## Глава 1. Анемии.

Анемия - патологическое состояние, характеризующееся снижением гемоглобина в единице объема крови у женщин ниже 120-117 г/л и гематокрита ниже 35% и у мужчин ниже 140-137 г/л и 40%.

Выделяют несколько принципов классификации анемий:

1. по механизму развития (патогенетическая классификация анемий),

2. по морфологии эритроцитов,

3. по степени тяжести,

4. по степени насыщения эритроцитов гемоглобином,

5. по степени регенерации.

1. Патогенетическая классификация анемий (Л.И.Идельсон, 1979):

А. Анемии, связанные с повышенной кровопотерей.

***1. Вследствие острой кровопотери*** - острая постгеморрагическая анемия.

***2. Вследствие хронической кровопотери*** - хроническая постгеморрагическая анемия

Б. Анемии, обусловленные нарушением кровообразования.

***1. Анемии, связанные с нарушением синтеза гемоглобина.***

1.1. Железодефицитная анемия.

1.1.1. Абсолютный дефицит железа.

1.1.2. Относительный дефицит железа - анемия при хронических заболеваниях.

1.2. Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов.

1.2.1. Наследственная сидероахрестическая анемия.

1.2.2. Анемия при отравлении свинцом.

1.2.3. Эритропоэтическая порфирия.

1.3. Анемии, связанные с количественными нарушениями синтеза цепей

глобина - талассемии.

***2. Мегалобластные анемии, обусловленные нарушением синтеза ДНК и РНК.***

2.1. Приобретенная В12 дефицитная анемия.

2.2. Врожденная В12 дефицитная анемия - синдром Иммерслунд-Гресбека.

2.3. Фолиево-дефицитная анемия.

***3. Апластическая анемия .***

3.1. Наследственная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза и

врожденными аномалиями развития (анемия Фанкони).

3.2. Наследственная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза без

врожденных аномалий развития (анемия Дамешека).

3.3. Наследственная апластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза

(анемия Даймонда-Блекфана).

3.4. Приобретенная идиопатическая апластическая анемия.

***4 . Анемии вследствие опухолевой метаплазии костного мозга при:***

4.1. Остром лейкозе.

4.2. Терминальной стадии хронических лейкозов и генерализованных лимфомах.

4.3. Множественной миеломе.

4.4. Метастазах рака в костный мозг.

***5. Анемия при первичной и вторичной миелодисплазии - миелодиспластические***

***синдромы***.

5.1. Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, без кольцевых сидеробластов.

5.2. Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией.

5.3. Рефрактерная анемия с избытком бластов.

5.4. Неклассифицируемый МДС.

***6. Анемия, связанная с дефицитом эритропоэтина при хронической почечной***

***недостаточности.***

В. Анемии, обусловленные повышенным разрушением эритроцитов.

**I. Наследственные гемолитические анемии.**

***1. Мембранопатии.***

1.1. Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара).

1.1. Овалоцитоз.

1.1. Стоматоцитоз.

1.1. Акантоцитоз.

***2 Ферментопатии.***

2.1. Дефицит эритроцитарных гликолитических ферментов активности - пируваткиназы.

2.2. Аномалии обмена эритроцитарных нуклеотидов

2.3. Дефицит ферментов, участвующих в пентозофосфатном и глютатионовом

метаболизме - дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

***3. Гемоглобинопатии.***

3.1. Серповидно клеточные синдромы:

* Носительство признаков серповидноклеточности (гемоглобин AS),
* Серповидно-клеточная анемия (гемоглобин SS),
* Двойной гетерозиготный статус: сочетание гетерозиготной формы, серповидно-клеточной анемии с бета-талассемией, гетерозиготных форм, гемоглобинопатий S и C (SC), S и D (SD),
* Гомозиготная форма гемоглобинопатии CC,

3.2. Анемии с нестабильными гемоглобинами:

врожденная гемолитическая анемия с тельцами Гейнца

**II Приобретенные гемолитические анемии.**

***1. Неиммунные.***

1.1. Гемолитическая анемия, обусловленная действием механических факторов.

1.2. Гемолитическая анемия, обусловленная действием химических факторов.

1.3. Гемолитическая анемия, обусловленная действием физических факторов.

1.4. Гемолитическая анемия, обусловленная действием биологических факторов.

***2. Иммунные (идиопатические и симптоматические)***

2.1. Изоиммунные.

2.2. Гетероиммунные (гаптеновые).

2.3. Аутоиммунные.

* АИГА с неполными тепловыми агглютининами: идиопатическая, симптоматическая
* АИГА с полными холодовыми агглютининами: идиопатическая холодовая гемагглютининовая болезнь, симптоматическая.
* Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (анемия Доната—Ландштейнера): острая и хроническая формы.
* Гемолизиновая (с кислотными и тепловыми гемолизинами) форма.
* АИГА, протекающая с синдромом парциальной красноклеточной аплазии.

***3. Приобретенная мембранопатия:***  пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).

2. По морфологии эритроцитов анемии делят на:

* гипохромные нормо- микроцитарные (обусловленные нарушением синтеза

гемоглобина),

* нормохромные микросфероцитарные (наследственный микросфероцитоз),
* нормохромные нормоцитарные (гемолитические анемии, апластическая анемия, анемии при опухолевой метаплазии костного мозга),
* гиперхромные макроовалоцитарные (обусловленные нарушением синтеза ДНК и РНК, анемии при опухолевой метаплазии костного мозга, миелодисплазии, анемии у алкоголиков, при гипотиреозе).

3. По степени тяжести анемии классифицируют:

I степени (легкая) - гемоглобин - 130 (М)- 120 (Ж) - 99 г/л

II степени (средняя) - 99-66 г/л

III степени (тяжелая) - 66-33 г/л

IY степени (крайней тяжести) - ниже 33 г/л.

4. По степени насыщения эритроцитов гемоглобином анемии классифицируют:

гипохромная - ПГ или ЦП < 0,8

нормохромная - ЦП= 0,8-1,0

гиперхромная - ЦП> 1,0

5.По степени регенерации выделяют:

гипорегенераторную - ретикулоцитов меньше 0,5%

норморегенераторную - ретикулоцитов 0,5-1,5%

гипергеренераторную - ретикулоцитов больше 1,5%.

1. **Железодефицитная анемия.**

– самая распространенная форма анемий. Ее отличительными чертами являются:

* высокая распространенность среди лиц всех возрастов с преобладанием у женщин детородного возраста,
* связь с хронической кровопотерей,
* наличие в клинике циркуляторно-гипоксического и сидеропенического синдромов, сопровождающихся трофическими нарушениями.
* по данным полного анализа крови это гипохромная, нормо- микроцитарная анемия, гипорегенераторная (до начала терапии препаратами железа), различной степени тяжести. Характерен гипертромбоцитоз до 600,0 х 10 9/л, но иногда, напротив, может быть незначительная тромбоцитопения. Характерных изменений со стороны лейкоцитов не отмечено.

Установлено, что в организме взрослого человека весом 70 кг содержится 4,5 г железа. Ферритин - железосодержащий белок негемовой структуры является основной формой депонирования железа. В организм железо поступает с мясными и растительными продуктами. Всасывается преимущественно железо в виде гема. Место всасывания железа - двенадцатиперстная кишка и начальная часть тощей кишки. Максимальная всасывательная способность кишечника составляет 2-2,5 мг в сутки. Физиологические суточные траты железа с калом, мочой, желчью, потом составляют 1 мг для мужчин и женщин. Дополнительно к этому женщины теряют железо с менструальной кровопотерей. Так как в 2 мл крови содержится 1 мг железа, то в зависимости от объема кровопотери дополнительные потери железа в пересчете на одни сутки у женщин могут достигать от 0,5 мг (при 30 мл кровопотери) до 2 мг (при 120 мл кровопотери). В последнем случае суточные потери железа могут превышать максимально возможное его всасывание. Общие потери железа при беременности и лактации составляют 800 мг. Закладка депо железа в организме новорожденного происходит в последнем триместре беременности, и особенно в последнем месяце. Дети, рожденные недоношенными, или от второй, третьей беременности с коротким интервалом между родами, или рожденные женщиной, страдающей дефицитом железа, имеют врожденное железодефицитное состояние.

При дефиците железа анемия далеко не первое и не единственное проявление патологического состояния организма. Помимо участия в синтезе гемоглобина, железо является составной частью важной для организма ферментативной системы - цитохромоксидаз, участвующих в обменно-метаболических процессах.

***Причины дефицита железа в организме.***

1. Основная причина дефицита железа в организме - повышенная кровопотеря: меноррагия и метроррагия, кровотечения из пищеварительного тракта, почечные, носовые, легочные.
2. Неадекватное поступление железа в организм в условиях повышенной потребности в нем: беременность, период интенсивного роста организма. При этом следует помнить, что обычно плохое питание (однообразное, с малым количеством мясных продуктов) без кровопотери не ведет к развитию ЖДА.
3. Нарушение всасывания железа в кишечнике: массивные резекции тонкого кишечника, синдром мальабсорбции.
4. Врожденное железодефицитное состояние: недоношенность, наличие железодефицитного состояние у матери.
5. Нарушение синтеза транспортного белка – трансферрина: наследственный, приобретенный при нарушении белковообразовательной функции печени

***Клинические проявления:***

1. *Циркуляторно-гипоксический синдром.* Характерны головные боли, головокружение, шум в ушах, мушки перед глазами, обморочные состояния, слабость, учащенное сердцебиение, боли с сердце, одышка при незначительной физической нагрузке. В совокупности может иметь место общая слабость, пониженная работоспособность, значительное снижения жизненного тонуса. Тяжелая и длительная ЖДА приводит к развитию анемической миокардиодистрофии и гиперкинетической деятельности сердца.

