**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ**

**КАЗАХСТАН**

**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**им. С. Д. АСФЕНДИЯРОВА**

80-летию КазНМУ

им. С. Д. Асфендиярова

посвящается

**Краснова Светлана Александровна**

**Анемический синдром**

**(Железодефицитная анемия. В12 – дефицитная анемия. Гемолитические анемии. Апластическая анемия).**

**Патогенез, клиника, диагностика, лечение**

**Учебное пособие**

**Алматы, 2011 г.**

УДК 616. 151.194 – 092 - 071- 07 – 08 (075.8)

ББК 54.11

К 78

Утверждено и разрешено к печати решением Методического Совета Казахского Национального Медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова. Протокол № 5 от «23» июня 2011 г.

Рецензенты:

Р. М. Рамазанова, д.м.н. профессоркафедры онкологииАлматинского государственного института усовершенствования врачей,

Э. З. Габбасова**,** к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3 Казахского Национального Медицинского университета.

К 78 Краснова С. А., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1. Анемический синдром (Железодефицитная анемия. В12 – дефицитная анемия. Гемолитические анемии. Апластическая анемия). Патогенез, клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. – Алматы, 2011. - 71 с.

ISBN 978-601-246-288-3

В данном учебном пособии отмечено, что анемия является состоянием, характеризующимся уменьшением гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови. В клинической практике большое значение придается таким видам анемий как железодефицитная, В12-дефицитная, гемолитические и апластическая анемии.

В работе представлены сведения по анатомии и физиологии кроветворной системы в норме и при патологии, описаны эпидемиология, этиология, патогенез, клинические проявления, классификация, диагностика и лечение железодефицитной анемии, В12-дефицитной анемии, гемолитических анемий и апластической анемии.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов, врачей интернов, врачей общей практики, врачей-терапевтов.

УДК 616. 151.194 – 092 - 071- 07 – 08 (075.8)

ББК 54.11

ISBN © Краснова С.А., 2011

Оглавление

Введение 4

[1.](#_Toc160908101) Кроветворение. Схема кроветворения. Нормальная гемограмма 4

[2. Анатомия и физиология кроветворной системы, взаимосвязь со всем организмом](#_Toc160908100) 11

3. Анемия, определение, классификация 12

4. Железодефицитная анемия. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 14

5. Гипо -, апластическая анемия. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 27

6. B12-дефицитная анемия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 33

7. Гемолитические анемии. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение 38

[8.](#_Toc160908126) Список использованной литературы 56

9. Тестовые задания по теме: «Анемический синдром (Железодефицитная анемия. В12 – дефицитная анемия. Гемолитические анемии. Апластическая анемия). Патогенез, клиника, диагностика, лечение» 57

**ВВЕДЕНИЕ**

Анемия (малокровие) - состояние, характеризующееся уменьшением гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови. В клинической практике большое значение придается таким видам анемий как железодефицитная анемия, В12-дефицитная анемия, гемолитические анемии и апластическая анемия.

Анемия - это клинико-гематологический синдром, для которого характерны уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов, что приводит к развитию кислородного голодания тканей. Принято считать анемией снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л и количества эритроцитов ниже 4.1012/л у мужчин и соответственно 120 г/л и 3.5.1012/л у женщин.

1. **Кроветворение. Схема кроветворения. Нормальная гемограмма**

**Кроветворение** (гемопоэз) – процесс образования и развития форменных элементов крови в кроветворных органах.

Эритроциты, зернистые лейкоциты и тромбоциты образуются в костном мозге (эритропоэз, гранулопоэз, тромбоцитопоэз), лимфоциты – в костном мозге, селезенке и тимусе (лимфоцитопоэз), моноциты в костном мозге (моноцитопоэз).

Все клетки крови имеют одну родоначальную форму – стволовую кроветворную клетку.

Различают три основных отдела клеток - предшественников: отдел стволовых кроветворных клеток, отдел клеток - предшественников миело- и лимфопоэза, отдел унипотентных клеток - предшественников (схема 2)..

Схема предусматривает выделение 6 классов клеточных форм:

I класс полипотентных клеток - предшественников, способных дифференцироваться по всем росткам кроветворения;

II класс частично детерминированных полипотентных клеток -предшественников: это ограниченно полипотентные клетки - предшественники миелопоэза и лимфопоэза с ограниченной способностью к самоподдержанию;

III класс унипотентных клеток - предшественников, не способных к длительному самоподдержанию, но способных к пролиферации и дифференцировке. Это клетки - предшественники отдельных рядов дифференцировки в кроветворно - лимфатической системе, на уровне которых осуществляется основная количественная регуляция кроветворения. В костном мозге различаются две категории клеток - предшественников лимфоцитов: предшественники В - и Т - лимфоцитов.

Клетки трех первых классов схемы кроветворения морфологически неидентифицируемые, существуют в двух формах – бластной и лимфоцитоподобной.

На уровне IV класса появляются принципиальные различия между кроветворной и лимфатической системами. Это морфологически распознаваемые пролиферирующие клетки, дающие начало отдельным рядам миелопоэза (гранулоцитопоэз, моноцитопоэз, эритропоэз, метакариоцитопоэз и лимфопоэз).

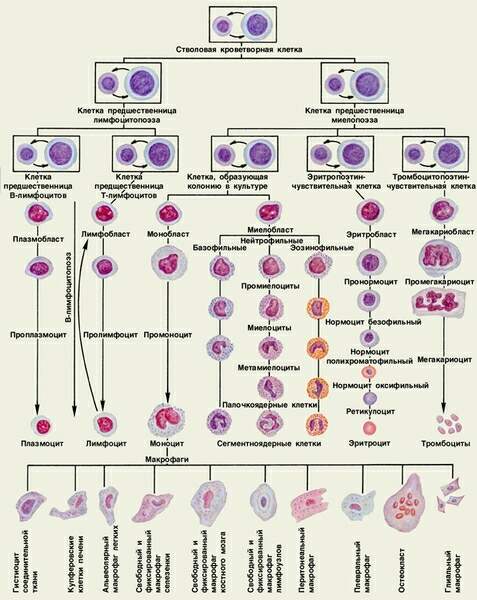


Схема 2 -Схема нормального кроветворения

V класс входят созревающие клетки, в VI –зрелые клетки с ограниченным жизненным циклом.

Для гранулоцитопоэза первая морфологически распознаваемая клетка – миелобласт, последняя пролиферирующая клетка ряда - миелоцит.

Метамиелоцит и палочкоядерный гранулоцит – класс созревающих клеток (V класс), зрелая клетка – сегментоядерный гранулоцит (VI класс).

**Клинический анализ периферической крови. Нормальная гемограмма.**

Общий анализ крови включает определение количества форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), исследование лейкоцитарной формулы, определение скорости оседания эритроцитов и содержания в них гемоглобина (Таблица 1).

Таблица 1 - Общий анализ крови (гемограмма)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Эритроциты: у мужчин (4–5,5).1012/л; у женщин (3,7–4,7).1012/л).  Гемоглобин (Нв): у мужчин132–164 г/л, у женщин 115–145 г/л.  ЦП (цветовой показатель) 0,86–1,05.  Скорость оседания эритроцитов (СОЭ): 1–10 мм/час у мужчин, 2–15  мм/час у женщин. | | | | | | | | |
| Число лейко-цитов в 1 мкл | Гранулоциты (нейтрофилы) | | | | | | Агранулоциты | |
| Миело-циты | Мета-миело-циты  (юные) | Палоч  коядер- ные | Сегмен-  тоядер-  ные | Эози-нофи лы | Базо-филы | Лимфо-циты | Моно-циты |
| (4–9). 109/л | 0 | 0-1 | 1-5 | 45-70 | 1-5 | 0-1 | 20-40 | 2-10 |

**Форменные элементы крови в норме и при патологии**

Различаются три основные группы форменных элементов крови: красные кровяные клетки, или эритроциты; белые кровяные клетки, или лейкоциты и лимфоциты; кровяные пластинки, или тромбоциты.

