

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра факультетской терапии

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Никулина С.Ю.

Проверила: к.м.н., доцент Кузнецова Е.Ю.

Реферат на тему:

«Диагностика и лечение различных видов анемий»

Выполнила:

ординатор 2 года обучения

кафедры факультетской терапии

специальности 31.08.49 Терапия

Авдониная В.А.

Красноярск, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Железодефицитная анемия.....	3
2. В12-дефицитная анемия.....	5
3. Фолиеводефицитная анемия.....	7
4. Анемия при ХБП.....	9
5. Парциальная красноклеточная аплазия.....	13
6. Анемия хронической болезни.....	15
7. Особенности анемии злокачественного заболевания.....	17
8. Список использованной литературы.....	19

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развивается гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях.

Причины развития ЖДА:

- беременность, лактация
- повторные роды
- обильные менструальные кровотечения
- растительная диета
- резекция желудка или кишечника
- воспалительные заболевания кишечника.

В соответствии с преобладающим механизмом развития железодефицита выделяют следующие группы:

- вследствие кровопотери (желудочно-кишечная, при менструациях и родах, легочная (гемосидероз легких), через мочеполовой тракт (заболевания почек, гемоглобинурия).
- вследствие нарушения всасывания железа (резекция желудка и кишечника, недостаточность поджелудочной железы, глютенная энтеропатия, спру, болезнь Крона).
- вследствие повышения потребности в железе (быстрый рост (недоношенные новорожденные дети, подростки), беременность и лактация).
- вследствие недостаточного поступления с пищей (вегетарианская или веганская диета).

Основными клиническими проявлениями ЖДА являются гипоксический и сидеропенический синдромы. К менее известным клиническим проявлениям железодефицита следует отнести невротические реакции и неврастению, снижение работоспособности мышц и общей толерантности к физической нагрузке, нарушения метаболических процессов в миокарде, нарушения периферического кровообращения.

При ЖДА наблюдаются поражения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся в виде хронических гастритов и синдромов нарушения всасывания в кишечнике. При этом снижение секреции и кислотообразования при хронических гастритах рассматривается как следствие, а не причина железодефицита и объясняется дисрегенераторными процессами в слизистой желудка.

Решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования. Лабораторные исследования включают: клинический анализ крови с оценкой уровня ретикулоцитов, гематокрит, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов. Обязательно исследование уровня ферритина в крови, уровня трансферрина сыворотки крови, железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа

сыворотки крови и коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ), а также общетерапевтический биохимический анализ крови.

Морфологическим признаком ЖДА является гипохромия эритроцитов и анизоцитоз со склонностью к микроцитозу. Перечисленные морфологические характеристики не позволяют отличить железодефицитную анемию от, так называемой, «анемии хронических заболеваний», в основе которой лежит перераспределительный дефицит железа, связанный с наличием в организме очага воспаления, инфекции или опухоли.

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии:

- рентгенография или КТ органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- УЗИ щитовидной железы;
- ЭКГ (электрокардиография).

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА мужского пола, а также женщинам в постменопаузе либо в репродуктивном возрасте, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами, проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии и интестиноскопии в указанном порядке, до момента обнаружения достоверного источника кровопотери в ЖКТ, либо его исключения.

Другими источниками кровопотерь могут быть носовые кровотечения, главным образом, у пациентов с геморрагическими диатезами (наследственная телеангиэктазия, иммунная тромбоцитопения и др.), гематурии различного происхождения (хронический гематурический нефрит, IgA-нефропатии, мочекаменная болезнь, перманентный внутрисосудистый гемолиз).

Лечение

Целью лечения ЖДА является введение железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин 120-140 г/л, у мужчин 130-160 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (ферритин сыворотки > 40-60 мкг/л).

В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики железодефицита – 60 мг в день. Дозы препаратов железа и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения. Лечебная доза пероральных препаратов железа составляет 100– 200 мг элементарного железа в сутки (максимально 300 мг), разделенная на 2 приема. В настоящее время накапливаются доказательства того, что применение препаратов железа в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов.

Рекомендуется назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа пациентам с ЖДА в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения для достижения излечения. Рекомендуется проведение гемотрансфузионной терапии по индивидуальным показаниям пациентам с ЖДА тяжелой степени и пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, если есть риск декомпенсации состояния на фоне анемии.

Критериями эффективности лечения ЖДА пероральными препаратами железа являются:

- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается (обычно на 2–3% или 20–30%) по сравнению с их количеством до начала лечения;
- повышение концентрации Нb к концу 4-й недели лечения препаратами железа на 10 г/л и Hct на 3% по отношению к изначальным значениям до лечения;
- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации СФ (более 30 мкг/л).

По окончании курса лечения препаратами железа проводят мониторинг гемоглобина ежемесячно в течение года для определения необходимости поддерживающей ферротерапии.

Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развиваются понос или запор, которые купируют симптоматической терапией. Признаки раздражения желудка, такие как тошнота и ощущение дискомфорта в эпигастральной области, минимизируют, принимая препараты железа во время еды или снижая их дозу. Для парентеральных препаратов железа может быть обязательным введение пробной дозы перед началом лечения.

