидности, установить вид анемии при первом контакте с больным затруднительно

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

- Классификация анемий основана на среднем объеме эритроцитов - MCV (mean corpuscular volum), нормальный показатель составляет 76-96 фл (фемтолитр).
- В соответствии с этим показателем анемии подразделяются на
  - ❖ микроцитарные
  - ❖ макроцитарные
  - ❖ нормоцитарные
- Важным дополнительным методом диагностики макроцитарных анемий является исследование миелограммы.

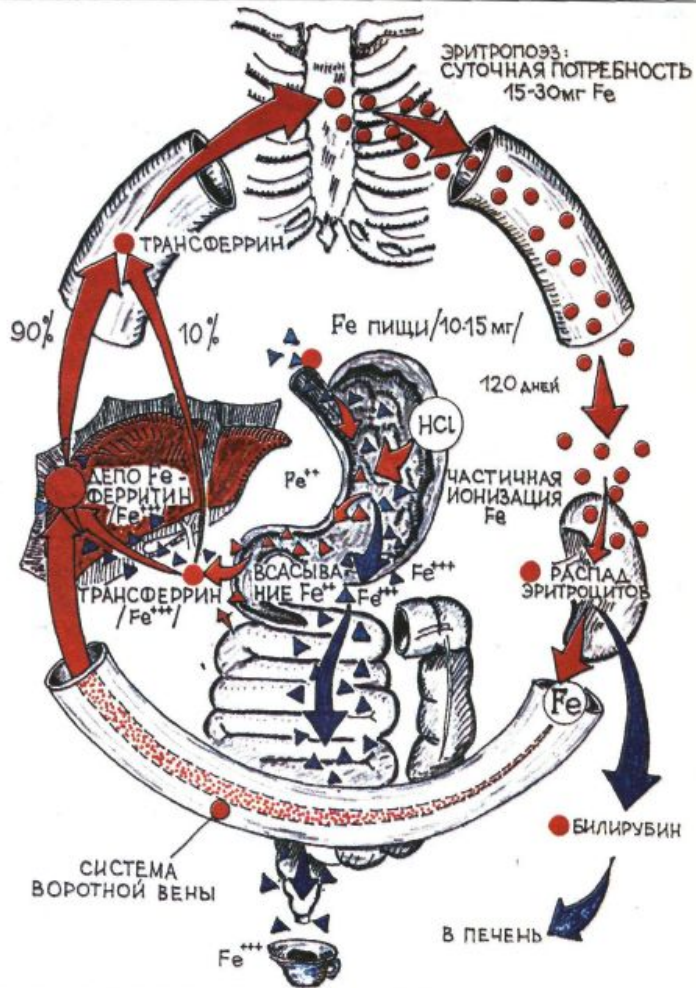
<b>Вид эритроцитов</b>	<b>Микроциты</b>	<b>Макроциты</b>		<b>Нормоциты</b>
MCV	<76 фл	>96 фл		76-96 фл
Миелограмма	-	Мегалобластное кроветворение	Нормобластное кроветворение	-
Диагноз	Дефицит железа. Анемия хронического заболевания. Сидеробластная анемия. Талассемия	Дефицит витамина В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты	Влияние алкоголя. Высокий ретикулоцитоз при гемолизе. Болезни печени. Гипотиреоз. Лекарственные препараты, в том числе азатиоприн	Острая кровопотеря. Анемия хронического заболевания. Хроническая почечная недостаточность (ХПН). Аутоиммунные ревматические болезни. Инфильтрация/фиброз костного мозга. Эндокринные заболевания. Гемолитические



# **МИКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ**

## **Железодефицитная анемия**

# Обмен железа



Около 90% железа, поступающего в ЖКМ это **эндогенное железо**, освобождающееся при распаде эритроцитов в селезенке и поступающее по воротной вене в печени, где оно депонируется в трехвалентной форме, входя в состав ферритина

**Экзогенное железо**, под действием HCl в желудке, превращается в двухвалентную форму и всасывается в кишечнике, преимущественно в ДПК. Всосавшееся железо присутствует в плазме крови в виде транспортной формы-трансферрина. Депонируется в печени в виде ферритина.

В норме в верхних отделах ЖКТ всасывается 10-15% от суточной нормы, что полностью восполняет физиологические потери.



# Классификация по этиологии

## 1) повышенные потери:

- меноррагии, роды (наиболее частая причина у молодых женщин);
- желудочно-кишечные кровопотери при ЯБ, раке желудка, толстой или прямой кишки, анальной трещине и пр.;
- воспалительные заболевания кишечника;
- аномальные кровеносные сосуды в кишечнике (ангиодисплазия);
- инвазия анкилостомой;

## 2) снижение потребления железа:

- мальабсорбция (при целиакии, резекции желудка, тонкого кишечника, инфекции *H. pilory*, аутоиммунном атрофическом гастрите);
- вегетарианская диета;
- недоедание;
- пожилой возраст;