**Эритроциты** – двояковогнутые безъядерные клетки (дискоциты) диаметром 7–8 микромикрон, площадью 140 микромикрон2, объемом 90 микромикрон3, толщиной 1–2,4 микромикрон (Рис. 1). Нормальные показатели количества эритроцитов в крови: у мужчин (4–5,5).1012/л; у женщин (3,7–4,7).1012/л (таблица №1). Эритроциты образуются в костном мозге из эритробластов. За сутки вырабатывается около 200 миллиардов эритроцитов, за секунду 2,5 миллионов. Эритроциты здоровых людей в мазке крови приблизительно равны по размерам, круглые, с равномерной окраской и небольшим просветлением в центре. При различных формах анемий появляются эритроциты неодинакового размера (анизоцитоз), окраски (анизохромия) и формы (пойкилоцитоз). Эритроциты большего диаметра описываются как макроциты, меньшего–микроциты. Основная функция эритроцитов – обеспечение дыхания тканей и перенос в обратном направлении углекислого газа. Сухое вещество эритроцита содержит до 95% гемоглобина.

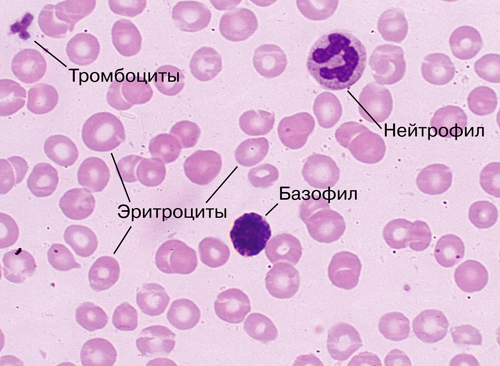


Рис.1 Нормальная гемограмма

**Гемоглобин** – дыхательный пигмент, с помощью которого осуществляется транспорт молекулярного кислорода из легких к тканям. Молекула гемоглобина состоит из простетической группы – гема, относящегося к порфиринам, в состав которого входят атом железа и белок типа альбумина –глобин. На долю гема приходится 4% веса молекулы гемоглобина.

В оксигемоглобине и редуцированном гемо­глобине железо находится в двухвалентной закисной форме. Созревающие эритроидные клетки костного мозга постоянно потребляют железо для синтеза гемоглобина. Клетки, содержащие железоположительные включения, называются сидеробластами, сидероцитами и сидерофагами. Разрушение оболочки эритроцитов с выходом гемоглобина в плазму крови называется гемолизом (лаковая кровь). Гемоглобин определяет основную функцию эритроцитов, от его содержания зависит окраска этих форменных элементов крови.

**Осмотическая резистентность эритроцитов**. В норме начало гемолиза отмечается в 0,5–0,45% растворе хлорида натрия, полный гемолиз в 0,4–0,35% растворе. Снижение осмотической резистентности эритроцитов характерно для наследственной сфероцитарной гемолитической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии и некоторых форм наследственных немикросфероцитарных анемий. При талассемии и гемоглобинопатиях резистентность эритроцитов повышена. Гемолиз могут вызывать и другие факторы: химические, термические и биологические.

Увеличение количества эритроцитов в крови наблюдается при эритремии и симптоматических эритроцитозах.

Уменьшение количества эритроцитов характерно для анемии различной этиологии, при железодефицитной анемии количество эритроцитов может находиться на нижней границе нормы или быть несколько уменьшенным.

Нормальные показатели содержания гемоглобина в крови:у мужчин132–164 г/л, у женщин 115–145 г/л (таблица №1).

Повышенное содержание гемоглобина в крови характерно для эритремии и симптоматических эритроцитозов.

Снижение концентрации гемоглобина характерно для всех форм анемий, гемобластозов, злокачественных опухолей, хронических воспалительных процессов.

При некоторых наследственных формах гемолитических анемий возникает необходимость определения отдельных фракций гемоглобина, включая патологические: у взрослых – фракция гемоглобина А (96–98%); гемоглобина F (2%).

Содержание гемоглобина в эритроцитах характеризует цветовой показатель. Его норма 0,86–1,05. Низкий цветовой показатель (менее 0,8) характерен для хронической железодефицитной анемии, выше 1,05 – для фолиево- и цианокобаламиндефицитной анемий.

Для более точной характеристики физико-химических свойств эритроцитов подсчитываются другие индексы: среднее содержание гемо­глобина и средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов. Общий объем эритроцитов характеризует взаимоотношение между объемом плазмы крови и эритроцитами.

*Ретикулоциты* – это молодые формы эритроцитов, в цитоплазме которых после потери ядра остались агрегированные клеточные органеллы – рибосомы и митохондрии в виде зернисто-нитчатой субстанции, различаю­щиеся по степени зрелости. Это полихроматофильные клетки. Время их жизни в костном мозге составляет 36–44 часа, в периферической крови 24–29 часов. В норме содержание ретикулоцитов взрослого человека колеблется от 2 до 12% от общего количества эритроцитов.

Увеличенное количество ретикулоцитов является критерием активации кроветворения в костном мозге при гемолитической анемии, после кровопотери, а сниженное характерно для гипопластической анемии.

**Скорость оседания эритроцитов (СОЭ).**При отстаивании крови, не свертывающейся вследствие добавления антикоагулянтов, происходит оседание эритроцитов. Норма СОЭ: 1–10 мм/ч у мужчин, 2–15 мм/ч у женщин (таблица №1).

Повышение СОЭ – высокочувствительный неспецифический тест, свидетельствующий о наличии воспалительного процесса.

Реакция ускоряется у женщин при беременности, при голодании. В основе увеличения СОЭ лежат изменения в концентрации различных белков плазмы, связанные с изменением их электрического заряда, но могут играть роль и другие факторы: размеры и форма кровяных телец, изменения в липидном составе плазмы и т. д.

При пониженном числе эритроцитов в крови СОЭ возрастает независимо от природы анемии. Снижение СОЭ наблюдается при эритроцитозах различной этиологии.

Клетки белой крови (белые кровяные тельца) или лейкоциты, которые обеспечивают главным образом иммунитет. Они подразделяются на гранулоциты (зернистые) и агранулоциты (незернистые). В группу гранулоцитов входят ней­трофилы, эозинофилы и базофилы, в группу агранулоцитов лимфоциты и моноциты.

**Лейкоциты.** Норма (4–9).109/л крови (Таблица №1). Их количество зависит от скорости образования в лимфатических узлах, селезенке и костном мозге, мобилизации из костного мозга, утилизации и миграции в ткани, захвата легкими и селезенкой, физиологических факторов. Основная функ­ция гранулоцитов (прежде всего нейтрофильных) фагоцитарная, то есть захват и переваривание с помощью гидролитических ферментов чужеродного материала.

При оценке количества лейкоцитов в клинике используется лейкоцитарная формула, то есть процентное соотношение отдельных форм лейкоцитов. В норме эта величина постоянная .

  Повышение числа лейкоцитов до нескольких десятков тысяч свидетельствует о лейкоцитозе и наблюдается при острых воспалительных и инфекционных заболеваниях, сопровождается сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Повышение числа лейкоцитов до нескольких сотен тысяч указывает на лейкоз. При тяжелых инфекционных заболеваниях изменяется морфология нейтрофилов: отмечаются дегрануляция, вакуолизация и т. д.

Уменьшение числа лейкоцитов ниже 4.109/л указывает на лейкопению, чаще агранулоцитоз. Уменьшение числа белых кровяных телец может быть связано с применением различных лекарств, повышенным радиоактивным фоном, урбанизацией и др. Нейтропенияпроявляется под влиянием цитостатиков, при вол­чанке, ревматоидном артрите, малярии, сальмонеллезе, бруцеллезе, как специфический синдром при СПИДе и облучении.

*Лейкоциты нейтрофильные.* Содержание в крови 50–75% (2,2–4,2).109/л. Диаметр составляет 10–12 миллимикрон (Рис. 1).

Ядро компактное, состоит из 3–4 сегментов, соединенных мостиками; цитоплазма с обильной зернистостью. При инфекциях и воспалениях ней­трофилы выполняют функцию макрофагов – клеток, способных к фагоцитозу.