В12-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

В12-дефицитная анемия (мегалобластная анемия, пернициозная анемия, болезнь Аддисона-Бирмера), характеризуется прогрессирующей гиперхромной, макроцитарной анемией, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, мегалобластным эритропоэзом и морфологическими аномалиями других ростков кроветворения в костном мозге; в отличие от других анемий, В12-дефицитная анемия часто ассоциируется с развитием патологических психо-неврологических симптомов (фуникулярный миелоз).

К нарушению всасывания витамина В12 могут приводить следующие патологические процессы:

- снижение продукции или отсутствие «внутреннего фактора Кастла» вследствие наличия аутоантител к нему или к париетальным клеткам желудка, другие атрофические гастриты, резекция желудка;
- заболевания тонкой кишки (хронические энтериты с синдромом нарушенного всасывания, опухоли, в том числе лимфомы);

- конкурентное поглощение (дивертикулез с изменением флоры, дифиллоботриоз, синдром «слепой петли» при анастомозе тонкой кишки);
- заболевания поджелудочной железы, способствующие повышению кислотности кишечного содержимого (опухоль с образованием гастрина, синдром Золлингера-Эллисона),
- длительный прием некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы протонного насоса, метформин и др.).

Алиментарный дефицит витамина В12 может развиваться у лиц, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты, беременных женщин и пациентов на программном гемодиализе. Все вышеперечисленные факторы риска развития дефицита кобаламина необходимо учитывать у пациентов, имеющих наследственные формы гемолитических анемий.

В12-дефицитные анемии разделяют на приобретенные и наследственные. Первичная форма, обусловленная аутоиммунным характером дефицита В12, зачастую осложняет течение аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1 типа.

Клиническая картина имеет следующие отличительные особенности: возможны слабость в ногах и парестезии, мигрирующие боли, «онемение» конечностей и постепенную утрату чувствительности пальцев рук, сглаженность сосочков языка («малиновый лаковый язык»). У молодых – часто раннее поседение волос. При отсутствии своевременной диагностики и лечения В12-дефицита развиваются нарушение поверхностной и глубокой мышечной чувствительности, снижение слуха, зрения, арефлексия, в запущенных случаях - нарушение функции тазовых органов и выраженные когнитивные нарушения. В тяжелых случаях В12-дефицита доминирует поражение периферической нервной системы (фуникулярный миелоз): атаксия, гипорефлексия, появление патологических знаков – рефлекс Бабинского.

Лабораторно при диагностике В12-дефицитной анемии стоит обратить внимание на: гиперхромия, макроцитоз, анизопокилоцитоз эритроцитов, гиперсегментация ядер нейтрофилов; эритроцитопения и абсолютная ретикулоцитопения. В анализе крови биохимическом общетерапевтическом: высокая активность ЛДГ; умеренное повышение свободного билирубина; низкий уровень витамина В12 в крови (менее 140 пг/мл); нормальный уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови (более 5 нг/мл). Также исследуются общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, ферритин, железо сыворотки, ОЖСС, трансферрин, НТЖ.

В пунктате костного мозга: мегалобластический тип кроветворения; наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

Рекомендуется пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови. В случае нормального содержания В12 и фолатов в сыворотке крови целесообразно определение голотранскобаламина сыворотки (активный В12), содержание которого в случае В12-дефицита снижено. Пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию и/или пациентам с глубокой макроцитарной анемией неясного генеза проведение

цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) для подтверждения или исключения диагноза В12-дефицитной анемии.

Всем пациентам также рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2.

Выявление В12-дефицитной анемии требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии. Патология щитовидной железы, в первую очередь, аутоиммунный тиреоидит, является пре- или коморбидным состоянием при В12 -дефицитной анемии или латентном дефиците витамина В12, выявленном при определении концентрации В12 в сыворотке крови.

Лечение

Суточная потребность в витамине В12 составляет 2,4 мкг. Большинство пациентов с дефицитом витамина В12, манифестирующим мегалобластной анемией и/или неврологической симптоматикой (фуникулярного миелоза), имеют синдром мальабсорбции и требуют неотложного введения цианкоболамина парентерально в дозе 100-200 мкг/сут через день; в случае присоединения нарушения функции нервной системы – 400-500 мкг/сут в первую неделю ежедневно, далее – с интервалами между введениями до 5-7 дней. В случае развития лекарственного аллергического дерматита введение цианкоболамина сочетают с глюкокортикоидами и антигистаминными средствами системного действия. При повторных введениях препарата удастся избежать развития нежелательных аллергических реакций путем уменьшения дозы цианкоболамина до 100-200 мг/сутки, что не снижает эффективность терапии. Длительность терапии цианкоболамином определяется тяжестью В12-дефицитной анемии. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения цианкоболамином продолжается еще 10-14 дней с целью создания «запасов» витамина В12 в печени. Адекватность терапии можно оценить по нормализации показателя ЛДГ, развитию ретикулоцитарного криза на 5-7 дни лечения и изменениям ретикулоцитарных индексов, которые опережают развитие ретикулоцитарного криза. После начала терапии стремительно снижается средний объем и содержание гемоглобина в ретикулоцитах, а фракция незрелых ретикулоцитов резко повышается, отражая эффективность терапии. По окончании курса лечения цианкоболамином клинический анализ крови развернутый с учетом ретикулоцитов и, по-возможности, ретикулоцитарных индексов необходимо контролировать каждые 3-4 месяца.

ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Фолиеводефицитная анемия (ФДА) – это анемия, развивающаяся вследствие дефицита фолиевой кислоты. Основными характеристиками ФДА являются мегалобластный эритропоэз в костном мозге и макроцитарная гиперхромная анемия, зачастую сопровождающаяся тромбоцитопенией и нейтропенией. Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин.

Основные причины развития дефицита фолиевой кислоты:

- алиментарная недостаточность (частая причина у пожилых людей; недостаток употребления сырых овощей; у новорожденных - вскармливание козьим молоком);
- нарушение всасывания в кишечнике (резекция тощей кишки, целиакия, хронические энтериты, амилоидоз, склеродермия, лимфатические и другие опухоли тощей кишки, хронический алкоголизм);
- использование медикаментов – антагонистов фолиевой кислоты (противоэпилептические препараты, барбитураты и их производные; противоопухолевые препараты; препараты для лечения сахарного диабета);
- повышенная потребность в фолатах (беременность, наследственные гемолитические анемии, недоношенность, дефицит веса при рождении);
- повышенное потребление фолатов в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки);
- повышенное выведение (гемодиализ).

Клиническая картина складывается из симптомов, характерных для всех анемических синдромов. Возможна легкая желтушность кожи и склер, что обусловлено наличием неэффективного эритропоэза в костном мозге и, вследствие этого, повышенного разрушения гемоглобин-содержащих клеток, что приводит к повышению в крови уровня непрямого билирубина. При тяжелых формах ФДА может наблюдаться небольшое увеличение селезенки (реактивная гиперплазия). Таким образом, имеется некоторое сходство симптоматики фолиеводефицитной анемии и гемолитической анемии. Проявления ФДА напоминают симптоматику при В12 дефицитной анемии, но обычно менее выражены. В отличие от В12–дефицита для ФДА не характерно поражение нервной системы (исключения составляют пациенты с алкоголизмом и эпилепсией, имеющие неврологическую симптоматику по другой причине).

Диагноз ФДА основывается на характерной клинико-гематологической картине заболевания и наличии лабораторных доказательств дефицита фолиевой кислоты: макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема (MCV) и среднего содержания гемоглобина (MCH) эритроцитов в сочетании с картиной мегалобластного кроветворения в костном мозге и низким уровнем фолатов в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз ФДА проводят с другими заболеваниями, протекающими с гемолитическим компонентом и панцитопенией:

- В12-дефицитная анемия;
- различные формы гемолитических анемии;
- миелодиспластические синдромы (рефрактерные анемии, в том числе и рефрактерная сидеробластная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластов);
- острый эритромиелоз;
- макроцитоз сопряженный с цитостатической терапией (цитарабин, гидроксикарбамид, метотрексат);
- заболевания печени с гиперспленизмом;
- первичный амилоидоз;
- гипотиреоз.

Лабораторно при диагностике фолиеводефицитной анемии стоит определить: общий клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (MCV); определение уровня витамина В12 в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови; общетерапевтический биохимический анализ крови, прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) для исключения аутоиммунной гемолитической анемии. Ранним признаком ФДА служит гиперсегментация ядер нейтрофилов, гранулоцитопения и тромбоцитопения без геморрагических проявлений.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ФДА проведение цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) для верификации диагноза. Для ФДА типично резкое повышение клеточности костного мозга и наличие мегалобластов (более 10%).

Лечение

Взрослым пациентам и детям старше 1 года назначается прием фолиевой кислоты в дозе 1-5 мг в сутки (детям в возрасте 1-3 лет – вне зарегистрированных показаний). Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу фолиевой кислоты следует увеличить до 5-15 мг/сутки. Рекомендуется пациентам с ФДА, получающим лечение фолиевой кислотой, проводить контроль эффективности лечения с помощью исследования клинического анализа крови с подсчетом ретикулоцитов на 7 - 10 день от начала лечения, далее - 1 раз в неделю в течение месяца (или реже при гемоглобине > 100 г/ л), после достижения ремиссии – 1 раз в 2 месяца в течение полугода, далее раз в 6-12 месяцев. Курс лечения длительностью 4 месяца обычно достаточен для достижения ремиссии. Однако если основная причина дефицита фолатов не устранена, требуется длительный или постоянный прием фолиевой кислоты (2-4 мг в сутки). При сочетании дефицита фолиевой кислоты с дефицитом витамина В12 лечение следует

начинать с назначения лекарственных препаратов витамина В12, далее (после купирования дефицита витамина В12) присоединяют препараты фолиевой кислоты. У взрослых пациентов профилактическая доза фолиевой кислоты составляет 150-200 мкг/сут. Длительность профилактики определяется индивидуально.

АНЕМИЯ ПРИ ХБП

Анемия закономерно осложняет хронические заболевания почек. Обычно анемия наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин, но может возникать и на более ранних стадиях заболевания. Наиболее часто анемия при ХБП носит гипорегенераторный характер вследствие нарушения образования эритропоэтина в почках. При дефиците железа анемия будет гипохромной, а при отсутствии дефицита железа – нормохромной.