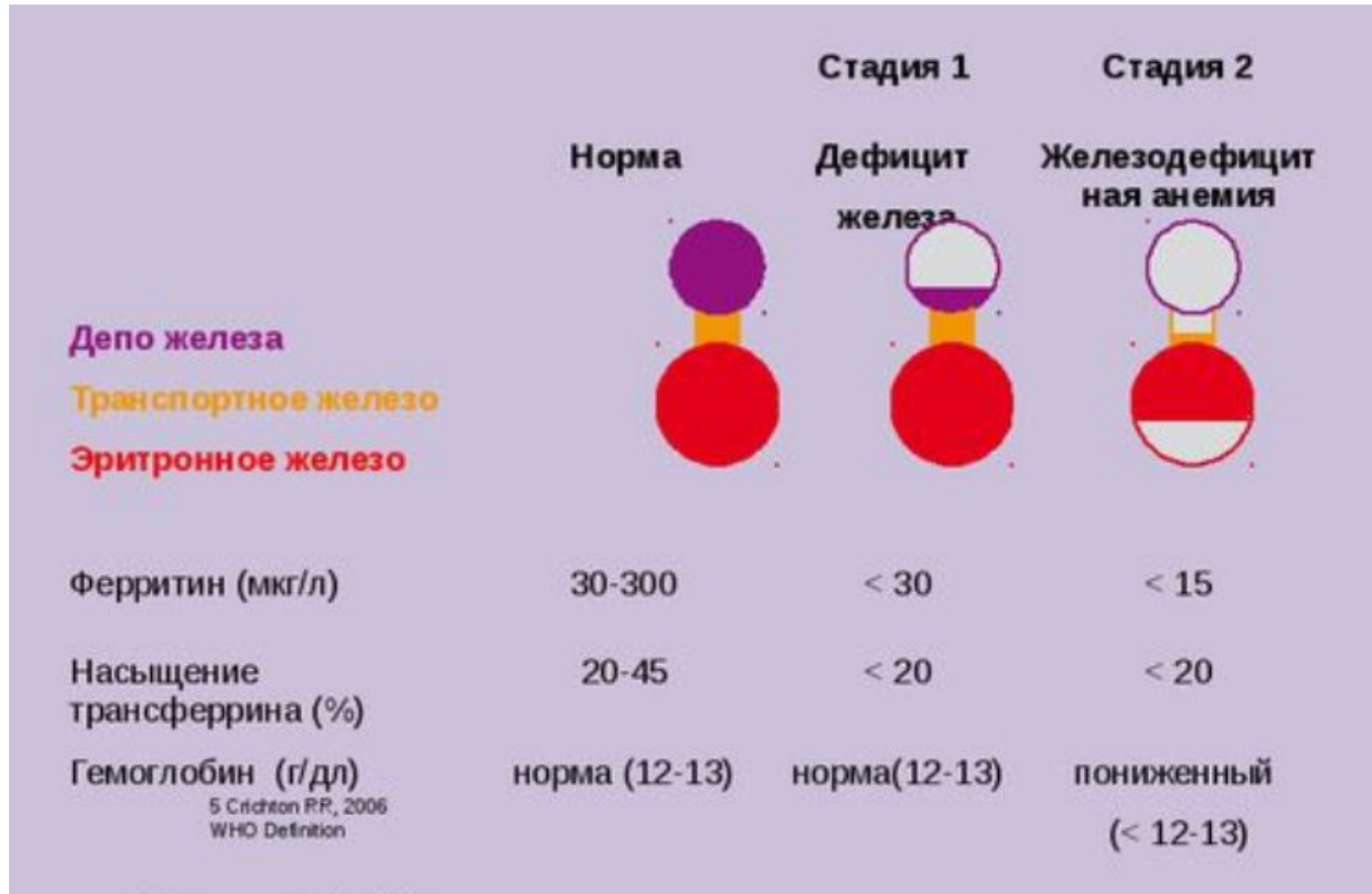
## 3) повышенная потребность в железе:

- беременность, лактация;
- быстрый рост в пубертатном периоде;
- терапия эпоэтином бета (Эритропоэтином\*).

# Классификация по степени тяжести

легкая	гемоглобин - 90-110 г/л
средняя	гемоглобин - 70-90 г/л
тяжелая	гемоглобин - менее 70 г/л

# Стадии развития ЖДА

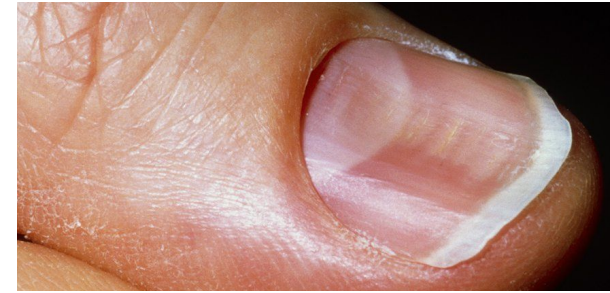


# Классификация по стадии развития

Показатель	Норма	Прелатентная стадия ЖДА	Латентная стадия ЖДА	Клиническая стадия ЖДА
Морфология эритроцитов	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Микроцитоз и гипохромия
Содержание гемоглобина	Без изменений	Без изменений	110–120 г/л	< 110 г/л
Средний эритроцитарный объем	81–94 мкм <sup>3</sup>	81–94 мкм <sup>3</sup>	< 80 мкм <sup>3</sup>	< 80 мкм <sup>3</sup>
Сывороточная концентрация железа	50–150 мкг% (9–27 мкмоль/л)	50–150 мкг% (9–27 мкмоль/л)	< 50 мкг% (< 9 мкмоль/л)	< 30 мкг% (< 9 мкмоль/л)
Насыщение трансферрина	30–50%	30–50%	< 30%	< 10%
Сывороточная концентрация ферритина	50–200 мкг/л	< 20 мкг/л	< 15 мкг/л	< 15 мкг/л
Окраска костного мозга на железо	1–3+	0–1+	0	0

# В клинике развивается

Бледность кожных покровов и слизистых у больных  
железодефицитной анемией



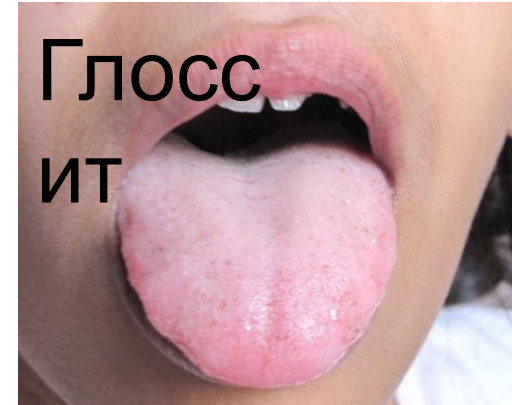
повышенная ломкость  
ногтей, койлонихии



гнездная  
алопеци  
я



Хейли  
т



Глосс  
ит

пристрастие к необычным запахам (бензин, краска) и вкусам  
(мел)



# Организация медицинской

## ПОМОЩИ

### Показания для госпитализации (плановой, неотложной и экстренной)

### Ориентировочные действия врача

- Уровень гемоглобина 70-90 г/л.
- Отсутствие положительной динамики через 1 мес ферротерапии при условии, что до начала лечения проведено исследование показателей обмена железа

Плановая госпитализация

- Уровень гемоглобина менее 70 г/л.
- Признаки продолжающегося или состоявшегося кровотечения со стабильными гемодинамическими показателями.
- Необходимость оперативных вмешательств

Плановая госпитализация в профильное отделение для проведения гемотрансфузий

- Признаки продолжающейся острой кровопотери.
- Нарушение гемодинамических показателей (снижение АД, тахикардия, тахипноэ)

Экстренная госпитализация в хирургическое отделение для диагностики и лечения

# Лечение

1. Пероральные препараты.
2. Парентеральные (внутривенные и внутримышечные) препараты

железа показаны в тех случаях, когда есть противопоказания к применению пероральных препаратов или они неэффективны:

- тяжелой форме ЖДА (в настоящее время встречается довольно редко, менее чем в 3% случаев);
- непереносимости пероральных препаратов железа;
- резистентности к лечению пероральными препаратами железа;
- наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;
- анемии, ассоциированной с хроническими болезнями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- хронической болезни почек для лечения и профилактики анемии в преддиализный и диализный периоды;
- наличии противопоказаний к переливанию эритроцитной массы, в том числе по религиозным убеждениям (например, свидетели Иеговы);
- необходимости быстрого насыщения организма железом.