2. *Сидеропенический синдром* в сочетание с трофическими нарушениями объединяет следующие симптомы: койлонихии (истонченные, исчерченные, ломкие ногти),сухость и шелушение кожи, глоссит и ангулярный стоматит, хейлит (заеды в углах рта), нарушение глотания, эзофагит, ахлоргидрия, ночное недержание мочи, pica chlorotica - извращение вкуса, повышенная склонность к инфекционно-воспалительным заболеванием.

Диагностика железодефицитной анемии включает два обязательных этапа:

1. выявление анемии и доказательство абсолютного дефицита железа;
2. выявление причины возникновения дефицита железа (у женщин прежде всего гинекологическое обследование, у мужчин - полное обследование ЖКТ и др.).

***Критерии диагноза ЖДА.***

1. Анемия со снижение Нв крови менее 127-117 г/л, гипохромный характер анемии с показателем гемоглобина меньше 0,8, снижение гематокрита ниже 37- 42%.
2. Характерные изменения эритроцитарных индексов:

* уменьшение среднего объема эритроцитов (MCV) ниже 88 мкм.куб,
* уменьшение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) ниже 30 пг,
* уменьшение средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) ниже 33 пг.

1. Морфологические изменения эритроцитов в мазке периферической крови: анизоцитоз, микроцитоз, гипохромия, пойкилоцитоз.
2. Снижение концентрации железа в сыворотке крови ниже 6,6 ммоль/л у женщин и ниже 10,6 ммоль/л у мужчин (в норме железо сыворотки при определение бетафенантролиновым методом составляет у женщин 6,6-26,0 ммоль/л, у мужчин – 10,6-28,3 ммоль/л).
3. Повышение ЛЖСС (норма 50,2+4мкмоль/л). ОЖСС отражает количество трансферрина в сыворотке и в норме составляет 30,6-84,6 мкмоль/л. ЛЖСС определяется как разность между ОЖСС и сывороточным железом.
4. Снижение концентрации ферритина в сыворотке крови ниже 60 мкг/л для женщин и 80 мкг/л для мужчин.

Абсолютных показаний для исследования клеточного состава костного мозга при ЖДА нет. В случаях осуществления пункции костного мозга подтверждением дефицита железа может быть цитохимическая окраска на сидеробласты. Сидеробласты - эритрокариоциты костного мозга, содержащие гранулы железа, выявляемые методом цитохимической окраски посредством реакции с солянокислым раствором железосинеродистого калия с последующим окрашиванием сафранином.

1. Уменьшение количества сидеробластов меньше 20%.

***Лечение.*** Терапия препаратами железа перорального применения является оптимальным и эффективным способом лечения ЖДА в случаях, если удается установить и ликвидировать причину возникновения дефицита железа. Для взрослых адекватная терапевтическая суточная доза составляет 100-160 мг элементарного железа. Препараты, содержащие железо в быстро освобождающейся форме (ферроплекс, ферроцерон**)** способны эффективно излечивать это заболевание в случаях достаточной кратности приемов (3 раза в сутки), дозы (9 или 3-4 таб в сутки соответственно) и длительности терапии не менее 1-2 мес (до восстановления Нв и Э.,) с последующим приемом препаратов в той же дозе по 10 дней каждого мес еще 4-6 мес для восполнения депо железа в организме. При этом могут проявляться их побочные эффекты (металлический вкус во рту, диспепсия, тошнота, нарушения стула), и больные отказываются от длительного, регулярного приема. Создание ретардных форм препаратов железа (ферро-градумент, тардиферон, сорбифер дурулес) при их приеме 1-2 таблетки в сутки помогло решить проблему преодоления побочных эффектов терапии. Длительность терапии остается такой же, как и при лечении нератардными препаратами железа.

1. **В12 дефицитная анемия**

- занимает второе место среди дефицитных анемий, ее отличительными чертами являются:

* наибольшая частота у пожилых пациентов,
* появление в костном мозге мегалобластов,
* внутрикостномозговое разрушение эритрокариоцитов,
* панцитопения в периферической крови,
* гиперхромия эритроцитов,
* атрофические изменения слизистой желудочно-кишечного тракта,
* изменения нервной системы по типу фуникулярного миелоза.

Витамин B12 содержится в мясе, яйцах, сыре и молоке, в печени и почках и связан с белком. Количество витамина B12 в организме взрослого здорового человека составляет 2 - 5 мг. Печень - основной орган-депо витамина B12. Требуется 3-6-12 лет для развития дефицита витамина B12 при нарушении его всасывания. Основная масса витамина В12 всасывается при участие термолябильного, щелочеустойчивого гликопротеина, секретируемого париетальными клетками желудка - фактора Кастля.

В организме витамин В12 участвует в двух основных процессах. Во-первых, его кофермент **метилкобаламин** необходим для обеспечения нормального эритробластического кроветворения. При его дефиците нарушается образование тетрагидрофолиевой кислоты из тимидинмонофосфата, а в итоге нарушается синтез ДНК и появляются признаки мегалобластического кроветворения. Во-вторых, другой его кофермент **аденозилкобаламина**, не имеющий отношения к фолиевой кислоте, необходим для нормального обмена жирных кислот в нервной ткани. Одним из промежуточных продуктов распада является токсическая метилмалоновая кислота. Аденозилкобаламин участвует в образовании янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты. При дефиците витамина B12 в организме имеет место накопление токсичной метилмалоновой кислоты с поражением нервной системы по типу демиелинизирующего процесса..

***Причины дефицита витамина В12.***

1. Дефект всасывания.
2. Нарушение секреции внутреннего фактора: атрофия слизистой вследствие аутоиммунного гастрита, наследственные нарушения секреции внутреннего фактора.
3. Нарушение проникновения витамина B12 через стенку тонкой кишки: общее снижение кишечного всасывания при тропическом спру, целиакии, регионарном илеите, у лиц, перенесших резекцию тонкой кишки, изолированное нарушение всасывания витамина B12, чаще всего наследственное.
4. В следствие повышенного потребления витамина В 12.
5. Конкурентное поглощение большого количества витамина B12 в кишечнике при глистных инвазиях (широкий лентец).
6. Синдром «слепой петли» или множественный дивертикулез тонкого кишечника - наличие кишечной трубки, выключенной из процесса естественного пассажа пищевого комка, с ростом в этих местах кишечной микробной флоры, поглощающей витамин B12.
7. Длительный гипергемолиз.

***Клинические проявления:***

*1. Циркуляторно-гипоксический синдром.* Постепенно у больного появляется утомляемость, слабость, сердцебиение, одышка при физической нагрузке. Характерен внешний вид больных: одутловатость, пастозность лица с бледно-желтушным оттенком кожи, желтушностью склер.

*2. Синдром желудочно-кишечных нарушений.* Желудочная секреция у большинства больных с дефицитом витамина B12 резко снижена, что проявляется косвенными признаками ахилии: наклонность к поносам, непереносимость молока, отрыжка тухлым. При рентгеноскопии желудка нередко обнаруживаются нарушения эвакуаторной деятельности желудка, уплощенные и сглаженные складки. При ФГДС обнаруживается атрофия слизистой желудка, которая подтверждается данными гистологии.

В 25% случаев может иметь место *небольшое увеличение размеров селезенки*, а иногда и печени. У четверти больных с дефицитом витамина В12 имеют место субъективные или объективные признаки *глоссита*. На языке обнаруживаются участки десквамации эпителия и атрофий нитевидных сосочков (десквамативный глоссит). Так называемый лакированный язык встречается лишь у десятой части больных. Субъективно пациенты отмечают дискомфорт, жжение, пощипывание во время приема кислой, острой, грубой пищи. Иногда при дефиците витамина В12 определяется *субфебрильная лихорадка*.

*3. Фуникулярный миелоз.* Наиболее ранними симптомами поражения нервной системы являются парестезии и нарушения чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавками или иголками, ощущение холода, онемение в конечностях, ощущение “ватных ног”, ползания мурашек. Реже бывают опоясывающие боли, напоминающие табетические. Нередко наблюдаются признаки выраженной мышечной слабости, могут развиться мышечные атрофии. Вначале могут быть явления полиневрита, но затем присоединяется поражение спинного мозга. Нижние конечности поражаются в первую очередь. Это поражение чаще всего симметричное. При прогрессировании процесса нарушается поверхностная чувствительность, способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. Поражение может распространяться на область живота и даже выше. Руки поражаются редко и степень поражения всегда значительно меньшая, чем ног. При глубоком поражении нарушается вибрационная и глубокая чувствительность. У некоторых больных теряется обоняние, слух, нарушаются вкусовые ощущения, функции тазовых органов, возникают тяжелые трофические расстройства. Иногда у больных появляются психические нарушения, бред, галлюцинации как слуховые, так и зрительные. У некоторых больных описаны эпилептические приступы. В самых тяжелых случаях наблюдаются кахексия, арефлексия, стойкие параличи нижних конечностей.

Диагностика В12 дефицитной анемии включает два этапа**:**

1. Собственно установление диагноза мегалобластной анемии.
2. Доказательство дефицита витамина В 12 и установление причины его возникновения.