Снижение продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО) наблюдается во всех случаях анемии на фоне ХБП, поэтому определение уровня сывороточного ЭПО не является обязательным.

Снижение продукции эритропоэтина, дефицит железа и воспалительный процесс являются основными причинами анемии при ХБП. Однако, следует помнить, что неадекватный режим программного гемодиализа, инфекционные осложнения, хронические кровопотери, вторичный гиперпаратиреоз – частые факторы, усугубляющие анемию. Кроме того, у пациентов с ХБП может наблюдаться любая другая форма анемии, в том числе гемоглобинопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия и т.д.

Диагностическим триггером для начала гематологического обследования является выявление ХБП.

Лабораторные обследования: клинический анализ крови, гематокрит, железо сыворотки крови, насыщение трансферрина железом, ферритин, витамин В12, фолиевая кислота, общетерапевтический биохимический анализ крови.

Контроль уровня гемоглобина следует проводить один раз в неделю при подборе дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и переводе с рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) на дарбэпоэтин альфа, затем один раз в 2 недели, но не реже одного раза в месяц. У пациентов ХБП, у которых гемодиализ не проводится, контроль уровня гемоглобина на фоне поддерживающего лечения ЭСП следует проводить не реже одного раза в 3 месяца.

У пациентов, которым проводится гемодиализ, уровень гемоглобина на фоне поддерживающего лечения ЭСП следует проводить не реже 1 раза в месяц.

При ХБП показатели обмена железа (железо сыворотки, ОЖСС, процент насыщения трансферрина) могут быть в пределах нормы, снижены или повышены. При интерпретации уровня ферритина следует помнить, что данный показатель повышается при воспалительном процессе. Поскольку ферритин является острофазным белком, диагностическое значение следует оцениваться отлично от пациентов, не страдающих хроническим заболеванием почек. Железодефицитная анемия диагностируется у пациентов с ХБП при содержании ферритина ниже 100 нг/мл. При количестве ферритина выше 100 нг/мл, проценте гипохромных эритроцитов более 6% или насыщении трансферрина ниже 20% диагностируют функциональный дефицит железа.

При назначении ЭСП следует определять насыщение трансферрина и содержания ферритина не реже одного раза в 3 месяца.

Более частый мониторинг насыщения трансферрина и концентрации ферритина показан:

- в начальном периоде применения ЭСП
- при повышении дозы ЭСП
- если имеется кровопотеря
- при контроле ответа на курс внутривенного железа
- при любых ситуациях, когда можно предположить дефицит железа.

Дифференциальная диагностика проводится с другими видами анемий.

Лечение

Назначение препаратов железа и ЭСП позволяет повысить уровень гемоглобина у большинства пациентов с ХБП. Лечение анемии при ХБП включает также коррекцию прочих устранимых причин снижения гемоглобина, например, дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты, лечение воспалительного процесса.

Эпоэтин альфа - это гликопротеид, аналогичный нативному эритропоэтину. Он производится при помощи рекомбинантной ДНК- технологии, имеет молекулярный вес 30 400 дальтон и период полувыведения после внутривенного введения примерно 8 часов. Дарбэпоэтин альфа представляет собой синтетический аналог эритропоэтина с повышенным содержанием углеводов, что увеличивает его молекулярную массу на 20% по сравнению с эндогенным эритропоэтином. В результате изменения структуры фармакокинетика препарата изменяется, и период полувыведения увеличивается почти в 3 раза (до 24 ч) по сравнению с эпоэтином альфа.

Пациентам с ХБП и анемией при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл рекомендуется назначение препаратов железа для поддержания уровня насыщения трансферрина выше 20% и ферритина выше 100 нг/мл. Пациентам в додиализной стадии ХБП или находящимся на перитонеальном диализе следует назначать оральные препараты железа. Пациентам на гемодиализе показаны внутривенные препараты железа. Препараты железа используются в стандартных дозах, определяемых безопасностью и переносимостью.

При проведении гемодиализа поддерживающая доза составляет для внутривенных препаратов железа (сахарат железа) 1 мг элементарного железа на кг массы тела в неделю. Пациентам с ХБП и анемией ниже 100 г/л рекомендуется назначение ЭСП для достижения целевого уровня гемоглобина. Выбор целевого значения гемоглобина и параметра, при котором начинается терапия ЭСП, у каждого пациента является индивидуальным и определяется многими клиническими факторами. Следует избегать повышения уровня гемоглобина выше 120 г/л. Более высокая концентрация гемоглобина может ассоциироваться с ухудшением почечного и кардиоваскулярного прогноза.

ЭСП вводятся внутривенно или подкожно у пациентов на гемодиализе. У остальных пациентов (преддиализная стадия, перитонеальный диализ) следует вводить ЭСП подкожно.

Ориентировочная начальная доза ЭСП короткого действия (рекомбинантный человеческий ЭПО) составляет 50-100 Ед/кг 2 раза в неделю.

Для дарбэпоэтина альфа начальная доза при п/к или в/в введении препарата составляет 0,45мкг/кг массы тела один раз в неделю. У пациентов, не получающих диализ, может применяться начальная доза, равная 0,75 мкг/кг, п/к один раз в две недели.