При использовании парентеральных препаратов железа не рекомендуется превышать общий дефицит железа, который предварительно рассчитывают по формуле:

**Общий дефицит железа (мг) = Масса тела больного (кг) x (НЬ норма (г/л) - НЬ больного (г/л)) x 0,24 + Депо железа (мг)**

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг– 15 мг/кг, целевая концентрация НЬ – 130 г/л;
- более 35 кг– 500 мг, целевая концентрация НЬ – 150 г/л.

# Отношение к переливанию эритроцитной массы

При ЖДА, как правило, нет показаний для переливания эритроцитной массы. Даже тяжелые случаи ЖДА можно успешно лечить с помощью пероральных, внутримышечных или внутривенных препаратов железа.

Риск применения трансфузий эритроцитной массы в лечении ЖДА явно превышает пользу от них.

## **Критерии эффективности лечения ЖДА препаратами железа:**

- улучшение общего состояния больного к концу первой недели лечения;
- увеличение количества ретикулоцитов до 30-50% к концу первой недели лечения (ретикулоцитарный криз);
- повышение гемоглобина (обычно начинается через 2-3 нед), уровень гемоглобина нормализуется через 4-5 нед;
- улучшение качественного состава эритроцитов (исчезают микроцитоз и гипохромия);
- постепенная регрессия эпителиальных изменений.

## **Причины неэффективности лечения ЖДА препаратами железа**

Если критерии эффективности лечения не выполняются и лечение оказывается безуспешным, следует рассмотреть следующие позиции:

- правильность постановки диагноза ЖДА;
- адекватность режима дозирования препаратов железа;
- необходимую длительность лечения ЖДА;
- выполняемость курса лечения ЖДА пациентом;
- наличие у больного проблем со всасываемостью;
- переносимость больным назначенного препарата железа.

# **МИКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ**

## **Анемии хронических заболеваний**

- Вторая по распространенности анемия после ЖДА, наблюдается при острой или хронической активации иммунной системы вследствие различных заболеваний, как инфекционных, так и неинфекционных.
- Анемия хронических заболеваний развивается не только при хронических, но и острых воспалительных заболеваниях.
- Снижение уровня гемоглобина можно обнаружить уже менее чем через 2 нед от начала заболевания.
- Обычно это умеренная микроцитарная анемия с уровнем гемоглобина 90-130 г/л и гематокритом 30-40%. Лишь у 20% пациентов гематокрит может снижаться меньше 25%.

# Классификация

## I. По степени тяжести.

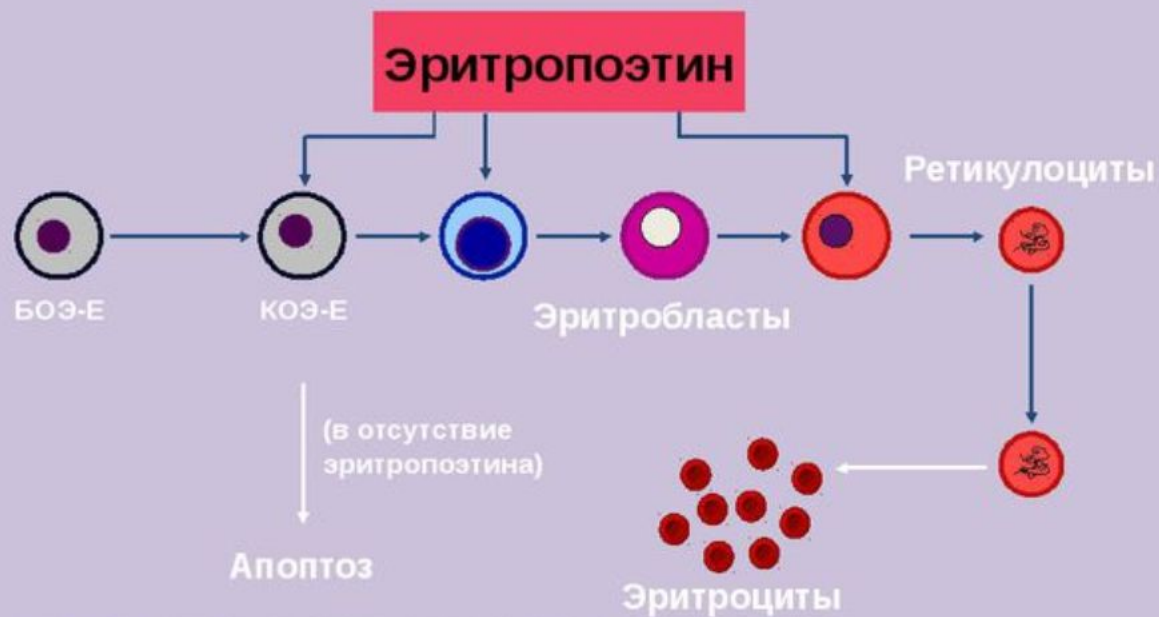
См. раздел "Классификация ЖДА"

## II. Заболевания, сопровождающиеся развитием анемии хронических заболеваний:

- инфекции (острые и хронические: вирусные, в том числе вирус иммунодефицита человека, бактериальные, паразитарные, грибковые);
- злокачественные новообразования (гемобластозы, солидные опухоли);
- аутоиммунные состояния (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани и васкулиты);
- хронические заболевания печени (гепатит, цирроз);
- хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- хроническая реакция "трансплантат против хозяина" после органной трансплантации;
- анемия при ХБП;
- анемия при хронической сердечной недостаточности (ХСН).