***Критерии диагноза В12 дефицитной анемии.***

1. *В общем анализе крови* выявляют анемию, как правило, в сочетании с тромбоцитопенией и лейкопенией (гранулоцитопенией). Анемия чаще всего гиперхромная, реже нормохромная. Макро-овалоцитоз эритроцитов, во многих из них обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота). Макроцитоз тромбоцитов, макроцитоз и гиперсегментация нейтрофилов. Нередко в периферической крови обнаруживаются эритрокариоциты. Количество ретикулоцитов, как правило, снижено. Характерные изменения эритроцитарных индексов:

* увеличение среднего объема эритроцитов (MCV) ниже 98 мкм.куб,
* увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) выше 38 пг,
* увеличение средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) ниже 33 пг.

Наличие таких изменений в анализе крови является абсолютным показанием для проведения пункционного исследования костного мозга.

1. *При анализе клеточного состава костного мозга* выявляют увеличение % клеток эритроидного ряда. Эритрокариоциты меняют свой внешний вид, превращаясь в мегалобласты. Для мегалобластов (эритрокариоцитов в условиях дефицита витамина В 12) характерны большие размеры клеток, базофильная цитоплазма, нежная хроматиновая сеть ядра не только на ранних, но и на поздних стадиях созревания. Клетки миелоидного ряда увеличены в размерах. Макроцитоз характерен и для клеток гранулоцитарного ряда метамиелоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов. Отмечается гиперсегментация ядер нейтрофилов. Количество мегакариоцитов в большинстве случаев нормальное, в тяжелых случаях наблюдаются уменьшение числа мегакариоцитов, изменения в их ядрах, напоминающие изменения в мегалобластах.
2. *Изменения биохимических показателей крови* разнообразны. Характерна умеренная гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина. Его повышение связано в первую очередь с внутрикостномозговым распадом эритрокариоцитов. Содержание железа сыворотки бывает обычно нормальным или несколько повышенным до начала лечения. В период лечения в связи с быстрой утилизацией железа его содержание в сыворотке снижается. Это снижение не говорит о низком содержании железа в запасах. Ахилия сама по себе не приводит к развитию дефицита железа.
3. *Эффект от терапии витамином В12.* Ретикулоцитарный криз - 10-20-кратное повышение количество ретикулоцитов в анализе крови на 5-7 день от начала терапии витамином В12, с последующим восстановлением до нормы всех показателей общего анализа крови.

***Лечение.*** Основным методом лечения является применение витамина B12. Препараты витамина В12 цианкобаламин и гидроксикобаламин вводят парентерально. Для лечения В12-дефицитной анемии цианкобаламин принято применять в дозе 200—400 мкг в тяжелых ситуациях 2 раза в сутки, а чаще 1 раз в сутки. Препарат вводят в течение 4-6 недель. Гидроксикобаламин достаточно вводить через день в дозе 1 мг в сутки в течение 4 недель. С целью профилактики рецидива В12 дефицитной анемии в последующем пожизненно вводят 200-400 мкг – 1 раз в мес или курсами по 10-14 инъекций 1-2 раза в год. Введение фолиевой кислоты при дефиците витамина В12 не показано. Более того, лечение одной фолиевой кислотой без витамина B12 может ухудшить состояние больного, усилить неврологическую симптоматику. Лечение препаратами железа при дефиците витамина B12, как правило, не требуется, если нет у больного дефицита железа. В отдельных случаях препараты железа назначают после ретикулоцитарного криза с целью стимуляции эритропоэза.

1. **Фолиеводефицитная анемия**

- мегалобластная анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты, характеризуется:

* появлением в костном мозге мегалобластов,
* внутри костномозговым разрушением эритрокариоцитов,
* панцитопенией в периферической крови,
* гиперхромией эритроцитов,
* атрофическими изменениями слизистой желудочно-кишечного тракта.

Фолиевая кислота в ее различных формах содержится у человека в количестве 5-20 мг и ее запасы при нарушении поступления в организм могут истощиться за 4 мес. Суточная потребность в витамине составляет 100-200 мкг, минимально 50 мкг. Потребность в этом в нем увеличивается во много раз при беременности, при гемолитических анемиях. Общее количество фолиевой кислоты в диете при полноценном питании составляет 500-600 мкг в сутки. Она содержится в значительном количестве в овощах и фруктах. Более 50% ее разрушается при кулинарной обработке. Фолиевая кислота всасывается в верхнем отделе тонкой кишки. Способность кишечника всасывать фолиевую кислоту намного превышает суточную потребность в витамине.

Фолиевая кислота вместе с витамином B12 принимает участие в синтезе ДНК и делении дифференцирующихся клеток костного мозга.

***Причины дефицита фолиевой кислоты.***

1) у новорожденных - вскармливание козьим молоком, содержащим малое количество фолиевой кислоты.

2) длительный прием противосудорожных препаратов, противозачаточных средств, некоторых туберкулостатиков.

3) алкоголизм.

4) беременность при плохом питании и повышенной потребности в витамине случаях, когда беременная женщина страдает наследственной или приобретенной гемолитической анемией, при которых повышен расход фолиевой кислоты, а также когда женщина употребляла до беременности противосудорожные препараты или большое количество алкогольных напитков.

5) нарушение кишечного всасывания: массивная резекция тонкого кишечника, при тропическом спру, целиакии, при синдроме “слепой петли”. В этих случаях может иметь место сочетание дефицита витамина B12 и фолиевой кислоты. Описаны редкие случаи изолированного наследственного нарушения всасывания фолиевой кислоты при нормальном всасывании других веществ, в том числе витамина B12.

***Клинические проявления.***  Дефицит фолиевой кислоты встречается чаще у детей и у молодых женщин. Для него в отличие от дефицита витамина B12 не характерна полнота, одутловатость лица. Иктеричность склер наблюдается сравнительно часто. В целом клиника схожа с таковой при В12 дефицитной анемии. Нет неврологических нарушений. Редко наблюдается гистаминоупорная ахилия, хотя понижение желудочной секреции бывает. Глоссит наблюдается также крайне редко.

***Критерии диагноза:***

* + - 1. Лабораторные признаки аналогичны таковым при В12 дефицитной анемии.
      2. Отсутствие симптомов поражения нервной системы.
      3. Эффект от терапии фолиевой кислотой.

***Лечение.*** Лечебная доза фолиевой кислоты составляет 5—15 мг в сутки. Она оказывается достаточной даже в случае нарушенного всасывания фолиевой кислоты. Обычно не приходится прибегать к парентеральному введению фолиевой кислоты. При выявлении дефицита фолиевой кислоты во время беременности или во время кормления следует назначать ту же дозу препаратов, а после нормализации эритропоэза доза может быть уменьшена до 1 мг в сутки на весь период беременности и кормления. Профилактика фолневодефицитной анемии должна проводиться у беременных, страдающих наследственной или приобретенной формами гемолитической анемии, талассиями. Доза фолиевой кислоты должна быть не более 5 мг в сутки.

**4. Апластическая анемия.**

Апластическая анемия и гипопластическая по сути одно и тоже заболевание. Концепция АА была представлена в 1888 Эрлихом, который описал быстропрогрессирующий случай тяжелой анемии и лейкопении с лихорадкой, изъязвлением десен и меноррагией у молодой женщины, тромбоциты не были описаны. На аутопсии активного костного мозга не обнаружено, и Эрлих отнес этот случай к первичной депрессии костномозговой функции.

Различают врожденные наследственные и приобретенные формы АА. Врожденные наследственные апластические анемии встречаются редко. В зависимости от характера кроветворения выделяют формы с поражением всех ростков (истинная апластическая анемия), к ним относятся: наследственная ААс общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития (анемия Фанкони) и наследственная ААс общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития (анемия Дамешека). Помимо этого выделяют наследственную АА с угнетением только эритропоэза (парциальная краснклеточная аплазия) или наследственная ААс избирательным поражением эритропоэза (анемия Даймонда-Блекфана).

Приобретенная идиопатическая АА - заболевание, характеризующееся панцитопенией в периферической крови с гипоклеточным костным мозгом при исключении других причин недостаточности костного мозга, прежде всего опухолевых заболеваний кроветворной ткани или других органов с метастазами в костный мозг.

Это относительно редкое заболевание, в Европе возникают 2 новых случая ежегодно на 1 миллион населения. В Азии частота в 2-3 раза выше. Большая пропорция пациентов - дети или молодые взрослые.

Механизм уменьшения гемопоэза при АА связывают прежде всего с выраженной редукцией морфологически распознаваемых клеток предшественников и ранних клеток предшественников (CD34+) в результате иммунных механизмов подавления кроветворения и дефектов микроокружения (недостаточная выработка ростовых факторов) при возможном предварительном воздействии на костный мозг ряда химических веществ (бензол), лекарственных препаратов (левомицетин) и вирусов (вирусы гепатита В, С, Эпштейна-Барр и др.). Не исключается наследственная предрасположенность к АА.

***Клинические проявления АА*** включают самые разнообразные симптомы в рамках анемического, геморрагического и инфекционно-воспалительного синдромов при отсутствии спленомегалии и/или лимфоаденопатии.

Первые жалобы больного чаще всего связаны с развитием анемии. Как правило, это повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах, плохая переносимость душных помещений. Появление кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных), немотивированных синяков и петехий обычно настораживает больных и вынуждает обращаться за медицинской помощью. Жалобы, связанные с инфекционными осложнениями на фоне агранулоцитоза у больных АА, практически ничем не отличаются от таковых при независимо протекающей бактериальной инфекции.