При переводе с рчЭПО на дарбэпоэтин альфа используется коэффициент пересчета равный 240 (недельная доза рчЭПО в международных единицах делится на 240 и получается разовая недельная доза дарбэпоэтина альфа в мкг).

Частота введения ЭСП должна подбираться индивидуально на основе оценки стадии ХБП, режима остального лечения, эффективности, предпочтений пациента и типа ЭСП. Целевая скорость повышения уровня гемоглобина составляет 10 г/л за первые 2 недели. Если увеличение уровня гемоглобина происходит недостаточно быстро (менее 10 г/л за 4-недельный период) следует увеличить дозу препарата примерно на 25%. Увеличение дозы должно проводиться не чаще одного раза в четыре недели. Повышение уровня гемоглобина не должно превышать 10 г/л за любой 2 недельный период. Снижение дозы проводится при приближении уровня гемоглобина к 120 г/л (110 г/л у детей до 2 лет) или при скорости роста уровня гемоглобина выше, чем 10 г/л за 2 недели. Артериальная гипертензия не является противопоказанием к терапии ЭСП. Если в процессе лечения анемии отмечается повышение уровня АД, следует проводить адекватную гипотензивную терапию.

Первичная резистентность к ЭСП констатируется при отсутствии повышения содержания гемоглобина в течение месяца после назначения стандартной, рассчитанной по весу дозировки. Вторичная резистентность к ЭСП констатируется в случае, если после периода стабильного уровня гемоглобина на исходно подобранной дозе возникает необходимость повышения дозы ЭСП на 50% для поддержания такого же содержания гемоглобина.

Пациентам с ХБП и анемией с резистентностью к ЭСП не рекомендуется увеличивать дозу ЭСП более, чем в два раза от стандартной, рассчитанной по весу дозировки. Пациентам с ХБП и анемией с резистентностью к ЭСП рекомендуется обследование для выявления причин ее развития и устранение поддающихся лечению причин. Развитие резистентности часто является сигналом о дефиците железа или наличии инфекции. Пациентам с ХБП и анемией, которые остаются резистентными к ЭСП несмотря на устранение поддающихся лечению причин, рекомендуется индивидуализация лечения с возможными вариантами:

- наблюдение, при допустимом снижении уровня гемоглобина
- продолжение лечения с помощью ЭСП при наличии хотя бы умеренного положительного эффекта
- гемотрансфузии.

Пациентам с ХБП при наличии симптомов, вызванных анемией, для стабилизации состояния пациента (например, острое кровотечение, нестабильная ишемическая болезнь сердца) или необходимости предоперационной подготовки рекомендуется рассмотреть вопрос о переливании эритроцитов. Решение о проведении гемотрансфузии должно быть основано на появлении симптомов, вызванных анемией, а не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина.

Побочное действие ЭПО:

В период повышения содержания гемоглобина может наблюдаться ухудшение течения артериальной гипертензии. У пациентов с ХБП может наблюдаться гиперкалиемия. Редко отмечается головная боль, боли в суставах, гриппоподобный синдром, повышение уровня тромбоцитов в крови, аллергические реакции. При подкожном введении может быть боль вместе инъекции. Следует учитывать возможность развитие парциальная

красноклеточной аплазии (ПККА). Следует исключить ПККА при внезапном снижении концентрации гемоглобина на 5–10 г/л за неделю или увеличении потребности в гемотрансфузиях до 1–2 гемотрансфузии в неделю при абсолютном числе ретикулоцитов менее 10 000/мкл. При выявлении ПККА следует остановить терапию ЭСП у пациента с ПККА, которая развивается вследствие появления аутоантител.

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА) — заболевание или синдром, который клинически и лабораторно представлен глубокой анемией и избирательной (чистой) аплазией только красного ростка кроветворения, т. е. тяжелой нормохромной анемией с низким уровнем ретикулоцитов, отсутствием или резким снижением числа эритрокариоцитов в костном мозге без его общей гипоплазии, сохранностью лейко- и тромбоцитопоза, высоким содержанием железа в сыворотке, отложением его в органах и коже, потребностью в трансфузиях эритроцитов. ПККА в идиопатической форме выступает как самостоятельное заболевание, в симптоматической форме — как синдром и сочетается с другими заболеваниями. При ПККА определяется тяжелая нормохромная гипорегенераторная анемия с нормальными (при отсутствии длительного анамнеза заболевания) размерами печени и селезенки. Таким больным проводится исследование костного мозга: в миелограмме наблюдается отсутствие клеток красного ряда, в трепанобиоптате — сохранное соотношение ядросодержащих клеток и жирового костного мозга, отсутствие эритрокариоцитов.

Механизм развития ПККА связан с образованием антител против эритрокариоцитов — предшественников эритроцитов. Наиболее часто патологические аутоантитела вырабатываются при системных болезнях соединительной ткани (ревматоидный артрит, СКВ), хронических гепатитах, изолированном легочном гемосидерозе, геморрагическом васкулите. Обнаружен специфический вирус (парвовирус В19), поражающий избирательно эритрокариоциты костного мозга и вызывающий ПККА, который относится к РНК-содержащим вирусам. Парвовирус В19 передается воздушно-капельным путем или трансфузионно, инфицирование проявляется признаками ОРВИ, в лабораторных тестах определяется легкая нормохромная гипо- или арегенераторная анемия.