## Эритропоэтин: механизм действия



БОЭ-Е, Бурст-образующая эритроидная единица;

КОЭ-Е, Колониеобразующая эритроидная единица

# Лечение

Решение о лечении анемии хронических заболеваний принимается при гемоглобине  $\leq 10$  г/дл, поскольку анемия значительно ухудшает прогноз и исходы этих заболеваний и является независимым фактором риска повышенной летальности

## 1. При наличии подтвержденного сопутствующего дефицита железа

Препараты железа для приема внутрь или парентерального введения - см. "Фармакотерапия ЖДА"

## 2. Препараты, стимулирующие эритропоэз

Назначаются эритропоэтины короткого или длительного действия - см. "Фармакотерапия анемия при хронической болезни почек"

Наиболее эффективной схемой лечения анемии хронических заболеваний является **комбинированное использование эритропоэтина и внутривенных препаратов железа**

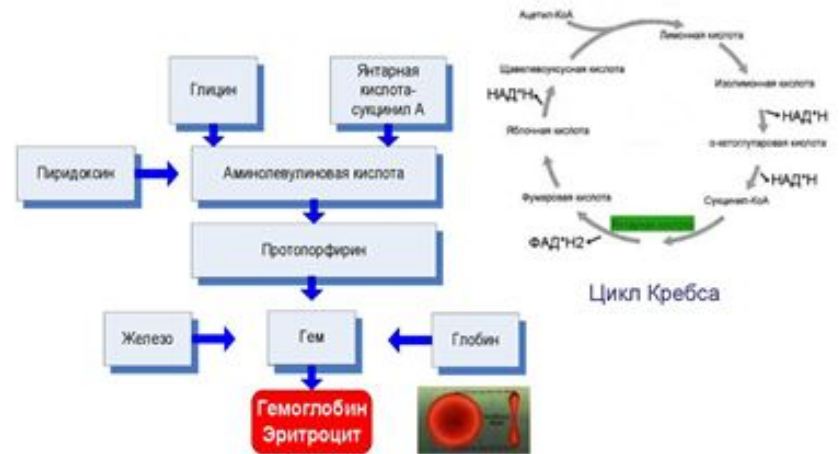
# Дифференциальная диагностика анемии хронических заболеваний, железо-дефицитной анемии и их сочетания

Показатель	Анемия хронических заболеваний	ЖДА	Сочетание анемии хронических заболеваний и ЖДА
Железо сыворотки	↓	↓	↓
Трансферрин	↓/N	↑	↓
Насыщение трансферрина	↓	↓	↓
Ферритин	N/↑	↓	↓/N
Растворимые рецепторы к трансферрину (sTfR)	N	↑	N/↑
Соотношение sTfR/log ферритина	↓ (<1)	↑ (>2)	↑ (>2)
Цитокиновый уровень	↑	N	↑
Белки острой фазы [С-реактивный протеин (СРП), гаптоглобин и др.]	↑	N	↑

# **МИКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ**

## **Сидеробластные анемии**

# Синтез гемоглобина



«Синтез гемоглобина и эритроцитов», А.М. Куликов, СЗГМУ

- При сидеробластных анемиях из-за нарушения синтеза порфиринов снижается утилизация железа для синтеза гема.
- Сидеробластные анемии могут быть наследственными и приобретенными [миелодиспластический синдром, токсического генеза - свинец, этанол, хронические вирусные инфекции - вирусный гепатит С, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД),

- В тканях за счет повышенного отложения железа развивается сидероз, в костном мозге - неэффективный эритропоэз с кольцевидными сидеробластами (нормобласты с множественными гранулами железа вокруг ядра), гиперплазия эритроидного ростка, торможение гемоглобинизации эритрокариоцитов.
- В периферической крови - микроцитоз (снижение MCV), пойкилоцитоз, стоматоциты, овалоциты, шизоциты, могут быть мишеневидные эритроциты, выраженная гипохромия (снижение MCH, MCHC), повышение RDW.
- В сыворотке крови - повышено железо, трансферрин, ферритин.

# При

## первичном миелодиспластическом

### синдроме,

связанном с мутациями на уровне *стволовой* кроветворной клетки, характерны цитопении в периферической крови (лейкопения, может быть тромбоцитопения) и нарушения морфологии в нескольких ростках кроветворения (многоядерность и уродливые ядра эритрокариоцитов, мегалобласты, изменения ядер и гипогранулярность в нейтрофилах и др.).

Микроцитарная гипохромная анемия чаще развивается при одном из вариантов миелодиспластического синдрома - рефрактерной сидеробластной анемии, при других вариантах более характерна картина макро-цитарной гиперхромной или нормохромной анемии.

# При свинцовой интоксикации

В мазке крови много эритроцитов с базофильной пунктацией, повышен ретикулоцитоз.

В цельной крови и моче повышена концентрация свинца, протопорфирина,

в сыворотке крови и моче повышена дельта-аминолевулиновая кислота, копропорфирин.

В клинике - неврологические симптомы, боли в животе, темная кайма на деснах, землистая окраска кожи, признаки гемолиза.



# **МИКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ**

## **Гемолитические анемии**

Они возникают в результате преждевременного разрушения эритроцитов за счет дефектов клеток или под действием ряда внешних факторов.

Если укорочение срока жизни эритроцитов (100-200 дней в норме) составляет  $1/10$ - $1/20$  от нормы (менее 30 дней), костный мозг не способен компенсировать гемолиз и развивается анемия.

Гемолиз по течению может быть хронический, с периодическими кризами и острый.

# Клинические признаки

- желтуха с повышением уровня непрямого билирубина крови;
- плейохолия желчи (повышенная концентрация желчи, склонность к камнеобразованию);
- гиперхолия кала (высокое содержание стеркобилина);
- интенсивная окраска мочи (повышение уровня уробилина, при внутрисосудистом гемолизе в моче может определяться гемоглобин, гемосидерин);
- спленомегалия, возможна гепатомегалия.
- лихорадка при кризовом течении гемолиза.

Лабораторными критериями ГА являются следующие:

- нормальный ЦП (низкий при талассемии);
- ретикулоцитоз;
- наличие в крови ядросодержащих эритроидных клеток (эритрокариоцитов);
- увеличение числа эритрокариоцитов в костном мозге (свыше 25%);
- повышение содержания непрямого билирубина в сыворотке с наличием желтухи или без таковой;
- повышение содержания железа в сыворотке;
- наличие в моче гемосидерина (при некоторых формах с внутрисосудистым гемолизом);
- повышение содержания свободного гемоглобина в плазме (при внутрисосудистом гемолизе).
- морфологические изменения эритроцитов - сфероциты, овалоциты, мишеневидные эритроциты и пр.);

# Признаки гемолиза

- показатели повышенного разрушения эритроцитов (зависят от вида гемолиза);
- признаки увеличения продукции эритроцитов (ретикулоцитоз, полихроматофилы, нормобласты в крови, гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге до 70%, при тяжелом гемолитическом кризе может быть мегалобластоз костного мозга за счет относительного дефицита витамина В<sub>12</sub> при очень активной регенерации эритрокариоцитов);
- морфологические изменения эритроцитов (сфероциты, овалоциты, мишеневидные эритроциты и пр.);
- на фоне криза - высокий нормобластоз, лейкоцитоз со сдвигом влево, возможен тромбоцитоз, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

- Гемолиз может быть внутриклеточным и внутрисосудистым.
- Причины внутриклеточного гемолиза, когда происходит разрушение эритроцитов в макрофагах селезенки, печени, костного мозга:
  - ✓ наследственные ГА - эритроцитопатии, гемоглобинопатии, энзимопатии (ферментопатии)
  - ✓ аутоиммунная ГА с тепловыми агглютинами.