При осмотре у больного отмечают бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, проявления геморрагического диатеза в виде мелкоточечных петехий и небольших синяков. Обусловленная анемией недостаточность кровообращения в большом круге может приводить к появлению отеков, в первую очередь на нижних конечностях, и к увеличению размеров печени. Различные воспалительные заболевания проявляются характерными для них физикальными признаками.

По мере прогрессирования заболевание смерть больных наступает от септических или геморрагических осложнений.

***Критерии диагноза:***

1. трехростковая цитопения: анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения.
2. аплазия костного мозга по данным трепанобиопсии: преобладание жирового костного мозга над деятельным в биоптате подвздошной кости. Миелограмма дает лишь ориентировочные результаты.

Степень угнетения гемопоэза при АА может быть различной. В связи с этим выделяют просто АА, тяжелую АА (ТАА) и сверхтяжелую АА (СТАА).

**ТАА:**

* Гранулоцитопения в пределах 0,2-0,5 х 10 9/л
* Тромбоцитопения менее 50,0 х 10 9/л

**СТАА :**

* Гранулоцитопения менее 0,2 х 10 9/л
* Тромбоцитопения менее 50,0 х 10 9/л

***Лечение***. Терапия выбора: ТКМ от гистосовместимого донора или современная иммуносупрессивная терапия АЛГ (20 мг/кг в/в капельно в день – 5 дней) и циклоспорином А (начальная доза 10 мг/кг, потом 4-5 мг/кг длительно). Лечение АА не обходится без заместительной терапии компонентами крови (эритроцитная масса, тромбоцитная масса), антибактериальной, противогрибковой терапии.

При отсутствии иммуносупрессивной терапии или ТКМ продолжительность жизни больных не превышает 6 мес. Следует помнить, что применение ГКС при АА углубляет иммунодефицитный синдром, не оказывая значимого влияния на гемопоэз. Поэтому их применение ограничивают только целями профилактики сывороточной болезни при терапии АЛГ.

1. Гемолитические анемии.

- обширная группа заболеваний, различающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине, методам лечения, общим признаком которых является укорочение продолжительности жизни эритроцитов.

В норме продолжительность жизни эритроцитов составляет 100—120 дней. К этому времени эритроциты постепенно становятся микроцитами и подвергаются секвестрации макрофагами в синусах селезенки, а также в костном мозге. В результате физиологического распада эритроцитов образуется пигмент билирубин, циркулирующий в крови в виде свободного билирубина, который из крови транспортируется в печеночную клетку, где при участии ферментов соединяется с глюкуроновой кислотой. Образующийся билирубин-глюкоронид проникает из печеночных клеток в желчные ходы, а затем вместе с желчью выделяется в кишечник.

Все **гемолитические анемии** подразделяют на **наследственные и приобретенные**. По типу дефекта, приводящего к преждевременной гибели эритроцитов, выделяют **три основные группы наследственных гемолитических анемий**:

1. мембранопатии,
2. ферментопатии
3. гемоглобинопатии (см. патогенетическую классификацию анемий).

**Приобретенные гемолитические анемии** подразделяют по механизму гемолиза, месту гемолиза и клеточной популяции, подвергающейся преждевременной гибели.

**По механизму гемолиза выделяют:**

1. Иммунные.
2. Неиммунные.
3. Вследствие приобретенной мембранопатии – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

**Место разрушения эритроцитов:** преждевременная гибель эритроцитов может проходить в кровеносном русле с высвобождением их содержимого непосредственно в плазму. В этом случае принято говорить о ***внутрисосудистом гемолизе****.* Он может быть обусловлен механической травмой эритроцитов, фиксацией на их поверхности комплемента или воздействием экзогенных токсинов.

Преждевременное разрушение эритроцитов в селезенке и в печени, где эритроциты поглощаются клетками системы фагоцитирующих макрофагов (СФМ) - называют ***внутриклеточным гемолизом.***

Клетки СФМ осуществляют захват эритроцитов в двух условиях:

1) при изменении поверхностных свойств эритроцитов. Примером является фиксации иммуноглобулинов (антител) на поверхности мембраны эритроцитов. Макрофаги селезенки в свою очередь имеют специфические рецепторы к иммуноглобулинам;

2) при ограничении возможности деформирования эритроцитов, что затрудняет их прохождение по фильтрационному руслу селезенки.

**Клеточная популяция подвергающаяся гемолизу**: преждевременному разрушению могут подвергаться не только зрелые эритроциты (собственно гемолитические анемии), но и эритрокариоциты костного мозга. Последнее может иметь место при В12-дефицитной анемии. Существует и самостоятельная нозологическая форма с преждевременным разрушением ядросодержащих незрелых клеток эритроидного ряда кроветворения – парциальная красноклеточная аплазия.

При всем многообразии нозологических форм гемолитических анемий они имеют схожую клиническую картину. Поэтому при установлении диагноза принято в первую очередь ориентироваться на наличие у больного абсолютного критерия гемолиза или на косвенные критерии гемолиза для доказательства факта гемолитической анемии. После этого проводят ряд патогномоничных тестов, специфичных для той или иной формы анемии.

***Абсолютный критерий гемолиза -*** уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, определяемой радиоизотопным методом. В широкой клинической практике данное исследование, как правило, недоступно, поэтому ориентироваться приходиться на косвенные критерии гемолиза.

***Косвенными критериями гемолиза*** являются:

1. *Факт наличия анемии*, т.е. снижения гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и 140 г/л у мужчин.

2. *Ретикулоцитоз крови больше 2%.*

3. *Эритроидная гиперплазия костного мозга* (повышение эритрокариоцитов в костном мозге больше 20-24%).

4. *Повышение концентрации свободного или “непрямого” билирубина в сыворотке крови. Желтуха.*

5. *Снижение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови* вследствие связывания его со свободным гемоглобином.

Следующие два косвенных критерия гемолиза в числе предыдущих позволяют заподозрить внутрисосудистый гемолиз:

6. *Гемосидеринурия*. Появление гемосидерина в моче, определяемое при окраске ее осадка, свидетельствует о том, что превышен порог фильтрации через почечные клубочки свободного гемоглобина плазмы.

7. *Гемоглобинурия*. При превышении порога гемоглобинсвязывающей способности гаптоглобина свободный гемоглобин плазмы проходит через почечные клубочки. Профильтрованный гемоглобин реабсорбируется на уровне проксимального нефрона, где и катаболизирует in situ, при этом железо гема включается в состав белков, осуществляющих функции депонирования железа (ферритин и гемосидерин). При нарушении абсорбирующей способности канальцевых клеток наступает гемоглобинурия. Присутствие гемоглобина в моче свидетельствует о выраженном внутрисосудистом гемолизе. Иногда возникает необходимость решить вопрос, представляет ли собой бензидинположительный гемовый пигмент в моче гемоглобин или миоглобин. Проще всего определить это путем изучения плазмы после центрифугирования крови с добавленным к ней антикоагулянтом. Из-за более высокой относительной молекулярной массы гемоглобин труднее, чем миоглобин, проникает через почечный барьер и медленнее выводится через почки. При гемоглобинурии плазма отличается красно-коричневым цветом, а при миоглобинурии ее цвет не отличается от нормы.

Косвенный критерий, позволяющий в числе прочих заподозрить внутриклеточный гемолиз:

8. *Спленомегалия*.

Важная функция селезенки заключается в захвате и разрушении эритроцитов с дефектами, даже минимальными, которые нередко невозможно выявить при микроскопии. В норме селезенка не оказывает никакого воздействия на интактные, неизмененные эритроциты.

Селезенка, уже увеличенная по какой-либо причине, может вызывать разрушение нормальных эритроцитов. Выделяют три основные причины спленомегалии:

1. Инфильтративные процессы - миелопролиферативные болезни; лимфомы и болезни накопления, например, болезнь Гоше.

2. Системные воспалительные болезни, сопровождающиеся гипертрофией ткани селезенки.

3. Болезни, сопровождающиеся застойной спленомегалией.

Гемолиз может наступить при любом увеличении селезенки. Такое состояние обозначают термином гиперспленизм.

9. *Изменения нормальной морфологии эритроцитов*.

Большая часть гемолитических анемий сопровождается изменениями морфологии эритроцитов. При этом определяют следующие патологические формы эритроцитов:

**Сфероциты –** эритроциты, напоминающие свинцовые шарики, с плотным окрашиванием

без зоны просветления в центре, обычно уменьшенных размеров Сфероцитоз служит диагностическим признаком вовлечения в патологический процесс селезенки. Сфероциты обнаруживаются при:

* наследственном сфероцитозе;
* аутоиммунной гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами.

**Шизоциты** (обломки эритроцитов) позволяют заподозрить их травматическое повреждение при:

* механическом гемолизе, в том числе и при имплантированных искусственных клапанах сердца;
* микроангиопатической гемолитической анемии (например, вследствие тромботической тромбоцитопенической пурпуры, гемолитико-уремического синдрома, диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

**Мишеневидные эритроциты** часто при наличии гипохромии характерны для:

* гемоглобинопатии С
* болезней печени (гепатиты, цирроз).
* талассемии.

**Акантоциты** - эритроциты, покрытые шипами. Их рассматривают как артефакт, если они располагаются преимущественно по краям мазка. Если же они появляются в мазке окруженными интактными эритроцитами, это служит ключом к диагнозу и могут быть выявлены при:

* почечной недостаточности,
* постспленэктомическом синдроме,
* абеталипопротеинемии,
* нервной анорексии,
* наследственном акантоцитозе (шпороклеточной гемолитической анемии) – наследственной гемолитической анемии из группы мембранопатий.