*Лейкоциты эозинофильные.* Норма 1–5% от общего числа лейкоцитов, (0,1–0,3).109/л. Клет­­ки крупнее нейтрофилов, диаметр до 12 мкм. Ядро состоит чаще из 2–3 сег­ментов. Цитоплазма слегка базофильная, содержит крупную, ярко окрашивающуюся эозином зернистость, дающую положительную оксидазную, пероксидазную, цитохромоксидазную, сукцинатдегидрогеназную, кислофосфатазную реакции. Способны к фагоцитозу, принимают участие в дезинтоксикации продуктов белковой природы и аллергических реак­циях организма. Эозинофилия характерна для гельминтозов, возможна на стадии выздоровления при инфекционных заболеваниях.

*Лейкоциты базофильные*. Содержание в крови 0–1% (до 0,06109/л). Диаметр от 8 до 12 миллимикрон. Ядро широкое, неправильной формы. Цитоплазма содержит крупную зернистость, окрашивающуюся мета­хроматически в фиолетово-черные тона. Участвуют в аллергических реакциях (немедленного и замедленного типов): продуцируют гистамин и гепарин (группа гепариноцитов).

*Моноциты/макрофаги***.**Норма составляет 2–10% от общего количества лейкоцитов, (0,2–0,55).109/л. Размеры от 12 до 20 мкм. Ядро крупное, рыхлое, с неравномерным распределением хроматина. В крови циркулируют недолго, переходят в ткани, трансформируясь в макрофаги, способны к амебовидному движению. Ведущие клетки иммунного ответа организма. Основная функция – эндоцитоз. Являются центральным звеном мононуклеарной фагоцитарной системы. Выполняют ряд цитокинзависимых функций: гемопоэтическую, иммуностимулирующую, провоспалительную, иммуносупрессивную и противовоспалительную.

Продуктами секреции макрофагов являются протеазы: активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, ангио­тензинконвертаза, медиаторы воспаления и иммуномодуляции: интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли α, интерферон γ, лизоцим, фактор активации ней­трофилов, компоненты комплемента С1, С2, С3, С5, пропердин, факторы В, Д, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, факторы роста: КСФ-ГМ, КСФ-Г, КСФ-М, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, фактор свертывающей системы и ингибиторы фибринолиза: V, VII, IX, X, ингибиторы плазминогена, ингибиторы плазмина. Адгезивные вещества: фибронектин, тромбоспондин, протеогликаны.

*Лимфоциты*.Норма 27–44%, (1,5–2,8).109/л. Клетки размером с эритроцит (7–9 миллимикрон). Ядро занимает большую часть клетки, имеет круглую или овальную форму. Структура хроматина компактная. Цитоплазма окрашивается базофильно в голубой цвет. Выделяются Т-лимфоциты (тимусзависимые) и В-лимфоциты (антителообразующие клетки), по морфологии трудно различимые. Лимфоцит играет главную роль в иммунных процессах, являясь носителем иммунологической информации. В крови находятся 4 группы лимфоцитов: большие, малые светлые, малые темные и лимфоплазмоциты. Ядро является доминирующим компонентом клетки. Повышенное количество лимфоцитов – лимфоцитоз – типично для коклюша, инфекционного мононуклеоза, заболе­ваний системы крови.

**Тромбоциты.** Норма (200–400).109/л крови. Мелкие образования диаметром 2–4 миллимикрон (Рис. 1). Это кровяные пластинки округлой, овальной или неправильной формы. Окрашиваются эозином слабобазофильно, иногда в розовые тона. Представляют собой фрагменты мегакариоцитов.

Различают 4 основные формы тромбоцитов:

1. Нормальные (зрелые), округлой формы, диаметр 3–4 мкм.

2. Юные (незрелые) – клетки несколько больших размеров с базофильной цитоплазмой.

3. Старые – клетки круглой, овальной или зубчатой формы с узким ободком темной «цитоплазмы» с грубой грануляцией.

4. Формы раздражения–клетки больших размеров, вытянутые, с неравномерно разбросанной зернистостью.

Повышение количества тромбоцитов является симптомом первичной тромбоцитемии, наблюдаемой при миелопролиферативных заболеваниях, часто сопровождает хронические воспалительные процессы, а уменьшение воспалительного процесса свидетельствует о торможении образования мегакариоцитов (лейкоз, апластическая анемия, гемоглобинурия). Нарушения функции тромбоцитов могут быть обусловлены генетическими или внешними факторами.

**2. Анатомия и физиология кроветворной системы, взаимосвязь со всем организмом**.

Кровь – внутренняя среда организма, жидкость, содержащая клеточные элементы, заключенная в кровеносной системе и пребывающая в постоянной циркуляции благодаря деятельности сердца и экстракар­диальных факторов.

Основные функции крови:

– транспортная, осуществляется путем доставки на периферию к тканям и клеткам тела кислорода из легких, который необходим для окислительных процессов, а также питательных веществ из кишечника (белков, углеводов, жиров, витаминов, солей, воды);

– удаление углекислого газа и продуктов обмена через экскреторные системы (легкие, кишечник, печень, почки, кожу);

– участие в процессах нейрогуморальной регуляции;

– защитная (клеточный и гуморальный иммунитет);

– участие в физико-химической регуляции гомеостаза (температурного, осмотического, кислотно-щелочного, онкотического, коллоидно-осмотического, химического).

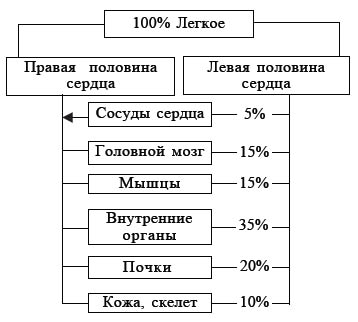


Схема 1-Распределение крови в органах человека

 В крови взрослого человека находится приблизительно 25.1012/л эритроцитов, около 3.109/л лейкоцитов, около 15.109/л тромбоцитов. Клеточные элементы составляют примерно 40% объема крови, 60% приходится на ее жидкую часть–плазму. Объемные соотношения между плазмой и форменными элементами определяют с помощью гематокрита – стеклянного капилляра, разделенного на 100 равных частей.

Эритроцит живет в кровяном русле около 100–120 суток.

Продолжительность циркуляции ней­трофила, выражаемая временем полувыведения радиоактивной метки, около 4–10 часов.

Время полувыведения моноцита–около 72 часов, затем он переходит в ткани, где превращается в блуждающий или фиксированный макрофаг; срок его жизни в тканях не ясен.

Эозинофилы находятся в крови около 5 часов, затем также мигрируют в ткани.

Лимфоциты представляют собой неоднородную группу клеток: одни клетки живут часы, другие – годы. Тромбоциты находятся в кровяном русле 8–9 суток.

**3. Анемия, определение, классификация**

Анемия и анемический синдром – наиболее часто встречаемая патология системы крови.

Анемии - это клинико – лабораторный синдром, возникающий вследствие уменьшения в крови концентрации гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови. По данным ВОЗ анемиями страдают около 2 млрд. людей в мире.

Существует немало классификаций анемий: патогенетическая, морфологическая, по признаку цветности эритроцитов, по степени тяжести, в зависимости от способности костного мозга к регенерации.

Патогенетическая классификация анемий;

I. Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические):

- острая постгеморрагическая анемия;

- хроническая постгеморрагическая анемия;

II. Анемии вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина:

- железодефицитная анемия;

- мегалобластические анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК;

- гипопластическая (апластическая) анемия;

III. Анемии вследствие повышенного кроворазрушения (гемолитические):

1. Наследственные:

а) связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов;

(микросфероцитарная Минковского-Шоффара, овалоцитоз, акантоцитоз;

б) связанные с дефицитом ферментов в эритроцитах;

в) связанные с нарушением синтеза гемоглобина (серповидноклеточная анемия, гемоглобинозы, талассемия);

2. Приобретенные;

3. Аутоиммунные;

IV. Анемии смешанного генеза.

Морфологическая классификация анемий:

1. Макроцитарная анемия (МСV>100 мкм (фл); диаметр эритроцитов>8 мкм) (дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, болезни печени, предлейкоз);
2. Микроцитарная анемия (МСV<80 мкм (фл); диаметр эритроцитов<6.5 мкм) (дефицит железа, нарушение синтеза глобина, нарушение синтеза порфирина и гемма);
3. Нормоцитарная анемия (МСV 81-90 мкм (фл); диаметр эритроцитов 7.2-7.5 мкм) (недавняя кровопотеря, гемолиз эритроцитов, гипо- и апластическая анемия, миелофиброз);

Классификация анемий по цветовому показателю:

I. Анемия гипохромная, цветовой показатель< 0.8 (железодефицитная анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия).