# Причины наследственных гемолитических анемий

Мембранопатии	Гемоглобинопатии	Ферментопатии
Сфероцитоз.	Количественные (талассемии).	Недостаточность: <ul style="list-style-type: none"><li>❖ глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ);</li><li>❖ пируваткиназы;</li><li>❖ 5-нуклеотидазы;</li><li>❖ глутатионсинтазы</li></ul>
Овалоцитоз.	Качественные <ul style="list-style-type: none"><li>❖ серповидноклеточная анемия,</li></ul>	
Стоматоцитоз.	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ гемоглобинопатия С,</li><li>❖ нестабильные Hb</li></ul>	
Акантоцитоз		

# Признаки внутриклеточного гемолиза:

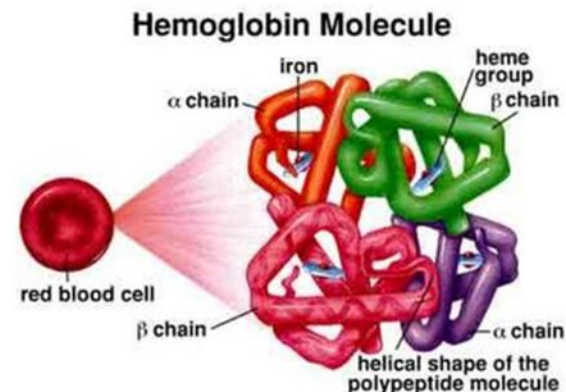
- показатели повышенного разрушения эритроцитов:
  - ✓ гипербилирубинемия,
  - ✓ уробилинурия,
  - ✓ увеличение стеркобилина в кале;
- морфологические изменения эритроцитов: сфероциты, овалоциты, мишеневидные эритроциты и пр.;
- клинические проявления - спленомегалия (СМ).

# **МИКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ**

## **Талассемии**



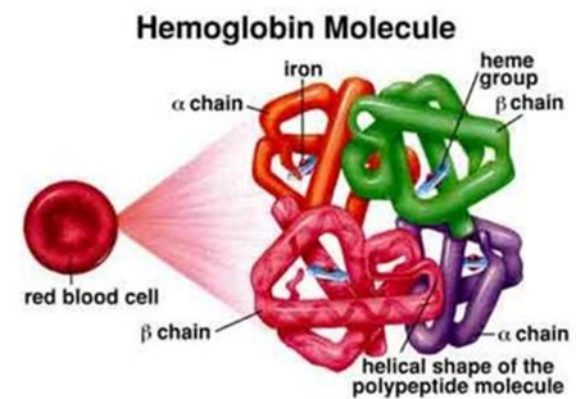
# Талассеми я



- это группа заболеваний, которая возникает в результате уменьшения или отсутствия синтеза одной или нескольких цепей Hb, при этом увеличена продукция других цепей.
- Из-за осаждения нестабильных избыточных цепей в эритроцитах возникает гемолиз. Характерен семейный анамнез анемии.

Высокая частота талассемий характерна в эндемичных для малярии зонах - Средиземноморье, Ближний Восток, Индия, Азия.

Это связано с тем, что происходит накопление мутаций в популяции, так как нестабильные Hb препятствуют развитию плазмодия в пораженных эритроцитах, и выживают дети, устойчивые к инфекции.



- **α-Талассемия** связана с уменьшением или отсутствием синтеза α-цепи. Эритроциты становятся гипохромными микроцитами, так как снижен синтез Hb. Больные могут иметь мягкую α-талассемию - α-/αα или α-/α-, если отсутствуют 1 или 2 гена. Тяжелая анемия развивается, если отсутствуют 3 или 4 гена: α-/-- или --/-- (сопровождается водянкой плода, внутриутробной гибелью). При легкой форме α-талассемии клинических симптомов обычно нет. Количество эритроцитов в крови может быть в норме и даже увеличенным до  $6 \times 10^{12}/\text{л}$ , Hb может быть слегка снижен, при этом возможны гипохромия, микроцитоз.
- **β-Талассемия.** В норме имеется 2 гена β-глобина. Если в результате мутации снижен синтез β-глобина за счет патологии 1 гена - может быть бессимптомное состояние или легкая анемия с редкими кризами (малая талассемия). Если мутации в 2 генах, синтез цепей нарушен вплоть до полного отсутствия, повышается фетальный Hb (большая талассемия). После снижения фетального Hb у детей через несколько месяцев развивается тяжелая анемия, что приводит к необходимости переливания крови каждые 4-6 нед. Характерно отставание в развитии, постепенно развиваются гепато- и спленомегалия, гемосидероз, сердечная недостаточность. Талассемия может сочетаться с серповидноклеточной анемией.

# Гемолитические анемии, связанные с аномальными гемоглобинами С, D, E

Данные анемии связаны с точечными мутациями в генах Hb.

Гетерозиготные формы бессимптомны.

У гомозигот развиваются легкая анемия, желтуха, СМ.

При этом в мазке крови выявляется от 30 до 100% мишеневидных эритроцитов.