**Эритроциты в форме серпа или полумесяца** типичны для серповидно-клеточных синдромов.

10. *Наличие антиэритроцитарных антител.*

Обнаружение антиэритроцитарных антител путем серологической диагностики выходит за рамки просто подтверждения факта гемолитической анемии, является важным этапом для установления нозологического диагноза и основой диагностирования приобретенных аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА). АИГА – самая часто форма гемолитических анемий у взрослых.

По механизму образования (попадания в организм) антиэритроцитарные антитела подразделяют на:

* Изоиммунные, попадающие в организм из вне. Примером служит иммунный гемолиз при переливании АВ0-несовместимой, резус несовместимой крови, при гемолитической болезни новорожденных,
* Гетероиммунные, обусловленные попаданием в организм гаптенов - частиц, обладающих свойствами антигенности, но не обладающих свойствами иммуногенности из-за малой молекулярной массы. Гаптены могут оседать на эритроцитах с образованием комплекса со свойствами антигенности и высокой молекулярной массой, запускающего процесс антителообразования. Антитела образуются не к эритроцитам или к гаптену, а именно к комплексу гаптен-эритроцит. По мере выведения гаптена из организма процесс антителообразования прекращается. Гемолиз эритроцитов внутрисосудистый носит острый преходящий характер. Но в случаях попадания массивных количеств гаптена и отсутствия адекватной терапии могут развиваться тяжелые осложнения (ДВС-синдром, ОПН) с летальным исходом. против комплекса гаптен-эритроцит,
* Аутоиммунные, образующиеся против собственных неизмененных эритроцитов в результате срыва иммунологической толерантности.

Аутоантитела, иммуноглобулины различных классов, сами по себе неоднородны. Их свойства были изучены в лабораторных условиях. И в зависимости от вида и условий, необходимых для их взаимодействия с эритроцитами, их подразделяют на:

* **агглютинины и гемолизины.**
* **тепловые и холодовые**
* **полные и неполные.**

Агглютинины склеивают эритроциты. При этом собственно процесс разрушения эритроцитов происходит в макрофагах селезенки и/или печени. Гемолизины, как правило, непосредственно разрушают эритроциты в кровеносном русле.

Тепловые аутоантитела действуют in vitro при температуре выше 37 Гр С. Холодовые - in vitro при температуре 4-14 Гр С.

Полные аутоантитела те, которые способны преодолеть силу естественного отталкивания отрицательно заряженных эритроцитов in vitro. Неполные аутоантитела - не способны преодолеть силу естественного отталкивания эритроцитов in vitro.

Различные сочетания свойств аутоантител определяют большое многообразие форм и клинических проявлений АИГА. Наиболее часто встречающиеся формы гемолитических анемий у взрослых - аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютининами. Далее в соответствующих параграфах представлены основные нозологические формы наследственных и приобретенных гемолитических анемий.

5.1 Наследственный микросфероцитоз

(болезнь Минковского-Шоффара).

Это наиболее клинически значимая форма наследственных гемолитических анемий из группы мембранопатий - аутосомно-доминантное заболевание, при котором аномальные эритроциты разрушаются в неизмененной селезенке. Распространенность заболевания составляет примерно 1 на 4500 жителей. Отсутствие гематологических изменений у членов семьи 20 % больных позволяет предположить возможность спонтанной мутации. Заболевание связано с аномалией протеинов цитоскелета. Практически у всех больных определяется значительный дефицит белка спектрина, степень которого пропорциональна выраженности анемии. Генетический дефект мембраны эритроцитов приводит к проникновению в эритроцит избытка ионов натрия и повышенному накоплению в нем воды, вследствие чего образуются сферические эритроциты - сфероциты. Сферическая форма и ригидность эритроцитов затрудняют их прохождение по сосудистой системе селезенки с отщеплением части мембраны эритроцита и образованием микросфероцитов ранее, что способствует укорочению продолжительности их жизни, менее чем100-120 дней.

***Клинические проявления.*** Заболевание может проявлять себя уже в раннем детском возрасте, но чаще его диагностируют у взрослых. К основным клиническим проявлениям относятся анемия, спленомегалия и желтуха.

Анемия обычно бывает незначительной или умеренной, а в некоторых случаях она вообще не определяется, поскольку интенсивность костномозгового эритропоэза может значительно усиливаться с превышением в 6 - 10 раз интенсивности гемолиза. Временные срывы компенсаторных процессов в виде эритроидной гипоплазии могут происходить под влиянием инфекций, часто даже незначительных.

Преходящая желтуха возникает за счет увеличения в плазме концентрации неконъюгированного билирубина Из-за усиленной продукции желчного пигмента в желчевыводящих путях образуются билирубиновые камни, даже у детей.

У некоторых больных на коже голеней образуются трофические язвы, напоминающие таковые при серповидно-клеточной анемии.

***Критерии диагноза:***

* Спленомегалия.
* Наличие камней в желчном пузыре.
* Гиперрегенераторная анемия и желтуха в период криза,
* Сфероциты в мазке периферической крови.
* Снижение ОРЭ после инкубации цельной крови в стерильных условиях в течение суток при 37°С в случаях, когда количество сфероцитов больше1-2 % от общей популяции эритроцитов.
* Повышенный уровень спонтанного гемолиза после 48-часового инкубирования крови в стерильных условиях до 10—50 % (в норме лизируется менее 4%).

Аутогемолиз удается предотвратить добавлением к эритроцитам глюкозы до начала инкубирования.

***Лечение***. Спленэктомия.

5.2 Анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в мембране эритроцитов.

Это наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия наиболее частая из группы ферментопатий с развитием дефекта гексозомонофосфатного шунта вследствие дефицита Г-6-ФДГ. Заболевание генетически обусловлено, сцеплено с Х хромосомой.

В норме эритроциты обеспечивают достаточную самозащиту от неблагоприятного воздействия окислителей. Подвергаясь воздействию лекарственных или токсичных веществ, они в несколько раз активируют метаболизм глюкозы через гексозомонофосфатный шунт. В процессе этого регенерируется восстановленный глутатион, защищающий сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от окисления. При дефекте гексозомонофосфатного шунта не может поддерживаться необходимый уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах, в результате чего сульфгидрильные группы гемоглобина окисляются, а глобин переходит в нерастворимую форму, образуя внутриэритроцитарные тельца Гейнца.

***Факторы, провоцирующие гемолиз у лиц с дефицитом Г-6-ФДГ:***

* вирусная или бактериальная инфекция,
* лекарственные вещества, играющие роль окислителей эритроцитов, это относится прежде всего сульфаниламидным и противомалярийным препаратам, а также нитрофуранам,
* токсичные вещества, например, нафталин,
* метаболический ацидоз,
* употребление в пищу конских бобов (Vicia favi) у больных со средиземноморским типом дефицита Г-6-ФД, отличающимся значительным дефицитом фермента даже в молодых эритроцитах. При этом развивается патологическое состояние, называемое фавизмом, с четырьмя основными симптомами: слабость, бледность, желтуха, гемоглобинурия.

***Клинические проявления.***

Основным проявлением гемолитической анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ является острый гемолитический криз. Он может развиться уже через несколько часов после воздействия вещества, обладающего окислительными свойствами. В тяжелых случаях наступают гемоглобинурия и острая сосудистая недостаточность. При кризах гемолиз обычно купируется спонтанно, так как разрушаются прежде всего более старые эритроциты.

***Критерии диагноза:***

* Наличие косвенных критериев внутрисосудистого гемолиза.
* Тельца Гейнца в эритроцитах, выявляемые при специальной суправитальной окраске кристаллическим фиолетовым. Однако обычно через сутки телец Гейнца в эритроцитах выявить уже не удается, поскольку они удаляются при прохождении эритроцитов через селезенку.
* Наличие «надкусанных» эритроцитов в мазке периферической крови. При высвобождении телец Гейнца из эритроцитов часть периферической поверхности клеток утрачивается, и они принимают форму «надкусанных». Множественные «надкусы» оставляют от эритроцитов лишь фрагменты. В периферической крови можно также обнаружить и небольшое число сфероцитов.

***Лечение.*** Гемолиз купируется обычно спонтанно и специфического лечения не требует. Следует отменить препарат, спровоцировавший гемолиз. При кризе применяют гидратационную терапию с применением щелочных растворов, раствора глюкозы. В случаях развития острой почечной недостаточности показан гемодиализ. При угрозе развития анемической комы осуществляют переливание эритроцитной массы, отмытых эритроцитов. Больных необходимо предупреждать об опасности приема лекарственных средств, оказывающих окислительное действие, и употребления в пищу конских бобов.

5.3. Талассемии.

Этот термин объединяет целую группу наследственных гемолитических анемий, обусловленных количественными нарушениями синтеза одной (или более) белковых цепей гемоглобина. При этом снижается продукция гемоглобина, а эритроциты становятся микроцитарными и гипохромными. Кроме того, имеет место разрушение эритроидных клеток как непосредственно в костном мозге (неэффективный эритропоэз), так и сокращение продолжительности жизни циркулирующих эритроцитов (гемолиз). В противовес этому могут срабатывать определенные компенсаторные механизмы эритропоэза в виде гиперплазии костного мозга, образования экстрамедуллярных очагов гемопоэза в печени и селезенке. Спектр патологических нарушений при талассемиях очень широк: от едва уловимых морфологических изменений эритроцитов до состояний опасных для жизни.