II. Анемия нормохромная, цветовой показатель 0.85-1.05 (анемия при хронической почечной недостаточности, апластическая, анемия при заболеваниях печени, острая постгеморрагическая анемия).

III. Анемия гиперхромная, цветовой показатель>1.05 (В12 – дефицитная анемия, ахрестическая анемия, фоливодефицитная анемия).

Классификация анемий в зависимости от способности костного мозга к регенерации:

1. Регенераторная форма анемии (с достаточной функцией костного мозга) - ретикулоцитов больше 1% (при гемолитических анемиях, ретикулоцитарном кризе при лечении витамином В12 пернициозной анемии, после кровопотерь).
2. Гипорегенераторная форма анемий (с пониженной регенераторной функцией костного мозга) - ретикулоцитов меньше 1% (при железодефицитных анемиях, хронических кровопотерях).
3. Гипопластическая или апластическая форма анемии (с резким угнетением процессов эритропоэза) - ретикулоцитов менее 0.2% (при аластических анемиях, панмиелофтизе).

Об эритропоэтической функции костного мозга судят по содержанию

в периферической крови ретикулоцитов. Нормальное содержание ретикулоцитов 0.2-1%.

Классификация по степени тяжести анемии (П.А.Воробьев, 2001).

В зависимости от выраженности снижения уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемии:

Легкая - уровень гемоглобина выше 90 г/л,

Средняя - уровень гемоглобина в пределах 90-70 г/л,

Тяжелая - уровень гемоглобина менее 70 г/л.

При некоторых анемиях (В-12 дефицитная) может развиться анемическая прекома, когда наступает спутанность сознания, уровень эритроцитов и гемоглобина прогрессивно снижается или анемическая кома (отсутствие сознания, иногда отмечается расстройство дыхания, уровень гемоглобина ниже 20 г/л, эритроцитов – ниже 1.0.1012/л).

**4. Железодефицитная анемия. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.**

Железодефицитная анемия - широко распространенное патологическое состояние, характеризующееся снижением количества железа в организме (в крови, костном мозгу и депо), при котором нарушается синтез гема, а также белков, содержащих железо (миоглобин, железосодержащие тканевые ферменты). Поэтому в большинстве случаев железодефицитной анемии предшествует и способствует тканевый дефицит железа.

**Эпидемиология**

Железодефицитная анемия является самым распространенным среди всех анемических синдромов, встречающихся в практике врачей различных специальностей (педиатры, интернисты, хирурги, акушеры-гинекологи и др.). Частота железодефицитной анемии составляет 80-90%. В развитых странах этот показатель составляет всего 15–20%, а в развивающихся достигает до 50–60%, особенно среди женщин детородного возраста.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, число людей с дефицитом железа достигает во всем мире 200 млн. К наиболее уязвимым в отношении развития железодефицитной анемии группам населения (группы риска) относятся дети младших возрастов, беременные, женщины детородного возраста. В развитых странах Европы и на территории России около 10% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией, а у 20% женщин наблюдается скрытый дефицит железа. Распространенность железодефицитной анемии у детей в России и в развитых европейских странах составляет около 50%. В республике Казахстан заболеваемость железодефицитной анемией имеет тенденцию к неуклонному росту. Если в Америке, например, 2.6% женщин фертильного возраста страдают железодефицитной анемией, а на территории России около 30%, то в некоторых регионах Республики Казахстан частота железодефицитной анемии значительно выше и составляет 50-60%.

**Этиология**

   Причиной дефицита железа является нарушение баланса его в сторону преобладания расходования железа над поступлением, наблюдаемое при различных физиологических состояниях или заболеваниях.

   Повышенное расходование железа, вызывающее развитие гипосидеропении, чаще всего связано с кровопотерей или с усиленным его использованием при некоторых физиологических состояниях (беременность, период быстрого роста). У взрослых дефицит железа развивается, как правило, вследствие кровопотери. Чаще всего к отрицательному балансу железа приводят постоянные небольшие кровопотери и хронические скрытые кровотечения (5-10 мл/сут). Иногда дефицит железа может развиться после однократной массивной потери крови, превышающей запасы железа в организме, а также вследствие повторных значительных кровотечений, после которых запасы железа не успевают восстановиться.

Основной причиной возникновения гипосидероза у женщин, кроме беременности, являются патологическая менструация и маточные кровотечения. Полименорея может быть причиной уменьшения запасов железа в организме и развития скрытого дефицита железа, а затем и железодефицитной анемии. Маточные кровотечения в наибольшей мере увеличивают объем кровопотери у женщин и способствуют возникновению железодефицитной анемий, а фибромиома матки, даже при отсутствии менструальных кровотечений, может привести к развитию дефицита железа. Но чаще причиной анемии при фибромиоме является повышенная кровопотеря.

Второе место по частоте среди факторов, вызывающих развитие постгеморрагической железодефицитной анемии, занимают кровопотери из пищеварительного канала, которые часто имеют скрытых характер и трудно диагностируются. У мужчин это вообще основная причина возникновения сидеропении. Такие кровопотери могут быть обусловлены заболеванием органов пищеварения и болезнями других органов.

Редко сидеропения может развиться после повторных носовых, легочных, почечных, травматологических кровотечений, кровотечений после экстракции зубов и других видах кровопотерь. В отдельных случаях к дефициту железа, особенно у женщин, могут приводить донорство, лечебные кровопускания при артериальной гипертензии и эритремии.

Встречаются железодефицитные анемии, развивающиеся вследствие кровотечений в закрытые полости с отсутствием последующей реутилизации железа (гемосидероз легких, эктопический эндометриоз, гломические опухоли).  
     Нарушения баланса железа могут сопровождать повторные острые эрозивные или геморрагические эзофагиты и гастриты, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с повторными кровотечениями, хронические инфекционные и воспалительные заболевания пищеварительного канала. При гигантском гипертрофическом гастрите (болезни Менетрие) и полипозном гастрите слизистая оболочка легко ранима и часто кровоточит.

Частой причиной скрытых трудно диагностируемых кровопотерь является грыжа пищевого отверстия диафрагмы, варикозное расширение вен пищевода и прямой кишки при портальной гипертензии, геморрой, дивертикулы пищевода, желудка, кишок, протока Меккеля, опухоли.

 В некоторых случаях кровопотери различной локализации, являющиеся причиной железодефицитной анемии, связаны с гематологическими заболеваниями (коагулопатиями, тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями), а также с поражением сосудов при васкулитах, коллагенозах, болезни Рандю - Вебера - Ослера, гематомах.

Значительно реже дефицит железа может возникать при недостаточном его поступление в организм.

    Дефицит железа алиментарного происхождения может развиться при недостаточном его содержании в пищевом рационе, что наблюдается при хроническом недоедании и голодании, при ограничении питания с лечебной целью, при однообразной пище с преимущественным содержанием жиров и сахаров. У детей может наблюдаться недостаточное поступление железа из организма матери как следствие железодефицитной анемии во время беременности, преждевременных родов, при многоплодности и недоношенности, преждевременной перевязке пуповины до прекращения пульсации.

    Длительное время считали основной причиной развития дефицита железа отсутствие хлористоводородной кислоты в желудочном соке. Соответственно выделяли гастрогенную или ахлоргидрическую железодефицитную анемию. В настоящее время установлено, что ахилия может иметь только дополнительное значение в нарушении всасывания железа в условиях повышенной потребности в нем организма. Атрофический гастрит с ахилией возникает вследствие дефицита железа, обусловленного снижением активности ферментов и клеточного дыхания в слизистой оболочке желудка.

    К нарушению всасывания железа могут приводить воспалительные, рубцовые или атрофические процессы в тонкой кишке, резекция тонкой кишки.   
    Существует ряд физиологических состояний, при которых потребность в железе резко увеличивается. К ним относятся беременность и лактация, а также периоды усиленного роста у детей. Во время беременности расходование железа резко повышается на потребности плода и плаценты, кровопотерю при родах и лактацию. Баланс железа в этот период находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию железодефицитной анемии.