Формы ПККА:

- идиопатическая;
- врожденная (наследственная) Даймонда—Блекфана;
- аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), протекающая как ПККА;
- ПККА в сочетании с М-градиентом;
- вторичная (симптоматическая).

Идиопатическая ПККА дебютирует с постепенного появления и прогрессирования симптомов анемии. Основные жалобы обусловлены низкой концентрацией гемоглобина: головокружение, слабость, «мушки» перед глазами, сердцебиение, одышка при физической нагрузке, ходьбе. Как правило, при обращении к гематологу уже определяется тяжелая нормохромная гипорегенераторная анемия с нормальными (при отсутствии длительного анамнеза заболевания) размерами печени и селезенки. Тяжесть анемии

обуславливает тяжелое состояние больных, наличие у них одышки в покое, признаков сердечно-сосудистой недостаточности. Для установления диагноза необходимо провести исследование крови на ретикулоциты, стерильную пункцию и трепанобиопсию, исключить гемолитический характер анемии, обследовать на наличие онкологического и системного воспалительного заболевания, тимомы.

Основным методом лечения больных идиопатической ПККА является заместительная гемокомпонентная терапия. Учитывая постоянную зависимость больных от донорских эритроцитов, такое лечение проводится длительно, что рано или поздно приводит к иммунизации, т. е. появлению антиэритроцитарных антител и непереносимости гемотрансфузий. Сенсибилизация изоантителами вызывает тяжелые посттрансфузионные осложнения (гиперергическая лихорадка, озноб, крапивница), трансфузии становятся неэффективными — отсутствует прирост концентрации гемоглобина. Единственным методом профилактики изосенсибилизации является изначальное выполнение трансфузионной терапии только отмытыми эритроцитами (очищенными физиологическим раствором от примесей плазмы и разрушенных клеток). При развитии сенсибилизации к донорским эритроцитам необходимо проводить трансфузии только эритроцитарной массой по подбору (с предварительной проверкой совместимости эритроцитов донора и плазмы реципиента), уменьшить количество изоантител можно с помощью плазмафереза. При развитии резистентности к гемотрансфузиям (разрушение перелитых эритроцитов изоантителами, отсутствие прироста гемоглобина) возможно проведение спленэктомии.

Другими отдаленными посттрансфузионными осложнениями, которые неизбежны и в ряде случаев вызывают смерть пациентов, являются трансмиссивные инфекции (вирусные гепатиты) и вторичный посттрансфузионный гемосидероз. Патогенез гемосидероза связан с накоплением железа в органах ретикулоэндотелиальной системы (РЭС: печень, селезенка, костный мозг), коже, надпочечниках, легких, сердце. Для вторичного гемосидероза характерны серо-землистый оттенок кожи, увеличение печени и селезенки, наличие симптомов поражения других органов (надпочечниковая недостаточность, пневмосклероз, кардиомегалия, сердечно-сосудистая недостаточность). Для профилактики и лечения гемосидероза необходим мониторинг сывороточного ферритина, и при увеличении его содержания более 1000 мкг/л показано назначение хелаторной терапии (дефероксамин, деферазирокс).

Прогноз при идиопатической ПККА неблагоприятный. Практически все больные умирают из-за прогрессирующей анемии, посттрансфузионных осложнений, острого лейкоза. Во многих случаях ПККА является первым симптомом гемобластоза, который развивается иногда через несколько лет от начала ПККА.

Вторичная (симптоматическая) ПККА.

ПККА как синдром — явление не редкое, встречается при системных болезнях соединительной ткани, тимоме, злокачественных опухолях, миелопролиферативных заболеваниях, начале острого лейкоза, лимфопролиферативных заболеваниях (Т-клеточных лимфомах с изолированным поражением костного мозга, волосатоклеточном лейкозе, хроническом лимфолейкозе, лимфоцитоме селезенки и др.).

Лечение связано с симптоматической гемотрансфузионной терапией, патогенетической терапией, направленной на иммуносупрессию (преднизолон, циклоспорин А, винкристин, азатиоприн, метотрексат), и спленэктомией, этиотропным лечением — противоопухолевые препараты, тимомэктомия.

Форма, вызванная парвовирусом 19 (PVB19), возникает у пациентов с иммунодефицитом, обусловленным лимфомой и ВИЧ в стадии вторичных заболеваний. Особенностью заболевания является паразитирование парвовируса в ядерных клетках красного ростка костного мозга. Вирус существует у лиц с нормальным иммунитетом в течение 21 дня, затем элиминируется вирус-нейтрализующими антителами IgM с формированием пожизненного иммунитета, обусловленного IgG-антителами. Этот эпизод после острой инфекции протекает, как постинфекционная астения, уровень гемоглобина постепенно нормализуется. При хронических наследственных гемолитических анемиях (серповидноклеточная и другие гемоглобинопатии, микросфероцитоз и другие мембранопатии) с укорочением продолжительности жизни эритроцитов выключение эритропоэза на 3 нед. не перекрывается новой популяцией эритроцитов, возникают «апластические кризы» до степени анемической комы, когда по жизненным показаниям переливаются донорские эритроциты. У лиц с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, повторные курсы полихимиотерапии, трансплантация органов и тканей) наблюдается персистенция вируса в течение многих месяцев. Для лечения PVB19-инфекции применяют внутривенный донорский иммуноглобулин в дозе 5 г белка в сутки в течение 7–14 дней, который используется и при реактивации инфекции.