При окраске на ретикулоциты выявляются тельца Гейнца (маленькие округлые включения (единичные или множественные) размером 1 - 2 мкм, образуются из денатурированного гемоглобина)

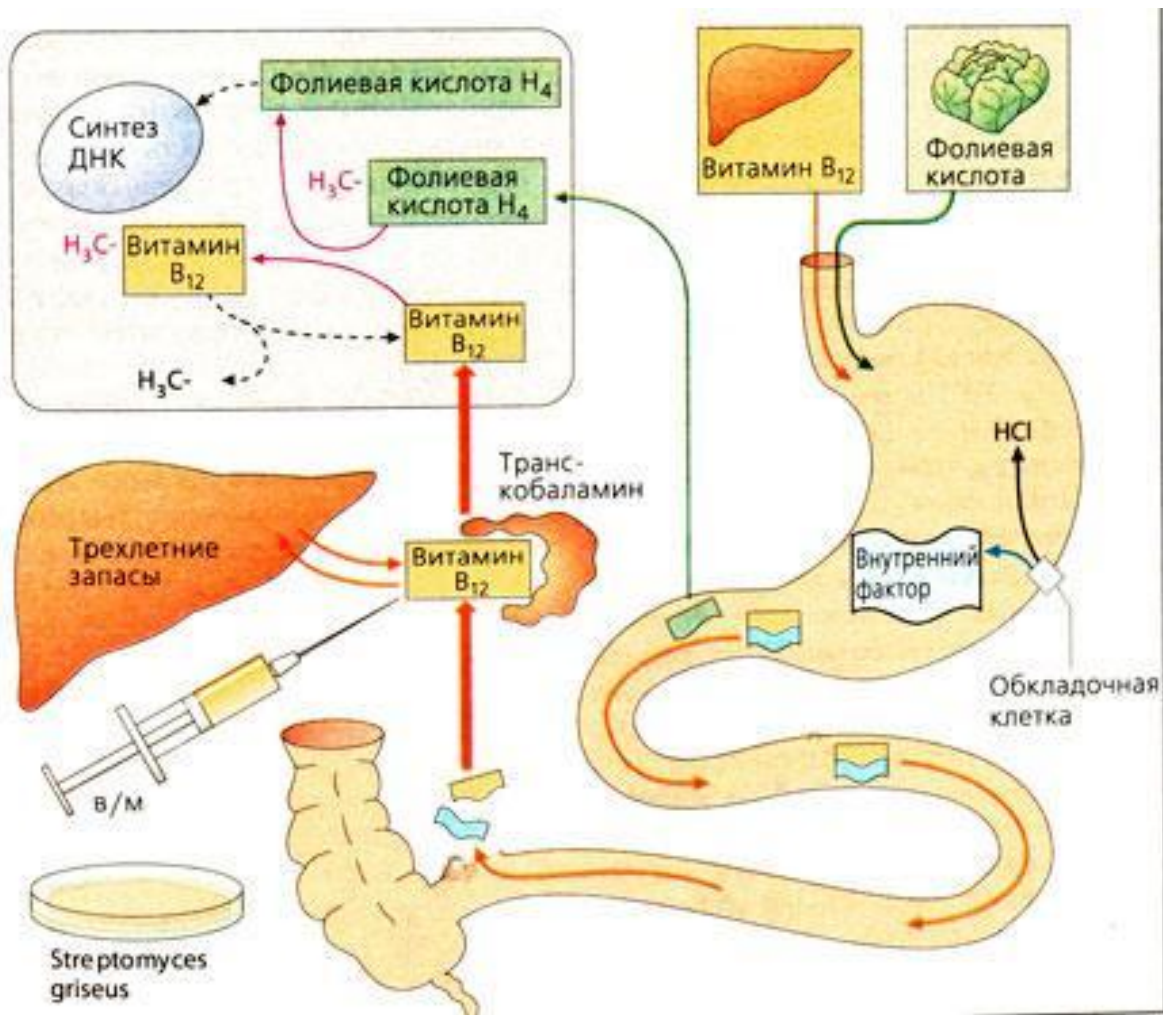
Могут сочетаться с талассемией, что дает тяжелую клиническую картину.

<b>Вид эритроцитов</b>	<b>Микроциты</b>	<b>Макроциты</b>		<b>Нормоциты</b>
MCV	<76 фл	>96 фл		76-96 фл
Миелограмма	-	Мегалобластное кроветворение	Нормобластное кроветворение	-
Диагноз	Дефицит железа. Анемия хронического заболевания. Сидеробластная анемия. Талассемия	Дефицит витамина В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты	Влияние алкоголя. Высокий ретикулоцитоз при гемолизе. Болезни печени. Гипотиреоз. Лекарственные препараты, в том числе азатиоприн	Острая кровопотеря. Анемия хронического заболевания. Хроническая почечная недостаточность (ХПН). Аутоиммунные ревматические болезни. Инфильтрация/фиброз костного мозга. Эндокринные заболевания. Гемолитические

# МАКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ

## Макроцитарные мегалобластные анемии

1. **Дефицит витамина B<sub>12</sub>** - нарушение всасывания при атрофическом аутоиммунном гастрите, резекции желудка, кишечника, мальабсорбция при заболеваниях тонкого кишечника [болезнь Крона (БК), целиакия], инвазия широким лентецом (вырабатывает белок, связывающий внутренний фактор Кастла, необходимы для связывания витамина), конкурентное потребление при полигельминтозах, дисбактериозе (в рамках полигиповитаминоза), недостаточное поступление с пищей, наследственный дефицит транскобаламина-2.
2. **Дефицит фолиевой кислоты** - нарушения питания (отсутствие свежих овощей), что наблюдается чаще у лиц с низкими доходами и у пожилых, повышение потребности (беременность), снижение запасов при заболеваниях печени, особенно на фоне алкоголизма, прием антагонистов фолиевой кислоты, злокачественные опухоли, хронический гемолиз.
3. **Комбинированный дефицит витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты** - спру, глютеновая энтеропатия.
4. **Токсические нарушения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты.**(ДНК)-алкилирующие препараты, в том числе цитостатики, триметоприм, противосудорожные, пурины, пиримидины, оральные контрацептивы, наркотики, барбитураты, пентамидин.



$\text{В}_{12}$   
 ↓  
 АСКОРБИНОВАЯ К-ТА  
 ↓  
 ФОЛИЕВАЯ К-ТА → ТЕТРАГИДРО-ФОЛИЕВАЯ К-ТА → СИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ  
 → СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ → КРОВЕТВОРЕНИЕ (ЭРИТРОПОЭЗ, ЛЕЙКОПОЭЗ)

# МАКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ

## Макроцитарные мегалобластные анемии

### ТИПЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

БОЛЬНОГО МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИЕЙ

ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА



CARDIOGID.COM



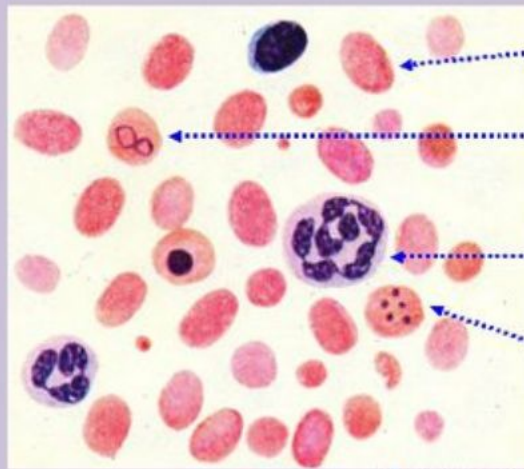
Эритроциты (красные кровяные тельца)