     Железодефицитная анемия иногда, особенно в грудном и пожилом возрасте, развивается при инфекционных и воспалительных заболеваниях, ожогах, опухолях, вследствие нарушения обмена железа при сохраненном его общем количестве.

**Патогенез**

   Патогенез железодефицитной анемии связан с физиологической ролью железа в организме и его участием в процессах тканевого дыхания. Оно входит в состав гемма - соединения, способного обратимо связывать кислород. Гем представляет собой простетическую часть молекулы [гемоглобина](http://www.anaemia.narod.ru/gem.htm) и миоглобина, который связывает кислород, что необходимо для сократительных процессов в мышцах. Кроме того, гем является составной частью тканевых окислительных энзимов-цитохромов, каталазы и пероксидазы. В депонировании железа в организме основное значение имеет ферритин и гемосидерин. Транспорт железа в организме осуществляет белок трансферрин (сидерофилин).

    Организм только в незначительной степени может регулировать поступление железа из пищи и не контролирует его расходование. При отрицательном балансе обмена железа вначале расходуется железо из депо (латентный дефицит железа), затем возникает тканевый дефицит железа, проявляющийся нарушением ферментативной активности и дыхательной функции в тканях, и только позже развивается железодефицитная анемия.

**Клиника**

   В клинической картине заболевания можно отметить наличие анемического синдрома и дефицита железа (синдрома гипосидероза).

*Анемический синдром* проявляется хорошо известными и неспецифическими для анемии любого происхождения симптомами (головокружения, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, одышка, сердцебиение и др.). В большинстве случаев снижение уровня гемоглобина происходит постепенно (в отличие от острых кровопотерь), при этом различные органы адаптируются к анемии, в связи с чем жалобы больных не всегда соответствуют показателям содержания гемоглобина. Многие пациенты, особенно женщины, свыкаются со своим недомоганием, приписывая его переутомлению, психическим и физическим перегрузкам. Нередко больных впервые заставляют обращаться к врачу обморочные состояния. При снижении содержания гемоглобина у больных с ишемической болезнью сердца могут учащаться приступы стенокардии, увеличивается потребность в нитроглицерине, снижается толерантность к физической нагрузке. В ряде случаев стенокардитические жалобы являются ведущими в клинической картине, поэтому больные нередко госпитализируются по поводу нестабильной стенокардии или с подозрением на инфаркт миокарда. При наличии выраженной анемии могут появляться признаки сердечной недостаточности, характеризующиеся увеличением минутного объема крови (анемическое сердце), а, в случаях предсуществующей сердечной недостаточности, последняя на фоне развития анемии может усугубиться, становиться рефрактерной к лечению.

*Синдром гипосидероза*. Клинические проявления гипосидероза связаны с тканевым дефицитом железа, необходимого для функционирования органов и тканей. Основная симптоматика гипосидероза наблюдается со стороны эпителиальных тканей (кожа и ее придатки, слизистые оболочки) в результате снижения активности некоторых железосодержащих тканевых энзимов, в частности цитохромов.

Некоторые больные отмечают чувство жжения языка. У большинства больных железодефицитной анемией снижается аппетит. Возникает потребность в кислой, острой, соленой пище. В более тяжелых случаях наблюдаются извращения обоняния, вкуса (pica chlorotica): употребление в пищу мела, известки, сырых круп, погофагия (влечение к употреблению льда), а также пристрастие к некоторым запахам (ацетон, бензин). Морфологическим субстратом проявлений гипосидероза со стороны слизистых ротовой полости являются атрофия, гиперкератоз, вакуолизация эпителия с резким снижением содержания в эпителиальных клетках дыхательных ферментов (цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы).

Одним из признаков гипосидероза является затруднение глотания сухой и твердой пищи (сидеропеническая дисфагия - синдром Пламмера-Винсона), чувством першения и ощущением наличия инородного тела в глотке. Некоторые больные в связи с этими проявлениями принимают только жидкую пищу, что вынуждает врача подозревать опухолевое поражение пищевода,

У девочек, реже у взрослых женщин, возможны дизурические расстройства, иногда недержание мочи при кашле, смехе, что придает урологическую направленность обследованию подобных пациентов. У детей могут наблюдаться симптомы ночного энуреза.

Возникают дистрофические изменения клеток слизистой желудка, главным образом его тела, с развитием в ряде случаев секреторной недостаточности и появлением соответствующей клинической симптоматики (чувство тяжести, боли), выраженной не столь отчетливо, как при гастритах иного происхождения.

У больных железодефицитной анемией возникает мышечная слабость, которая не наблюдается при других видах анемий. Она связана не только с анемией, но и с дефицитом железосодержащих ферментов.

Больные отмечают общую слабость, недомогание, снижение работоспособности. Уже в этот период могут наблюдаться извращение вкуса, сухость и пощипывание языка, нарушение глотания с ощущением инородного тела в горле (синдром Пламмера-Винсона), сердцебиение, одышка.

  При объективном обследовании больных обращает на себя внимание бледность кожных покровов, которая часто имеет алебастровый или зеленоватый оттенок. Отсюда старое название данного вида анемии - хлороз (зелень). Часто отмечается отчетливая «синева» склер (симптом голубых склер). Данный феномен объясняется тем, что при дефиците железа возникают дистрофические изменения роговицы глаза, через которые просвечиваются сосудистые сплетения, создающие «синеву». Этот привлекающий внимание при осмотре больных с анемией признак позволяет врачу заподозрить железодефицитный характер анемии и определить направление диагностического поиска.

При объективном исследовании обнаруживаются «малые симптомы дефицита железа»: атрофия сосочков языка, хейлит («заеды»), сухость кожи и волос, ломкость ногтей, жжение и зуд вульвы            Железодефицитная анемия характеризуется изменениями кожи, ногтей и волос. Кожа обычно бледная, иногда с легким зеленоватым оттенком (хлороз) и с легко возникающим румянцем щек, она становится сухой, дряблой, шелушится, легко образуются трещины. Волосы теряют блеск, сереют, истончаются, легко ломаются, редеют и рано седеют. Специфичны изменения ногтей: они становятся тонкими, матовыми, уплощаются, легко расслаиваются и ломаются, появляется исчерченность. При выраженных изменениях ногти приобретают вогнутую, ложкообразную форму (койлонихия).

В 25 % случаев наблюдается [глоссит](http://www.anaemia.narod.ru/glossit.htm) и изменения полости рта. У больных снижаются вкусовые ощущения, появляются покалывание, жжение и чувство распирания в языке, особенно его кончике. При осмотре обнаруживаются атрофические изменения слизистой оболочки языка, иногда трещины на кончике и по краям, в более тяжелых случаях - участки покраснения не правильной формы («географический язык») и афтозные изменения. Атрофический процесс также захватывает слизистую оболочку губ и полости рта. Появляются трещины губ и заеды в углах рта (хейлоз), изменения зубной эмали.   
     У больных железодефицитной анемией постоянно наблюдаются одышка, сердцебиение, боль в груди, отеки. Определяются расширение границ сердечной тупости влево, анемический систолический шум на верхушке и легочной артерии, «шум волчка» на яремной вене, тахикардия и гипотензия. На ЭКГ обнаруживаются изменения, свидетельствующие о фазе реполяризации. Железодефицитная анемия при тяжелом течении у больных пожилого возраста может вызвать сердечно - сосудистую недостаточность.

 Проявлением дефицита железа иногда является лихорадка, температура обычно не превышает 37,5°С и исчезает после лечения препаратами железа.

**Диагностика**

   При постановке диагноза железодефицитной анемии решающее значение имеют данные лабораторных исследований крови, костного мозга и обмена железа.   
    Картина периферической крови характеризуется наличием признаков гипохромной микроцитарной анемии. Обнаруживается снижение концентрации гемоглобина. Количество эритроцитов вначале может быть нормальным. При значительном дефиците железа оно также снижается, но в меньшей степени, чем уровень гемоглобина.