**Альфа-талассемия.**

Клиническая картина этого варианта талассемии определяется числом подвергшихся делеции генов, кодирующих синтез альфа-цепи гемоглобина. При немом носительстве (гетерозиготная альфа-талассемия), происходит делеция 1 из 4 генов, в результате не определяется каких бы то ни было изменений показателей крови. Делеция 2 генов может проявляться гомозиготной или гетерозиготной альфа-талассемией. В этом случае в крови появляются микроцитарные и несколько гипохромные эритроциты, но без выраженных признаков гемолиза и анемии. При этом при электрофорезе гемоглобина может быть некоторое уменьшение количества НbА2. Деления 3 генов вызывает развитие компенсированной гемолитической анемии с микроцитарными гипохромными эритроцитами, в том числе мишеневидными клетками. Наиболее тяжелой формой альфа-талассемии, обусловленной делецией всех четырех генов, кодирующих альфа-цепи, является водянка плода. Эта форма талессемии несовместима с жизнью.

**Бета-талассемия.**

Гены, детерминирующие синтез бета-цепей глобина, наследуются по одному от каждого родителя, поэтому больные бета-талассемией могут быть гетерозиготами (малая бета-талассемия) и гомозиготами (большая бета-талассемия, или анемия Кули), либо двойными гетерозиготами.

**Малая бета-талассемия - э**то состояние, называемое также носительством бета талассемии, редко сопровождается значимыми клиническими проявлениями, и в значительной части случаев не распознается. Тем не менее у 20 % больных может обнаруживаться спленомегалия. Иногда появляется желтушность кожных покровов. Средний уровень гемоглобина примерно на 15 % ниже, чем у здоровых лиц того же пола и возраста; число эритроцитов обычно не меняется или даже увеличено, при чем большинство из них составляют микроциты. Кроме микроцитоза, в мазках периферической крови выявляют единичные мишеневидные эритроциты, умеренную базофилию. Число ретикулоцитов остается в пределах нормы. Специальные радиоизотопные методы исследования позволяют установить небольшое укорочение продолжительности жизни эритроцитов, которые, кроме того, отличаются еще и повышенной ОРЭ. Уровень сывороточного железа находится в пределах нормы, за исключением больных с дефицитом железа. Важная роль в диагностике малой бета-талассемии принадлежит электрофоретическому исследованию гемоглобина, выявляющему повышение фракции HbF и снижение фракции HbA. Лечения при носительстве бета-талассемии не требуется. При этом в случаях ошибочной диагностики ЖДА и терапии препаратами железа может развиваться клинически выраженный гемосидероз.

**Большая бета-талассемия (**анемия Кули) - наиболее тяжелая форма наследственной гемолитической анемии. Клинически она обычно проявляется после первых 4—6 мес жизни, т. е. тогда, когда происходит замена продукции гамма-цепей глобина на продукцию бета-цепей. Для этой патологии типичны тяжелая форма анемии, показатель гематокрита меньше 20 %, наличие признаков внутрикостномозгового и периферического гемолиза, избыток железа.

Рост и физическое развитие ребенка замедляются, задерживаются время появления и формирование вторичных половых признаков. Цвет кожных покровов при большой бета-талассемии очень характерен: на фоне иктеричности появляется бледность и избыточное отложение меланина. Одновременно увеличиваются кости лицевого черепа. Нарушение смыкания челюстей придает лицу больного вид морды бурундука. Изменения скелета обусловлены гиперплазией костного мозга и носят вторичный характер.

Чаще анемия бывает настолько тяжелой, что состояние больного полностью зависит от гемотрансфузий. Однако постоянные трансфузии больших количеств крови на фоне неадекватного усиления всасывания железа в желудочно-кишечном тракте приводят к клинически выраженному гемосидерозу. В результате перегрузки организма железом появляются изменения в сердечной мышце, развиваются кардиомегалия, гепато- и спленомегалия, нарушаются функции печени и эндокринных желез. Хроническая гипоксия на фоне сидероза миокарда обусловливает нарушения ритма сердца, сердечную недостаточность и в конечном итоге летальный исход. Продолжительность жизни больных очень невелика. Лишь в редких случаях они доживают до зрелого возраста.

***Критерии диагноза:***

* Выраженная гемолитическая анемия с гипохромными микроцитарными эритроцитами.
* Анизоцитоз, множество мишеневидных клеток, а также капле- и сигарообразные эритроциты, нормобласты (особенно после спленэктомии) в мазке периферической крови.
* Повышение фракции HbF при электрофорезе гемоглобина, отсутствие фракция НbА.
* Может иметь место повышение НbА2 почти вдвое.

***Лечение***  бета-талассемии преимущественно симптоматическое. Частотые гемотрансфузии, хотя и высокоэффективные могут приводить к развития избытка железа, заражению вирусными гепатитами и аллоиммунизации. При избытке железа показано подкожное введение десферала. Этот препарат относится к комплексонам, он связывает железо трансферрина, ферритина и гемосидерина с образованием водорастворимого комплекса ферриоксамина. Последний быстро и полностью выводится с мочой и калом, что приводит к снижению патологического отложения железа в органах. Десферал не связывает железо гемоглобина, миоглобина, железосодержащих ферментов. Препарат вводят внутривенно капельно или подкожно в течение 12 часов в дозе 1,5-4 г/сут. Длительность терапия определяется индивидуально.

Из-за повышенных потребностей гиперплазированного костного мозга в фолиевой кислоте целесообразно назначать ее препараты для ежедневного приема. Поскольку секвестрация эритроцитов в селезенке сопровождается сокращением продолжительности их жизни, во многих случаях эффективной может оказаться спленэктомия.

5.4. Серповидноклеточная анемия

Это наследственная гемолитическая анемия, обусловленная качественными нарушениями синтеза цепей гемоглобина. Эритроциты больных с СКА содержат гемоглобин S (НbS), отличающийся по электрофоретической подвижности и по качественному составу от гемоглобина здорового человека. При СКА в 6-й позиции бета-цепи гемоглобина остаток глутаминовой кислотой заменен на остаток валина. Это заболевание известно с 1910 г., когда Herrick впервые сообщил о гемолитической анемии в сочетании с появлением в крови эритроцитов удлиненной серповидной формы у студента-медика, выходца с Ямайки.

В настоящее время всего в мире выявлено более 400 гемоглобинов, различающихся по своей структуре. Вновь открываемый гемоглобин обычно называют по географическому месту его открытия. Необходимо иметь в виду, что более 1/3 всех форм гемоглобинопатий сопровождаются заметными клиническими проявлениями.

СКА одна из наиболее тяжелых форм наследственных гемоглобинопатий и занимает важное место среди причин смерти лиц негроидной популяции. Анемия распространена с центральной Африке, встречается в Закавказье. В США заболевание зарегистрировано у 0,15 % больных детей негроидной популяции, при этом продолжительность жизни больных невелика.

Эритроциты, содержащие НbS, меняют нормальную форму двояковогнутого диска на удлиненную, становятся похожими на полумесяц, почему их и называют серповидными. Этот процесс индуцируется в условиях кислородной недостаточности. Серповидноклеточный эритроцит приобретает ригидность, теряет деформабельность и может закупорить капилляр. Обструкция кровотока приводит к локальной гипоксии, что способствует прогрессированию образования серповидных эритроцитов. Зависимый от кислорода процесс образования эритроцитов серповидной формы, как правило, обратим. Однако мембрана гомозиготных SS эритроцитов может быть серьезно повреждена. В этих случаях клетки теряют ионы калия и воду и приобретают необратимую серповидную форму. Их легко можно определить в мазке крови при окраске по Райту. Кроме HbS при СКА эритроциты содержат НbF. Однако он распределен неравномерно, составляя в отдельных клетках 2—20 % от общего количества гемоглобина. НbF ингибирует полимеризацию НbS. В результате эритроциты, богатые НbF, оказываются защищенными от серповидной трансформации. Напротив, клетки с малым количеством НbF в первую очередь подвергаются необратимым изменениям.

***Клинические проявления***  заболевания обычно появляются через 6 мес после рождения, когда в норме большая часть НbF замещается НbA. У больных СКА в результате нарушения синтеза цепей гемоглобина появляется HbS, нарастая в содержании.

Для клиники СКА характерны:

*1. Конституциональные проявления заболевания*: отставание роста и развития, полового созревания.

*2. Повышенная склонность к тяжелым инфекциям*, особенно пневмококковым. Это объясняется нарушением функции селезенки (вследствие повторных инфарктов и замещения нормальных тканей органа фиброзной тканью) по очищению крови от циркулирующих бактерий.

*3. Гемолитическая анемия*. При гомозиготной форме типична выраженная анемия, гематокрит составляет 18—30 %. В среднем продолжительность жизни эритроцитов составляет всего 10—15 дней. Клетки, обедненные НbF, отличаются меньшей продолжительностью жизни. Несмотря на то, что гемолиз преимущественно вне сосудистый, гаптоглобин в плазме либо отсутствует, либо его концентрация уменьшена, а концентрация свободного гемоглобина умеренно увеличена.

*4. Апластические кризы* - угнетение эритропоэза вследствие инфекций и недостаточности фолиевой кислоты.

*5.Феномен окклюзии сосудов* *с болевыми кризами*. Рецидивирующие тромбозы определяют в основном болезненность и смертность пациентов при СКА . На протяжении всей жизни у больных с гомозиготной формой гемоглобинопатии S рецидивируют болевые кризы. Они могут начинаться внезапно. При этом боль локализуется в области живота, грудной клетки. Появляются боли в суставах. Примерно в 1/3 случаев болевому кризу предшествует вирусная или бактериальная инфекция.