Прогноз ПККА зависит от срока установления основного заболевания и его курабельности, хотя тяжелая анемия является фактором плохого прогноза при лечении всех злокачественных процессов, от наличия посттрансфузионных осложнений (трансмиссивные инфекции, гемосидероз, резистентность к гемотрансфузиям), инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии.

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

АХБ по частоте занимает 2-е место после ЖДА. АХБ является частью так называемого гематологического стресс-синдрома, который можно определить как гематологические реакции на повреждение тканей, вызванное инфекцией, воспалением, новообразованиями или травмой. Уровень влияния хронической болезни в настоящее время принято условно определять по увеличению СОЭ, С-реактивного белка, фактору некроза опухолей.

Общими чертами АХБ являются необратимость ее развития при указанных заболеваниях, зависимость ее тяжести от активности и распространенности основной болезни, упорство течения, гипо- и нормохромный характер анемии, чаще всего умеренное снижение гемоглобина (80–100 г/л), отсутствие эффекта от противоанемических средств и улучшение показателей крови при успешном лечении основного заболевания. При АХБ развитие малокровия обусловлено преимущественным нарушением продукции эритроцитов в костном мозге и частичной невозможностью костного мозга компенсировать усиление разрушения эритроцитов в крови. Нарушение продукции эритроцитов вызвано снижением продукции эритроцитов в костном мозге по причине

недостаточности уровня эндогенного ЭПО, который не соответствует выраженности анемии.

Другой механизм обусловлен перераспределением железа в организме, проявляющимся уменьшением количества железа, необходимого для синтеза гема в эритроблестах, при достаточном или избыточном содержании железа в депо. При хронических заболеваниях происходит активация системы мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), при которой усиливается их фагоцитарная активность и блокируется способность к передаче железа эритроблестам.

Анемия при хронических заболеваниях развивается обычно через 2 нед. активного течения процесса и носит гипо- и нормохромный характер при снижении СЖ и НТЖ и повышенном содержании ФС, отражающего увеличение запасов железа в депо. Концентрация трансферрина в сыворотке и число ретикулоцитов нормальные или несколько сниженные, тогда как уровень сывороточных рецепторов трансферрина нормальный или несколько повышен. Содержание ФС > 100 мкг/л служит достоверным показателем, характеризующим АХБ.

Основные сложности в дифференциальной диагностике ЖДА и АХБ возникают при уровне ФС 20–100 мкг/л. Сопоставимая распространенность АХБ и ЖДА и нередко гипохромный характер обеих анемий обуславливают их внешнее сходство. АХБ в отличие от ЖДА имеют наиболее выраженное снижение гемоглобина за счет уменьшения количества эритроцитов, менее сниженные показатели MCV и MCH, нормальное или сниженное число ретикулоцитов. АХБ наиболее часто наблюдаются при хронических инфекциях, болезнях соединительной ткани и диссеминированных злокачественных новообразованиях.

Критерии диагноза:

1. Лабораторные критерии АХБ:

- анемия;
- гипо/нормохромный характер анемии: MCH < 32 пг, MCV < 100 фл, цветовой показатель < 1,05;
- относительный дефицит железа: СЖ < 12 мкмоль/л, НТЖ < 20 %;
- повышение ФС > 100 мкг/л;
- неадекватно степени тяжести анемии низкая продукция ЭПО;
- увеличение маркеров воспаления выше референсных значений.

2. Причины развития АХБ — наличие доказанного хронического воспалительного заболевания, системного заболевания, инфекции, гиперпластического процесса, злокачественной опухоли.

Лечение

Больным с анемией, развившейся без клинически выраженной кровопотери, с доказанными хроническими воспалительными заболеваниями, гиперпластическими процессами, доброкачественными опухолями женской репродуктивной системы показаны стандартные дозы эритропоэтина α или β (рчЭПО) по 1000–2000 МЕ подкожно 3 раза в неделю. Лечение проводят под контролем обмена железа и в случае снижения ФС < 20 мкг/л, или при недостаточной эффективности лечения, или при развитии гипохромии и микроцитоза эритроцитов на фоне лечения (функциональный дефицит железа) добавляют препараты железа в терапевтической дозе.

Контроль эритроцитарных показателей следует проводить 1–2 раза в неделю, ФС — 1 раз в месяц. Эффективность лечения оценивают 1 раз в месяц. Прирост гемоглобина должен быть не менее 10 г/л каждый месяц. Целевая концентрация гемоглобина равна 120 г/л, после которой следует остановить лечение анемии.