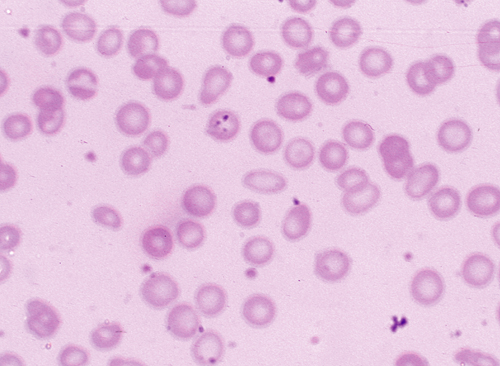


Рис. 2 - Гемограмма при железодефицитной анемии

Отмечаются низкий цветовой показатель (0,7-0,5) и уменьшение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах. Уменьшаются размеры (Рис.2) эритроцитов (микроцитов) и их насыщенность гемоглобином (гипохромия). В мазках крови преобладают небольшие гипохромные эритроциты, аннулоциты (эритроциты с отсутствием гемоглобина в центре, в виде колец), эритроциты неодинакового размера и формы (анизоцитоз, пойкилоцитоз).

При тяжелых анемиях могут появляться отдельные эритробласты. Количество ретикулоцитов не изменено. Только при анемии, развившейся на фоне кровопотери, непосредственно после кровотечения количество ретикулоцитов повышается, что является важным признаком кровотечения.

Осмотическая резистентность эритроцитов мало изменена или несколько повышена. Количество лейкоцитов имеет нерезко выраженную тенденцию к снижению. Лейкоцитарная формула мало изменена. Количество тромбоцитов остается нормальным, а при кровотечениях несколько повышено.   
    В костном мозге при железодефицитной анемии можно обнаружить эритробластическую реакцию с задержкой созревания и гемоглобинизации эритробластов на уровне полихроматофильного нормоцита. Костный мозг в большинстве случаев гиперпластичен. Увеличивается соотношение клеток белого и красного ряда, количество последних преобладает. Эритробласты составляют 40-60 % всех клеток, во многих из них появляются дегенеративные изменения в виде вакуолизации цитоплазмы, пикноза ядер, отсутствует цитоплазма (голые ядра). Лейкопоэз характеризуется некоторым увеличением количества незрелых гранулоцитов.

   Существует целый ряд тестов, позволяющих изучить динамику обмена железа в организме и ее нарушения.

   Уровень железа в сыворотке крови здоровых людей, определяемый по методу Henry, составляет 0,7-1,7 мг/л, или 12,5-30,4 мкмоль/л, при дефиците железа он снижается до 0,1-0,3 мг/л, или 1,8-5,4 мкмоль/л.

Общая железосвязывающая способность плазмы крови (или общий трансферрин сыворотки) при железодефицитной анемии увеличивается (норма составляет 30,6-84,6 мкмоль/л). Около 1/3 (30-35%) всего количества трансферрина сыворотки связано с железом (показатель насыщения трансферрина железом). Остальное количество трансферрина свободно и характеризует скрытую железосвязывающую способность сыворотки крови. У больных с дефицитом железа процент насыщения трансферрином снижается до 10-20, при этом увеличивается скрытая железосвязывающая способность плазмы.

   Больным анемией и при диагностике этого заболевания проводят десфераловый тест для определения количества железа, выведенного с мочой после внутримышечного введения десферала. Этот показатель характеризует величину запаса железа в организме, у здоровых людей после введения 500 мг десферала выводится за сутки 0,8-1,3 мг железа, а при его дефиците - менее 0,4 мг.   
    Содержание ферритина в сыворотке крови является важным показателем запасов железа в организме. У здоровых людей концентрация ферритина составляет (106±21,5) мкг/л у мужчин и (65±18,6) мкг/л у женщин. При железодефицитной анемии содержание ферритина ниже 10 мкг/л.

   Для установления причин и факторов, сопутствующих развитию анемии, часто необходимы:

* исследование кислотности желудочного сока.
* исследование кала на наличие паразитов.
* исследование кала на скрытую кровь и выделение с калом введенного внутривенно меченого 59Fe для выявления возможной кровопотери из пищеварительного канала.
* рентгенологическое исследование пищеварительного канала для выявления язвенной болезни, грыжи пищевого отверстия диафрагмы, расширенных вен пищевода, опухолей и других заболеваний.
* гинекологическое обследование.
* исследование прямой кишки для выявления язвенного колита, геморроя, опухоли.

**Дифференциальная диагностика**

   Железодефицитной анемии проводится с другими гипохромными анемиями, вызванными нарушением синтеза гемоглобина. К ним относятся анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов (анемия при свинцовом отравлении, при врожденных нарушениях синтеза порфиринов), а также талассемии. Гипохромные анемии в отличие от железодефицитных анемий протекают с высоким содержанием железа в крови и депо, которое не используется для образования гема (сидероахрезия), при этих заболеваниях отсутствуют признаки тканевого дефицита железа.

    Дифференциальным признаком анемии, обусловленной нарушением синтеза порфиринов, является гипохромная анемия с базофильной пунктацией эритроцитов, ретикулоцитов, усиленным эритропоэзом в костном мозгу с большим количеством сидеробластов. Для талассемии характерны мишеневидная форма и базофильная пунктация эритроцитов, ретикулоцитоз и наличие признаков повышенного гемолиза.

    Следующим этапом дифференциальной диагностики железодефицитной анемии является установление причины дефицита железа. Обычно в возникновении этого заболевания участвует несколько этиологических факторов, из которых наибольшее значение по частоте и трудности диагностики имеет хроническая кровопотеря. Современные методы позволяют установить наличие кровопотери в большинстве случаев железодефицитной анемии с неясной этиологией («идиопатическая железодефицитная анемия»). У менструирующих женщин необходимо оценить величину физиологической потери крови, провести гинекологическое обследование (выявление фибромиомы матки). Всем больным железодефицитной анемией необходимо провести рентгеноскопическое исследование желудка и кишок, ирригоскопию, гастроскопию, колоно- и ректороманоскопию для установления причины кровотечения, даже при наличии других факторов, приводящих к дефициту железа (полименореи, частые носовые кровотечения и другие патологические состояния).   
    Кровотечения из пищеварительного канала являются основной причиной железодефицитной анемии у мужчин и неменструирующих женщин, причем чаще они имеют скрытый характер. Характерным признаком кровотечения является увеличение количества ретикулоцитов, которое не наблюдается при железодефицитной анемии другого происхождения. Установить наличие кровопотери из пищеварительного канала, а тем более ее причину и источник не всегда просто. Мелена (кровь в кале) наблюдается лишь в случаях, когда кровотечение превышает 100 мл в сутки. При помощи наиболее чувствительной пробы Грегерсена на скрытую кровь можно обнаружить кровопотерю до 15 мл, но при этой пробе часто получают неспецифические результаты за счет гема из пищи. Поэтому пробу Грегерсена необходимо проводить со всеми предосторожностями (больной не должен употреблять мяса, чистить зубы, принимать препараты железа). Более низкие величины кровопотери и ее объем можно определить при помощи метки эритроцитов больного 51Сг с последующим подсчетом радиоактивности кала.

    Особенно трудно диагностируемыми являются грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, случаи высокого размещения язвы (язва дна желудка) или постбульбарной язвы, дивертикула Меккеля, а также рака кишок, которые часто являются скрытой причиной дефицита железа. Заподозрить опухоль кишок в таких случаях помогают наличие субфебрильной температуры, нейтрофильного лейкоцитоза с эозинофилией, гипертромбоцитоза и ускоренной СОЭ. Иногда при кровопотере из пищеварительного канала, когда не удается обнаружить источник кровотечения, целесообразно провести диагностическую лапаротомию

    Наибольшие диагностические трудности представляет железодефицитная анемия, обусловленная кровотечениями в закрытых полостях: при эндометриозе, гломических опухолях. Настороженность врача и всестороннее клиническое обследование позволяют установить диагноз. В случаях железодефицитной анемии с ретикулоцитозом следует принимать во внимание возможность изолированного легочного гемосидероза, развившегося вследствие васкулита в системе легочных сосудов и диапедеза эритроцитов в просвет альвеол, где они разрушаются макрофагами с образованием гемосидерина. Заболевание протекает с кризами, диагностируемыми как пневмония и сопровождающимися лихорадкой, болью в груди, кашлем и кровохарканьем. Вследствие распада большого числа эритроцитов может повышаться содержание непрямого билирубина. Гемосидерин откладывается в легочной ткани, лимфатических путях, что приводит к развитию пневмосклероза, в селезенке.