Мегалобласты (недоразвитые эритроциты)



## Картина периферической крови при В12 (фолиеводефицитной) анемии



Макроциты,  
перегруженные Hb

Кольца Кебота

Гиперсегментированные  
гранулоциты

Тельца Жолли

- Панцитопения
- ЦП > 1
- Ретикулоциты ↓

- Анизоцитоз с тенденцией к макроцитозу
- Гиперхромия эритроцитов
- Тельца Жолли, кольца Кебота, базофильная пунктация эритроцитов

**Базофильная зернистость (пунктация) эритроцитов** – гранулы сине-фиолетового или синего цвета, различного размера, располагаются чаще по периферии эритроцита или нормобласта, представляет собой остатки рибосом.

**Тельца Жолли (тельца Хауэлла-Жолли)** – мелкие круглые фиолетово-красные включения размером 1-2 мкм, встречаются по 1 (реже по 2-3) в одном эритроците. Представляют собой остаток ядра после удаления его РЭС.

**Кольца Кебота** – остатки оболочки ядра в виде восьмерки или кольца, окрашиваются в красный цвет.

- В общем анализе крови: панцитопения со снижением эритроцитов менее 1 млн/мкл, макроцитоз (МСV более 100 фл), гиперхромия (МСН более 32 пг), МСНС в норме.
- Эритроцитарная гистограмма смещена вправо, уплощена, растянута за счет анизоцитоза. В мазке макро- и мегалоциты на фоне резкого анизоцитоза, овалоциты, шизоциты, пойкилоцитоз, в эритроцитах остатки ядерной субстанции - тельца Жолли, кольца Кебота, встречается базофильная пунктация, ретикулоциты снижены.
- В сыворотке крови снижена концентрация витамина В<sub>12</sub>. При назначении витамина - ретикулоцитарный криз на 5-7-й день, восстановление Нb в течение 1 мес.
- При дефиците фолата клинические и лабораторные признаки аналогичны В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

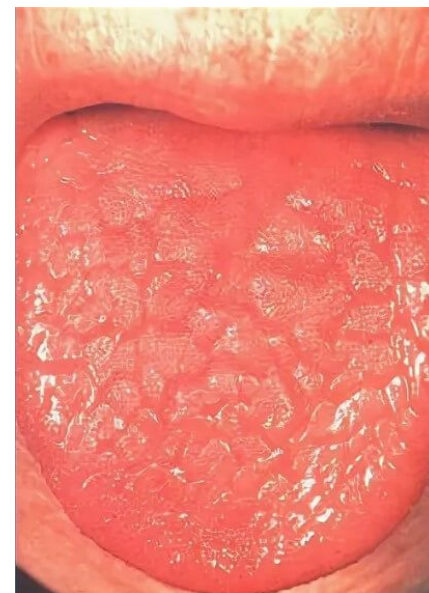
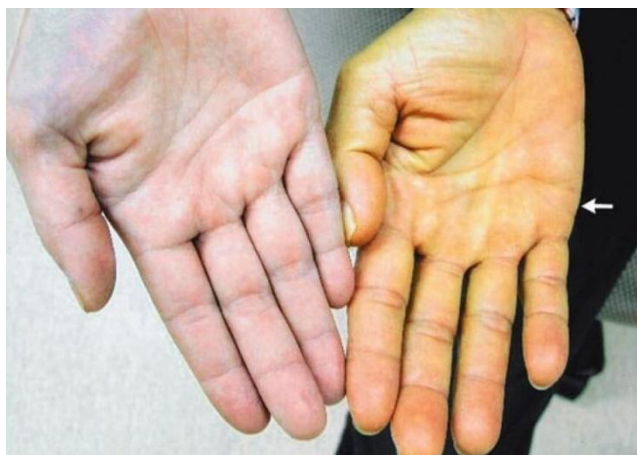
# **V<sub>12</sub>-дефицитная анемия**

При этой анемии нарушается синтез ДНК, что в первую очередь отражается на гемопозе и ведет к задержке созревания клеток.

Нарушение синтеза жирных кислот способствует демиелинизации нервных стволов.

# Клиническая картина

- неврологические расстройства (парестезии, слабость в ногах, вплоть до параличей, судороги, дезориентация, галлюцинации) - **фуникулярный миелоз**;
- поражение ЖКТ (снижение аппетита, диспепсия, **глоссит**-Ярко красный оттенок языка с характерными бороздками (так называемый «лаковый» язык).);
- не большая СМ (связана с повышенным разрушением перегруженных Hb эритроцитов);
- желтушность (из-за разрушения перегруженных Hb эритроцитов).



# Лечение

- Цианкобаламин 500-1000 мкг в сутки
- Через 3-5 дней анализ крови на ретикулоциты – ретикулоцитарный криз, далее до нормализации MCH и MCV
- Тяжелая анемия – гематрансфузия
- Фолиевая кислота по 1 мг 2 р\д до нормализации MCH и MCV
- С целью профилактики – поддерживающие дозы цианкобаламина 500 мкг 2 раза в месяц
- Отсутствие эффекта от терапии, свидетельствует о неправильном диагнозе

# Макроцитарные нормобластные анемии

Причины макроцитарных нормобластных анемий:

- 1) повышенный эритропоэз при гемолитических анемиях (за счет увеличения MCV на фоне высокого ретикулоцитоза);
- 2) увеличение площади мембраны эритроцитов - заболевания печени, обструктивная желтуха, состояние после спленэктомии;
- 3) рефрактерные анемии - миелодиспластический синдром, апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия;
- 4) прочие - алкоголизм, гипотиреоз, хроническая обструктивная болезнь легких, применение цитостатиков.

В костном мозге выявляется расширение красного ростка, эритропоэз нормобластический.