Трансфузии эритроцитарной массы показаны при анемиях, сопровождающих хронические заболевания ЖКТ и других органов и систем, интоксикации при отравлениях, ожогах, гнойной инфекции и др. Поскольку адаптация и снижение числа эритроцитов и гемоглобина в крови широко варьируют у разных больных (лица пожилого возраста хуже переносят анемический синдром, молодые, особенно женщины, — лучше), а переливание эритроцитов относится к небезопасной операции, при назначении трансфузий наряду со степенью анемизации следует ориентироваться не только на показатели красной крови (число эритроцитов, гемоглобин, гематокрит), но и на появление циркуляторных нарушений как на важнейший критерий, делающий показанным переливание эритроцитарной массы. Появление одышки, сердцебиения на фоне бледности кожи и слизистых считается серьезным основанием для переливания (ВОЗ, 2006).

Заместительную терапию эритроцитарной массой проводят при невозможности купировать анемию другими способами:

- по жизненным показаниям, причем ориентируясь на витальные функции организма (уровень сознания, частота дыхания и сердечных сокращений). Обычно такие состояния соответствуют тяжести анемии 70–80 г/л, что является отправной точкой в принятии решения о начале трансфузионной терапии;
- для профилактики развития указанных состояний;
- при необходимости быстрого подъема гемоглобина (обычно при планировании и проведении хирургического вмешательства).

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Такая анемия — обычное проявление злокачественных новообразований. Причинами ее развития, помимо характерных для АХБ, являются химиотерапия и лучевое воздействие, угнетающие кроветворение. Большинство режимов ХТ подавляют пролиферацию клеток предшественников гемопоэза в КМ. Ряд противоопухолевых препаратов (цисплатин, карбоплатин) непосредственно и избирательно подавляют продукцию ЭПО в почках, снижая чувствительность перитубулярных фибробластов к гипоксии. Некоторые

противоопухолевые препараты, блокирующие синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК) (антрациклины, циклофосфамид, и фосфамид) или секрецию белка (винкристин), вызывают угнетение синтеза ЭПО

В целом трансфузионная тактика при анемии пациентов со ЗН совпадает с общими принципами лечения хронической анемии, однако, имеются и свои особенности.

Показаниями к трансфузии эритроцитов у пациентов со ЗН, получающими химио/лучевую терапию, являются выраженная анемия ($Hb \leq 70-75$ г/л, $Ht \leq 0,25-0,30$ л/л) с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии. При показателях концентрации Hb ниже 70 г/л и отсутствии клинических признаков и симптомов анемизации показания к гемотрансфузиям обсуждаются. Трансфузии могут не потребоваться для хорошо компенсированных пациентов, восстанавливающихся после ХТ-индуцированной аплазии.

Однако, в случае предстоящей интенсивной ХТ гемотрансфузии в отсутствии клинических проявлений оправданы.

Взрослым пациентам рекомендуется назначение ЭСП при наличии показаний. У взрослых пациентов со ЗНО назначение препаратов эритропоэтина имеет более широкий спектр как при солидных опухолях, так и при заболеваниях системы крови. В частности, при миелодиспластических синдромах, хронических миелопролиферативных заболеваниях (первичный миелофиброз) назначение препаратов эритропоэтина при наличии анемии может использоваться в качестве первой линии терапии, что отражено в соответствующих клинических рекомендациях. Ряд преclinical исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину (ЭПО_р) на некоторых опухолевых клетках, посредством которых ЭСП потенциально могут влиять на процессы пролиферации и апоптоза экспрессирующих ЭПО_р опухолевых клеток. Большинство последних исследований свидетельствует, что экспрессия на злокачественных клетках ЭПО_р не приводит к стимулирующему опухолевый рост эффекту и не защищает их от лекарственного апоптоза. Опубликованные за последние несколько лет результаты больших контролируемых исследований, оценивавших влияние терапии ЭСП на показатели выживаемости взрослых пациентов, не поддерживают гипотезу об ЭСП-индуцированной опухолевой прогрессии и/или уменьшении выживаемости. ЭСП также может применяться при относительных противопоказаниях к трансфузиям эритроцитарной массы (острая печеночная недостаточность, декомпенсация кровообращения, тяжелые расстройства мозгового кровообращения, тромбофилические/тромбоэмболические состояния), в случае редкой группы крови или аллоиммунизации, либо при отказе пациента от трансфузий по религиозным соображениям коррекция анемии может проводиться применением рчЭПО с препаратами железа. Кроме того, такая терапия оправдана для пациентов на паллиативном лечении.

Наиболее эффективно назначение препаратов ЭПО у взрослых при уровне эндогенного эритропоэтина ниже 500 МЕ/мл. Перед началом ЭПО терапии следует установить и устранить любые другие (кроме связанных с опухолью) причины развития анемии. РчЭПО терапию следует начинать при $Hb < 100$ (110) г/л в зависимости от симптомов анемии.

АХБ развивается на фоне хронического системного заболевания и служит плохим прогностическим фактором течения патологического процесса. Успешное лечение анемии возможно только при адекватном устранении вызвавшей ее причины. Нормализация концентрации гемоглобина на фоне лечения основного заболевания служит маркером хорошего терапевтического эффекта и критерием хорошего прогноза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемия при хронической болезни почек. Клинические рекомендации. 2020 г.
2. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021 г.
3. Фолиеводефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021 г.
4. Витамин В12 дефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021 г.
5. Учебник по гематологии / Н.И. Стуклов, Г.И. Козинец, Н.Г. Тюрина. — М.: Практическая медицина, 2018. — 336 с.
6. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 856 с.