Бескризовый период на протяжении нескольких месяцев или даже лет может смениться целым рядом следующих один за другим болевых приступов. У некоторых больных приступы чаще возникают при наступлении холодов, вероятно, в связи с рефлекторным сосудистым спазмом. У других, напротив, болевые кризы учащаются в теплое время года, т. е. тогда, когда создаются более благоприятные условия обезвоживания организма. Весьма трудно дифференцировать болевые кризы при СКА с болями в животе при печеночная колике, аппендиците или прободении полого органа. Следует помнить, что при кризах обычно не удается обнаружить конкретных признаков патологии органов брюшной полости.

Приступы плевральных болей, сопровождаются обычно лихорадкой. В начальном периоде болей при рентгеноскопии органов грудной клетки каких бы то ни было изменений часто выявить не удается, позднее можно обнаружить инфильтративные изменения (инфаркт легкого). Инфаркт легкого скорее связан с тромбозом сосудов in situ, чем тромбоэмболией. В некоторых случаях очаги инфаркта подвергаются вторичному инфицированию.

Боли, локализующиеся в конечностях, могут имитировать остеомиелит или ревматоидный или подагрический артрит. Может быть острый синовит с образованием выпота в суставную полость. При этом сам выпот прозрачен, желтого цвета, а число лейкоцитов в нем невелико, кристаллы и бактерии в выпоте не определяются. В биоптатах синовиальных оболочек выявляют серповидно измененные эритроциты, локализующиеся в просвете мелких сосудов.

*6. Хронические органные процессы.* К зрелому возрасту у пациентов в результате кумулятивного эффекта повторных окклюзий сосудов накапливаются объективные признаки анатомического и функционального повреждения разных органов и тканей. В процесс могут вовлекаться практически все органы, однако чаще всего это бывают легкие, почки, печень, кости и кожа.

*Сердце*. Хроническая анемия и гипоксемия оказывают крайне неблагоприятное воздействие на сердечную мышцу, с развитием застойной недостаточности кровообращения, хотя инфаркты миокарда происходит редко.

*Печень*. Имеет место склонность к образованию желчных камней. Кроме того, при серповидно-клеточной анемии возможно развитие инфаркта печени, который иногда инфицируется с образованием абсцессов.

*Почки*. В следствие повторных микроинфарктов почек практически у всех больных возникает изостенурия. Может быть выраженная гематурия. У небольшого числа больных развивается нефротический синдром, почечная недостаточность. У больных мужчин как пре-, так и постпубертатного возраста. возможен приапизм (спонтанная и болезненная эрекция полового члена). После острого приступа может наступить импотенция.

*Костная ткань.* При серповидно-клеточной анемии, как и при других врожденных гемолитических анемиях, в костях рентгенологически выявляется ряд изменений, связанных с экспансией эритроидного ростка костного мозга. Патогномоничным признаком инфарктов костей служит двояковогнутость тел позвонков или их форма в виде рта рыбы. В результате инфарктов костей увеличивается число костных перекладин, развивается остеосклероз. Нередок асептический некроз головки бедренных костей, в результате чего больной становится глубоким инвалидом. Вероятность инфицирования инфарктов костей, как и инфарктов других органов, высока. Часто инфицирование инфарктов с развитием остеомиелита бывает обусловлено сальмонеллами.

*Глазные яблоки.*  У больных с гомозиготнои формой СКА нарушается острота зрения вследствие самых разных повреждений глазного яблока: инфаркта сетчатки, развития артериовенозных анастомозов, кровоизлияний в стекловидное тело, пролиферативного ретинита, отслойки сетчатки. При осмотре с использованием бинокулярной лупы с сильным увеличением можно увидеть извитость сосудов конъюнктивы глазного яблока.

*Кожа*. К частым осложнениям СКА относятся хронические язвы дистальных отделов нижних конечностей. Изъязвления кожи более типичны для больных с тяжелой формой анемии, причем чаще ими страдают лица, проживающие в условиях тропиков.

*Нервная система.* Серповидно-клеточная анемия может сопровождаться разнообразными осложнениями со стороны нервной системы, для которых наиболее характерны тромбозы сосудов мозга, хотя не исключается и повышенный риск субарахноидальных кровоизлияний. Вероятность развития каких-либо неврологических осложнений на протяжении всей жизни больного составляет 25 %. Чаще всего у больных внезапно наступают гемиплегия, реже кома, судороги, нарушения остроты зрения. В большинстве случаев неврологический статус полностью нормализуется, особенно после первого приступа нарушения мозгового кровообращения.

***Критерии диагноза.***

Серповидно-клеточную анемию всегда следует подозревать при выявлении гемолитической анемии у представителей негроидной популяции. Для нее характерны:

* Болевые кризы, артропатии, язвы на коже и др.
* При микроскопии мазка периферической крови типичны нормохромные и нормоцитарные эритроциты, в том числе мишеневидные клетки, иногда эритроциты с наличие необратимой серповидной трансформации, при функциональной недостаточности селезенки характерно наличие тельц Жолли в эритроцитах, сидероцитов и единичных нормобластов в периферической крови.
* Положительные пробы на серповидность эритроцитов, такие как проба с метабисульфитом или на растворимость гемоглобина, свидетельствующие о содержании в эритроцитах НbS.
* Электрофоретическое исследование гемоглобина. При гомозиготной форме заболевания 2-20 % гемоглобина представлено НbF, 2—4 % — НbА2, все же остальное количество - НbS. НbА полностью отсутствует, если только больному в течение последних 4 мес до обследования не переливалась кровь.

***Лечение.***  Радикальная терапия не разработана. В настоящее время при СКА проводят консервативную поддерживающую терапию. Но за последние 30 лет достигнуты большие успехи в комплексном симптоматическом лечении больных. Все большее число больных доживают до вполне зрелого возраста и даже имеют детей.

Поскольку у больного повышен риск развития инфекций, которые могут послужить толчком для болевых и апластических кризов, крайне важно как можно раньше распознать их и провести соответствующее **лечение антибиотиками**. Пневмококковый сепсис у детей можно предупредить введением поливалентной вакцины.

**Фолиевую кислоту** назначаютдля предотвращения развития ее дефицита.

При болевом кризе применяют **анальгетики, гидратационную терапию, оксигенотерапию**.

**Трансфузии крови** в комплексе лечения при серповидно-клеточной анемии имеют ограниченное значение. В межкризовый период больной довольно легко переносит анемию, и его состояние в этот период не зависит от трансфузий эритромассы. Частичные заменные трансфузии эритроцитов (гипертрансфузии) могут оказаться эффективными в отношении предотвращения тромботических кризов. Для существенного снижения вязкости крови необходимо более половины эритроцитов больного заменить донорскими. Гипертрансфузии позволяют преодолеть состояния, связанные с повышением риска возникновения кризов, например, при хирургических вмешательствах. Осложнениями трансфузионной терапии являются изоиммунизация, перегрузка железом, опасность заражения гепатитом.

**Профилактика**. Важную роль в профилактике серповидно-клеточной анемии играют генетические консультации. Антенатальная диагностика серповидно-клеточной анемии возможна во II триместре беременности при анализе ДНК клеток плода, содержащихся в амниотической жидкости, путем рестрикции ее специфической эндонуклеазой, позволяющей идентифицировать мутацию, в результате которой глутаминовая кислота замещается валином в 6-й позиции бета-полипептидной цепи глобина. Если в результате анализа будет установлено, что плод гомозиготен по гену, детерминирующему синтез НbS, то родители могут по своему желанию прервать беременность.

5.5 Аутоиммунные гемолитические анемии.

Это анемии, обусловленные образованием в организме больного аутоантител к собственным неизмененным эритроцитам в результате срыва иммунологической толерантности. Различают симптоматические и идиопатические формы АИГА.

***Симптоматические АИГА*** возникают на фоне различных заболеваний, сопровождающихся нарушениями в иммунной системе. Наиболее часто они могут осложнять течение хронического лимфолейкоза, лимфогранулематоза, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, хронического гепатита, цирроза печени. В тех случаях, когда появление аутоантител не удается связать с каким-либо патологическим процессом, говорят об ***идиопатической*** АИГА, которые составляют около 50 % всех аутоиммунных анемий.

В зависимости от свойств аутоантител выделяют следующие формы АИГА.

**АИГА с неполными тепловыми агглютининами.**

Самой частой формой идиопатической АИГА является анемия, обусловленная наличием неполных тепловых агглютининов. Данный вид аутоантител определяют в сыворотке больного в процессе серологической диагностики по ее способности агглютинировать (склеивать) тест эритроциты при температуре 37 Гр С (в термостате) при создании условий, понижающих отрицательный заряд эритроцитов (добавление желатина – желатиновая проба) или условий, повышающих силу агглютинации аутоантител (добавление сыворотки барана, иммунизированного человеческим белком – проба Кумбса). Гемолиз преимущественно происходит в клетках СФМ, вне сосудистого русла. Однако в случае высокой концентрации аутоантител и интенсивного гемолиза может происходить вторичная активация всего каскада комплемента с последующим лизисом эритроцитов в сосудистом русле.

***Клинические проявления.***

Заболевание может развиться в любом возрасте, но чаще страдают взрослые, особенно женщины и лица престарелого возраста. Характерно, как правило, острое начало с внезапно появляющейся резкой слабостью, сердцебиением, одышкой, лихорадкой, желтухой, некоторые больные отмечают боли в животе. Нередко при этом ошибочно устанавливают диагноз острого гепатита или гломерулонефрита. В клинической картине может иметь место тромбоз глубоких вен нижних конечностей, а в ряде случаев тромбоз мезентериальных и воротной вен.