<b>Вид эритроцитов</b>	<b>Микроциты</b>	<b>Макроциты</b>		<b>Нормоциты</b>
MCV	<76 фл	>96 фл		76-96 фл
Миелограмма	-	Мегалобластное кроветворение	Нормобластное кроветворение	-
Диагноз	Дефицит железа. Анемия хронического заболевания. Сидеробластная анемия. Талассемия	Дефицит витамина В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты	Влияние алкоголя. Высокий ретикулоцитоз при гемолизе. Болезни печени. Гипотиреоз. Лекарственные препараты, в том числе азатиоприн	Острая кровопотеря. Анемия хронического заболевания. Хроническая почечная недостаточность (ХПН). Аутоиммунные ревматические болезни. Инфильтрация/фиброз костного мозга. Эндокринные заболевания. Гемолитические

# НОРМОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ

## Анемия при острой кровопотере

При массивной кровопотере в первые несколько часов показатели красной крови сохраняются в норме за счет одновременной потери эритроцитов и плазмы, выброса крови из селезеночного депо.

Степень кровопотери оценивают косвенно по выраженности тахикардии и гипотонии.

При восстановлении объема крови за счет внесосудистой жидкости возникает **острая постгеморрагическая анемия** - нормохромная нормоцитарная.

К концу недели развивается ретикулоцитарный криз за счет стимуляции регенерации эритроидного ростка на фоне гипоксии, связанной с кровопотерей, в это время может определяться макроцитоз.

Тромбоциты сразу после кровопотери снижены, через неделю - повышены.

## Анемии хронических заболеваний

Периферическая кровь: анемия может быть нормохромной нормоцитарной, реже - умеренно микроцитарной, гипохромной, ретикулоциты в норме или снижены. См. микроцитарные гипохромные анемии (анемии хронических заболеваний).



# Апластическая анемия

Апластическая анемия характеризуется резким угнетением костномозгового кроветворения за счет нарушения **пролиферации стволовых клеток**, нарушения **регуляции гемопоэза** иммунокомпетентными клетками, дефекта **стромы костного мозга**.

Развивается резко выраженная **панцитопения** в периферической крови. Врожденная форма - анемия Фанкони, которая сочетается с другими наследственными заболеваниями.

Приобретенные вторичные формы связаны с ионизирующей радиацией, лекарственными препаратами, химическими соединениями, вирусами (вирус гепатита С, ВИЧ-инфекция, парвовирусная инфекция), патологией тимуса (парциальная красноклеточная аплазия аутоиммунного генеза), при эндокринопатиях.

В клинике присутствуют анемический, геморрагический синдромы, инфекционные осложнения.

# Апластическая анемия

**В периферической крови:** нормохромная анемия, умеренный анизоцитоз с тенденцией к макроцитозу, пойкилоцитозу, снижение ретикулоцитов до 0. Лейкопения с абсолютной нейтропенией, относительным лимфоцитозом, тромбоцитопения -  $2-25 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ нередко повышена.

**В костном мозге:** клеточность резко снижена, число мегакариоцитов уменьшено, иногда они отсутствуют, задержка созревания всех ростков, относительный лимфоцитоз (до 30%), плазмоцитоз (до 10-12%), гранулоцитарный и эри-троидный ростки сужены, встречаются макрофаги, фибробласты, увеличено количество сидеробластов.

**Дифференциальную диагностику** апластической анемии проводят с другими заболеваниями, сопровождающимися панцитопенией: острым лейкозом (ОЛ), миелодиспластическим синдромом, метастазами опухолей в костный мозг, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, гемофагоцитарным синдромом, болезнью Гоше, вирусными гепатитами, ревматическими болезнями [системной красной волчанкой (СКВ) и др.], ВИЧ-инфекцией. Основное значение имеет

- Гемолитические анемии

# Другие нормоцитарные анемии

- инфильтрация костного мозга при опухолях системы крови (острые, хронические лейкозы, метастазы других злокачественных опухолей);
- фиброз костного мозга (туберкулез, миелопролиферативные заболевания - идиопатический миелофиброз и др., лимфомы, облучение, отравление бензолом, остеопетроз);
- эндокринные заболевания.

# ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЙ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

В зарубежной клинической практике в настоящее время в качестве отдельных клинических форм выделяют анемии критических состояний и анемии пожилого возраста.

# Анемия критических состояний

Наиболее распространенными причинами анемии являются кровопотери, в том числе связанные с взятием крови для диагностического лабораторного исследования. Потеря крови в связи с этим часто не учитывается, но в отделении интенсивной терапии, где у пациентов берут кровь в среднем 4-6 раз в день, она достигает 40-60 мл ежедневно.

Вторичные кровопотери, связанные с эрозивным гастритом, преимущественно наблюдаются у пациентов на искусственной вентиляции легких, у пациентов с коагулопатиями, с черепно-мозговой травмой, на фоне кортикостероидной терапии, а также при операциях.

У больных отделений интенсивной терапии анемия может быть связана с онкологическими заболеваниями, особенно на фоне химиотерапии, заболеваниями, протекающими с почечной и печеночной недостаточностью, что приводит к угнетению эритропоэза и сокращению жизни эритроцитов.

Сокращение продукции эритропоэтина является ключевой особенностью анемии критических состояний, подобно анемии хронических заболеваний, что опосредуется провоспалительными цитокинами.

Дополнительные эффекты провоспалительных цитокинов включают развитие относительного дефицита железа, дефицит витаминов и изменение метаболизма железа в костном мозге.

## Анемия критических состояний характеризуется:

- ❖ низкой концентрацией в сыворотке железа,
- ❖ снижением общей железосвязывающей способности,
- ❖ низким насыщением трансферрина,
- ❖ нормальными уровнями трансферрина и растворимых рецепторов к трансферрину
- ❖ нормальным или повышенным уровнем ферритина.

Таким образом, у больных **в критическом состоянии могут развиться ЖДА, анемия хронических заболеваний или сочетание того и другого**, что требует дифференцированных подходов к лечению.

# Анемия пожилых

Независимо от степени анемия пожилых часто ассоциируется с высокой смертностью и тяжестью состояния у пожилых пациентов. Диагностику рекомендуется начинать с оценки темпа развития анемии.

**Острая** анемия обычно является результатом кровопотери, гемолиза или апластического состояния костного мозга.

Выделяют три основные вида **хронической** анемии у пожилых людей: анемия из-за дефицита питательных веществ, анемия хронического воспаления и необъяснимая анемия. Частота каждого вида примерно составляет 33%.

Частота анемий увеличивается постепенно с возрастом, приближаясь к 40% у лиц старше 90 лет, причем у большинства из них диагностируют умеренную анемию с концентрацией Hb менее 100 г/л.



# Алгоритм дифдиагностики основных видов анемий

АНЕМИИ: Железодефицитная (ЖДА), В12-дефицитная анемия (В12)  
Гемолитическая анемия (ГА), Апластическая анемия (АА), Анемия хронических заболеваний (АХЗ)