Аналогичный механизм развития железодефицитной анемии имеет место при застое в малом круге кровообращения при левожелудочковой сердечно - сосудистой недостаточности. В этих случаях редко возникают внешние легочные кровотечения. О развитии гемосидероза в легких свидетельствует наличие в мокроте макрофагов, содержащих гемосидерин (так называемых клеток сердечных пороков).

При анемии беременных следует учитывать, что она может протекать с дефицитом фолиевой кислоты, и дифференцировать ее от гиперволемии (гидремии) беременных. Гиперволемия беременных развивается вследствие увеличения количества плазмы, сопровождается умеренным содержанием эритроцитов и гемоглобина (без гипохромии) при уменьшении гематокритного показателя до 0,2-0,35.

 Дифференциальная диагностика причин железодефицитной анемии у новорожденных и грудных детей требует учета всех факторов, которые могут привести к развитию дефицита железа в этом возрасте (железодефицитная анемия у матери, недоношенность, многоплодная беременность, небольшая масса при рождении, ранняя перевязка пуповины, кровопотеря у ребенка во время родов, характер питания, возможные нарушения всасывания, инфекции).

**Прогноз при железодефицитной анемии**

Железодефицитная анемия имеет хроническое течение с периодическими обострениями и ремиссиями. При отсутствии правильной патогенетической терапии ремиссии неполные и сопровождаются постоянным тканевым дефицитом железа

**Лечение**

   Во всех случаях железодефицитной анемии необходимо установить непосредственную причину возникновения данного состояния и по возможности ликвидировать ее (чаще всего устранить источник кровопотери или провести терапию основного заболевания, осложнившегося сидеропенией).   
    Основой патогенетической терапии железодефицитной анемии является применение лекарственных препаратов железа. Предпочтение отдают лекарственным средствам для приема внутрь перед внутривенным или внутримышечным их введением.

  Для приема внутрь ранее применяли восстановленное железо в дозе 1 г 3 раза в сутки, однако вследствие диспепсических расстройств его плохо переносят больные. Реже вызывают диспепсические расстройства и хорошо всасываются из пищеварительного канала сульфат железа и лактат железа, которые можно применять а дозах 0,5-1 г 3 раза в сутки.

Для лучшей переносимости указанные препараты можно принимать после еды, а для улучшения всасывания - совместно с аскорбиновой кислотой.   
    В настоящее время в распоряжении врача имеется большой арсенал лекарственных препаратов, характеризующихся различным составом и свойствами, количеством содержащегося в них железа, наличием дополнительных компонентов, влияющих на фармакокинетику препарата, лекарственной формой. В клинической практике лекарственные препараты применяются внутрь или парентерально. Путь введения препарата у таких больных определяется конкретной клинической ситуацией.

Препараты железа внутрь принимают в течение периода до нормализации содержания гемоглобина, а затем назначают их сниженные дозы на протяжении 2-3 месяцев для создания запасов железа в депо. При продолжающихся кровопотерях профилактические курсы лечения препаратом железа необходимо проводить систематически 2-4 раза в год на протяжении 1 месяца.

  Таблица 2. Основные лекарственные препараты железа для приема внутрь

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Дополнительные компоненты | Лекарственная форма | Количество двухвалентного железа, мг |
| Хеферол | Фумаровая кислота | Капсулы | 100 |
| Гемофер пролонгатум |  | Драже | 105 |
| Ферронат | Фумаровая кислота | Суспензия | 10 (в 1 мл) |
| Ферлатум | Протеин сукцинат | Суспензия | 2,6 (в 1 мл) |
| Апо-ферроглюконат | Фолиевая кислота | Раствор |  |
| Цианкобаламин | Таблетки | 33 |
| Фефол | Фолиевая кислота | Капсулы | 47 |
| Ировит | То же |  |  |
| Аскорбиновая кислота |
| Цианкобаламин |
| Лизин моногидрохлорид | Капсулы | 100 |
| Ферроград | Аскорбиновая кислота | Таблетки | 105 |
| Ферретаб | Фолиевая кислота | Таблетки | 50 |
| Ферроплекс | Аскорбиновая кислота | Драже | 10 |
| Сорбифер дурулес | То же | Таблетки | 100 |
| Фенюльс | Аскорбиновая кислота | Капсулы | 45 |
| Никотинамид |
| Витамины группы В |
| Иррадиан | Аскорбиновая кислота |  |  |
| Фолиевая кислота |
| Цианкобаламин |
| Цистеин, | Драже |  |
| Фруктоза, дрожжи |  | 100 |
| Тардиферон | Мукопротеаза | Таблетки | 80 |
| Гинко-тардиферон | Мукопротеаза |  |  |
| Аскорбиновая кислота | Таблетки | 80 |
| Ферроградумет | Пластическая матрица-градумент | Таблетки | 105 |
| Актиферрин | D,L-серин | Капсулы | 34,8 |
|  | Сироп | 34,5 |
| Мальтофер | Метилгидроксибензоат натрия, |  |  |
| Пропилгидроксибензоат натрия, |  |  |
| Сахароза | Раствор | 50 мл\* |
| Мальтоферфол | Фолиевая кислота | Жевательные таблетки | 100\* |
| Тотема | Марганец, медь, сахароза, |  |  |
| Цитрат и бензоат натрия | Раствор | 10 мг |
| \* Железо находится в виде трехвалентного в форме сложного комплекса (как в ферритине), не обладающего прооксидантными свойствами | | | |

Препараты железа для парентерального питания применяют строго по показаниям: при нарушении всасывания железа, энтеритах, обширных резекциях кишок, непереносимости или неэффективности перорального приема препаратов железа или при противопоказаниях к нему (язвенной болезни). Назначают следующие препараты железа: ферковен (для внутривенного введения), фербитол, [жектофер](http://www.anaemia.narod.ru/preparats/ectofer.htm) (для внутримышечного введения), [феррум лек](http://www.anaemia.narod.ru/preparats/ferrumlek.htm) и оксиферрискорбон натрия (для внутривенного и внутримышечного введения). Указанные препараты могут вызывать аллергические реакции и инфильтраты при внутримышечном введении.

Неоднозначно мнение о применении в терапии железодефицитной анемии витаминов группы В, в ряде случаев их назначение неоправданно. Однако железодефицитная анемия с повышенным потреблением и нарушением всасывания железа (анемии беременных, анемии после оперативных вмешательств на пищеварительном канале) проявляется преимущественно комбинированными дефицитами, включающими недостаточность различных витаминов (пиридоксина, цианокобаламина, фолиевой кислоты).

Не осложненная железодефицитная анемия вследствие алиментарной недостаточности, нарушенного всасывания или повышенного расходования железа, хорошо реагирующая на терапию препаратами железа, не требует для лечения переливаний крови. Применение гемотрансфузий в этих случаях неоправданно, так как всегда существует опасность развития сывороточного гепатита, изосенсибилизации и других посттрансфузионных осложнений.   
    Трансфузионную терапию проводят лишь по жизненным показаниям: при необходимости срочной операции или при наличии выраженных гемодинамических нарушений, перед родами. При этом целью гемотрансфузий является не повышение уровня гемоглобина до нормы, а улучшение состояния больного. Трансфузионная терапия показана также при анемиях, вызванных нарушением утилизации ресорбированного железа и откладыванием его в системе фагоцитирующих клеток (анемии при ожогах, инфекционных и воспалительных заболеваниях). При этих формах противопоказаны препараты железа, которые депонируются, увеличивая степень гемохроматоза.

Независимо от фармакологического лечения больных железодефицитными анемиями рекомендуется разнообразная диета, включающая мясные продукты: телятина, печень и продукты растительного происхождения: бобы, сою, петрушку, горох, шпинат, сушоные абрикосы, чернослив, гранаты, изюм, рис, гречневую крупу, хлеб.