При пальпации выявляют увеличение размеров селезенки, иногда печени.

У больного одновременно может быть обнаружена тромбоцитопения. Сочетание иммунной деструкции эритроцитов и тромбоцитов называют синдромом Эванса. В этом случае выявляют антитела к тромбоцитам и эритроцитам.

При наиболее тяжелой форме АИГА может происходить молниеносный массивный гемолиз, сопровождающийся гемоглобинемией, гемоглобинурией и шоком, что может привести к смерти больного.

***Критерии диагноза:***

1. При исследовании крови выявляют *косвенные признаки гемолиза*, включая гипербилирубинемию, снижение уровня или даже полное отсутствие гаптоглобина в сыворотке. При снижении концентрации Нв менее 70 г/л и числе ретикулоцитов 30 % и более в крови может появляться выраженный сфероцитоз.
2. Серологическая диагностика. Желатиновая проба положительная с частотой до 30%, прямая проба Кумбса положительная в 60%, агрегат-гемагглютинационная проба -в 90%.

Легкая форма АИГА может проявлять себя лишь положительной прямой пробой Кумбса. При тяжелых формах анемии большие количества аутоантител (IgG или IgM) определяются не только на поверхности эритроцитов больного, но и в сыворотке, что подтверждается положительными результатами непрямой пробы Кумбса.

**АИГА с полными холодовыми агглютининами**.

Это заболевание принято называть холодовой гемагглютининовой болезнью (ХГАБ). Полные холодовые агглютинины выявляют в сыворотке больного в процессе серологической диагностики по способности сыворотки непосредственно агглютинировать тест эритроциты при температуре +4 Гр С (т.е. после инкубации в условиях холодильника). Встречается идиопатическая ХГАБ, но наиболее часто диагностируют симптоматические формы. В молодом возрасте ХГАБ обычно осложняет течение острой микоплазменной пневмонии и разрешается по мере купирования последней. У пожилых больных холодовый гемолиз сопутствует хроническим вялотекущим лимфопролиферативным заболеваниям (макроглобулинемию Вальденстрема и ХЛЛ), а также системным заболеваниям соединительной ткани, протекающим с секрецией парапротеина IgM. Последний в большинстве случаев и играет ведущую роль в гемолитическом процессе, выступая в качестве противоэритроцитарного холодового аутоантитела.

***Клинические проявления.***

IgM функционирует при низких температурах (оптимальной для действия макроглобулина является температура +4°С), поэтому весь симптомокомплекс заболевания разыгрывается на холоду при переохлаждении открытых частей тела. Кроме этого, макроглобулин - IgM, обладающий свойствами холодовых агглютининов, благодаря своей высокой молекулярной массе, вызывает гипервискозный синдром. Он может проявиться кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлиянием в сетчатку глаз, за счет повышенной проницаемости сосудистой стенки при блокировании адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов избыточным белком плазмы крови. Другим проявлением гипервискозности крови являются нарушения периферического кровотока с клиникой синдрома Рейно, появлением трофических язв нижних конечностей и гангрены пальцев стоп. Важно отметить, что для этой формы гемолитической анемии характерна панагглютинация эритроцитов больного со стандартными сыворотками при обычной комнатной температуре, что затрудняет серологические пробы на определение групп крови по системам АВ0 и Rh.

***Критерии диагноза:***

Рецидивирующее течение заболевания с обострениями в холодное время года. При серологической диагностике имеет значение повышение титра холодовых антител. Дополнительную информацию дает выявление на поверхности эритроцитов IgM иммуноферментным методом. Иногда может быть положительной и прямая проба Кумбса.

**Гемолизиновая форма АИГА (с кислотными и тепловыми гемолизинами).**

Гемолизины – аутоантитела, вызывающие внутрисосудистый гемолиз эритроцитов.

***Клинические проявления*** обусловлены прежде всего проявлениями и осложнениями внутрисосудистого гемолиза в виде эпизодов выделения черной мочи, зачастую сопровождающихся абдоминальными коликами, венозными тромбозами различных локализаций, чаще в венах нижних конечностей, нестабильной гемодинамикой (гипотонией), приступами бронхоспазма. Заболевание имеет хроническое течение с периодическими обострениями. В связи с потерями железа с мочой анемия часто носит гипохромный характер.

***Критерии диагноз.*** Наряду с клиникой диагноз базируется на положительных кислотном тесте Хема и сахарозной пробе. Биологический смысл этих проб заключается в лизисе эритроцитов больного с фиксированными на них гемолизиновыми аутоантителами донорской сывороткой (точнее имеющимися в ней белками системы комплемента) в присутствии соляной кислоты или сахарозы. Положительные результаты проб патогномоничны также для пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). Дифференциальная диагностика ПНГ и гемолизиновых форм АИГА на основании этих тестов зачастую невозможна. Для этой цели необходимо применять перекрестную сахарозную пробу. Суть ее заключается в инкубации донорских эритроцитов с исследуемой сывороткой больного. При наличии резко выраженной перекрестной сахарозной пробы (гемолиз донорских эритроцитов) при более слабых прямой сахарозной и пробе Хема наиболее вероятен диагноз гемолизиновой формы АИГА.

***Лечение АИГА***  включает следующие основные компоненты:

1. Иммунодепрессантная терапия, направленная на уменьшение образования аутоантител.
2. Дезинтоксикационная терапия, проводимая с целью выведения продуктов распада эритроцитов.
3. Заместительная терапия эритроцитной массой с целью коррекции тяжелой анемии, угрожаемой развитием анемической комы или сопровождаемой декомпенсацией системы кровообращения.

Больные, у которых гемолиз слабо выражен, обычно не нуждаются в каком-либо лечении.

При клинически выраженном гемолизе с иммунодепрессантной целью назначают ГКС в дозе для преднизолона 1,0- 1,5 мг/кг веса больного в сутки. Лечение продолжают до нормализации содержания гемоглобина, после чего начинают постепенное уменьшение дозы препарата по 2,5-5 мг в неделю до полной отмены. Практика показывает, что почти в 50% случаев болезнь рецидивирует в период, когда дозу кортикостероидных гормонов уменьшают или препарат отменяют. В этих случаях вновь возвращаются к терапии ГКС. При неэффективности, непереносимости или необходимости введения массивных доз ГКС для поддержания нормального гематологического статуса проводят спленэктомию. Операция наиболее показана в случаях агглютининовых форм АИГА. При неэффективности спленэктомии в лечение включают цитостатические иммунодепрессанты - азатиоприн (имуран) или циклофосфан (цитоксан) и/или циклоспорин А.

С целью дезинтоксикации назначают солевые растворы до 1,5 л/сут под контролем диуреза. Для гемолизиновых форм АИГА и форм холодовыми аутоантителами показан плазмоферез.

Заместительная терапия эритроцитной массой должна проводится под тщательным контролем, желательно по индивидуальному подбору донорских эритроцитов, так как может сама по себе вызывать усиление гемолиза.

5.6. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

(анемия Маркиафавы-Микелли)

ПНГ – расценивается как гемолитическая анемия, обусловленная дефектом эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, приобретаемым в результате соматической мутации на уровне стволовой клетки-предшественницы миелопоэза.

В основе заболевания лежит повышенная чувствительность эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов к действию комплемента вследствие дефицита в их оболочке регуляторного белка, который частично обеспечивает быстрое превращение активного С3 комплемента в неактивную форму.

ПНГ может быть и вторичным клональным нарушением кроветворения при ОМЛ, АА. Более того, у некоторых больных ПНГ впоследствии развивается ОМЛ.

***Клинические проявления.*** Заболевание чаще диагностируют у молодых лиц обоего пола. Выраженность анемии чрезвычайно варьирует. Обычно одновременно обнаруживают и незначительные гранулоцито- и тромбоцитопению. Массивная ночная гемоглобинурия, считающаяся классическим симптомом заболевания, у большей части больных носит перемежающийся характер, а у некоторых больных вообще не отмечается. Часто ПНГ осложняется тромбозом вен конечностей, мезентериальных, печеночных, воротной и мозговых. Тромбоз может быть причиной смерти больных с тяжелой формой ПНГ. Тромбоз мелких вен проявляет себя болями соответсвующей локализации. Вследствие хронического выведения железа с мочой могут присоединяться симптомы дефицита железа.

***Критерии диагноза:***

1. Наряду с клиникой выявляют наличие косвенных критериев внутрисосудистого гемолиза: анемия нормо-, гипохромная, ретикулоцитоз, как правило, не превышает 8-12 %, часто панцитопения, гемосидеринурия.

2. Положительный результат кислотного и сахарозного тестов, отражающих повышенную чувствительность эритроцитов к комплементу.

3. Снижение активности щелочной фосфатазы лейкоцитов.

***Лечение и прогноз.*** Трансфузионная терапия эритроцитной массой при ПНГ весьма полезна не только для повышения уровня гемоглобина крови, но и для подавления продукции эритроцитов в костном мозге в периоды гемоглобинурий или приступов болей. Терапия препаратами железа при развитии его дефицита может усиливать гемолиз, что связано с увеличением в крови числа молодых эритроцитов, многие из которых высоко чувствительны к комплементу. В этих случаях интенсивность гемолиза можно уменьшить, подавляя активность костного мозга посредством переливания эритроцитной массы. Некоторый эффект в отношении предупреждения тромбозов вызывают антикоагулянты кумаринового ряда. Вероятная продолжительность жизни большинства больных с ПНГ составляет менее 10 лет.