  Больные железодефицитной анемией должны состоять на диспансерном учете. Целью диспансерного наблюдения являются диагностика и лечение заболеваний, приводящих к дефициту железа, включая оперативную ликвидацию источников кровопотерь, периодическое (не менее 2-4 раз в год) наблюдение за картиной крови и уровнем сывороточного железа, повторные (1-2 раза в год) курсы лечения препаратами железа для поддержки его запасов в организме. Необходимо активное выявление скрытого дефицита железа и железодефицитной анемии в группах риска: беременных, детей до 1 года, подростков, женщин с мено- и метроррагиями, фибромиомой матки, лиц, перенесших обширные операции на кишках, доноров крови.

 Профилактика скрытого дефицита железа проводится в группах риска в виде месячных курсов препаратами железа 1-2 раза в год. К группам риска относятся женщины с длительными (более 5 дней) и обильными менструациями, во время беременности, дети в период полового созревания при быстром росте. Можно профилактически назначать железо детям до 1 года, если у матери во время беременности была железодефицитная анемия, недоношенным, близнецам. Профилактический прием препаратов железа рекомендуется также больным с хронической трудноустранимой кровопотерей.  
    Наряду с препаратами железа, в профилактике железодефицитной анемии имеет значение питание, включающее продукты со значительным содержанием железа, в первую очередь мяса, а также продукты, искусственно обогащенные железом. Такие продукты выпускают для детского питания.

  По рекомендации ВОЗ, беременным следует проводить 3-6-месячные курсы суплементации (восполнения), включающие прием 100 мг железа и 300 мкг фолиевой кислоты в сутки, что полностью предупреждает развитие анемии беременных с ее последствиями. Для предупреждения железодефицитной анемии у доноров максимальный объем кроводач в год не должен превышать 800-1200 мл для мужчин и 400-800 мл для женщин.

**5. Гипо -, апластическая анемия**. **Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение**

Апластическая или гипопластическая анемия - гетерогенная группа заболеваний системы крови, основу которых составляет уменьшение продукции клеток костного мозга трех клеточных линий (эритроцито-, лейкоцито-, тромбоцитопоэза).

**Эпидемиология**

В литературе сведения об эпидемиологии апластических анемий малочисленны. В некоторых штатах США, например в Калифорнии, заболеваемость апластической анемией составляет примерно 1:300 000-1:500 000. Заметной зависимости заболеваемости от пола и этнической принадлежности не обнаружено.

Болезнь практически может возникнуть у лиц любого возраста, однако чаще у молодых (от 20 до 40 лет). Апластическая анемия характеризуется высокой летальностью (50-75%).

**Этиология.**

Апластическая анемия может развиться при воздействии ряда миелотоксических факторов: ионизирующего излучения, химических веществ (бензол и его производные), солей золота, мышьяка, лекарственных средств-хлорамфеникола (левомицетина), фенилбутазола (бутадион), хлорпромазина (аминозин), мепробамата, дилантина, антиметаболитов (противоопухолевые средства-б-меркаптопурина, метотрексата), алкилирующих (цклофосфана, хлорбутина) и некоторых других средств. Миелотоксический эффект от воздействия одних факторов (ионизирующее излучение, антиметаболиты) возникают всегда при достаточно большой дозе, других - проявляется индивидуально. Причина индивидуальной чувствительности, в частности к некоторым лекарственным средствам не всегда ясна, но может быть связана с генетическими дефектами кроветворных клеток. Это относится, например, к хлорамфениколу и фенилбутазону, которые вызывают супрессию (в зависимости от дозы) эритропоэза с частотой соответственно1:24000 и 1:40 000 лиц, их принимающих. В 50-75% случаев причина заболевания остается неизвестной.

**Патогенез**

Патогенез до конца не изучен. Наиболее распространено мнение о поражении частично детерминированной стволовой клетки и ее микроокружения. Апластическая анемия возникает в результате глубокого угнетения кроветворения. Она может быть вызвана воздействием внешних факторов (лекарственные вещества, химические препараты, тяжелые металлы, лучистая энергия, различные инфекции), а также и внутренних (гипотиреоз, уремия). Несмотря на редкость патологии, отмечается сложность установления механизма гемолитического процесса в каждом конкретном случае, тяжесть клинико-гематологических проявлений, трудность лечения, высокой летальностью.

Этиологические факторы (химические вещества сульфаниламиды, препараты бензольного ряда) оказывают повреждающее действие на хромосомный аппарат клеток костного мозга и тем самым нарушают синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эти нарушения, в конечном счете, приводят к угнетению пролиферации костномозговых клеток. При этом костный мозг не может обеспечить необходимую выработку эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, что ведет к панцитопении.

Данные изучения ранних гранулоцитарных предшественников методом культивирования клеток костного мозга в агаровом геле позволили раскрыть отдельные звенья в патогенезе синдрома гранулоцитопении.

Обнаружено значительное снижение способности клеток предшественников образовывать колонии, продуцирующие клетки гранулоцитарного ряда.

Обнаружено, что у части больных не существует прямой зависимости между величиной колониеобразования и количеством гранулоцитов в единице объема перифериической крови и костного мозга. Это дает основание предполагать, что одной из причин развития гранулоцитопении при апластической анемии является функциональная неполноценность стволовых клеток и неэффективный гранулоцитопоэз.

**Классификация апластических анемий**

Среди апластических анемий выделяют конституциональные и приобретенные. У детей выделяют приобретенные, семейные и врожденные формы апластических анемий. К врожденным относятся анемия Фанкони, Дайемонда-Блекфэна. Среди приобретенных анемии как результат воздействия хамических, лекарственных, инфекционных агентов и ионизирующего излучения. Часто причина остается невыясненной.

**Клиника**

Апластическая анемия может начаться остро и иметь быстро прогрессирующее течение, но чаще болезнь развивается постепенно. Клинические проявления зависят от выраженности цитопении.

В клинической картине можно отметить следующие синдромы:

- интоксикационный синдром;

- анемический синдром;

- геморрагический синдром;

- септико-некротический синдром (пневмонии, абсцессы, фурункулы);

- гиперпластический синдром в случае присоединения смешанного гемолиза (внутрисосудистого, внутриклеточного).

При объективном исследовании отмечается бледность кожных покровов, одышка, тахикардия, выслушивается систолический шум в области сердца. Геморрагический синдром соответствует степени тромбообразования. Наблюдаются петехиальные высыпания на коже и слизистых оболочках, кровоточивость десен, носовые и маточные кровотечения. Следствием нейтропении являются инфекционные осложнения: ангины, некротические проявления на слизистых рта (Рис. 3), желудочно-кишечного тракта, пневмонии, инфекции мочевых путей, сепсис. Селезенка обычно не увеличена. При наличии гемолитического синдрома отмечается увеличение печени, селезенки и периферических лимфатических узлов.



Рис. 3 - Септико-некротический синдром апластической анемии (некротический стоматит, глосит)

**Диагностика**

Картина периферической крови: выраженная анемия (концентрация гемоглобина может падать до 20-30 г/л), лейкопения (нейтропения с относительным лимфоцитозом) и тромбоцитопения, иногда до полного исчезновения тромбоцитов из крови (панцитопения - снижение всех показателей периферической крови). Анемия чаще нормохромная, макроцитарная отмечается примерно у 60-65% больных, число ретикулоцитов снижено. Содержание железа в сыворотке крови нормальное или повышенное, насыщение трансферрина близко к 99%. СОЭ обычно увеличена до 40-60 мм/час.

При пункционной биопсии костного мозга (в миелограмме) отмечается малое количество ядросодержащих клеток (миелокариоцитов) или они совсем отсутствуют (трехростковая панцитопения), при гистологическом исследовании отмечаются замещение жиром деятельного костного мозга

(Рис. 4).

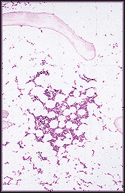


Рис. 4 - Миелограмма при апластической анемии

**Дифференциальный диагноз**

Дифференциальную диагностику следует проводить с острым лейкозом и В12-дефицитной анемией. При этом, важное значение имеет стернальная пункция. Апластическая анемия исключается при обнаружении гиперплазии эритроцитарного ростка.

Если увеличенные в количестве эритроидные элементы имеют морфологические черты мегалобластов, то вероятно наличие у больного В12-дефицитной анемии, но при этом необходимо иметь в виду и возможность эритромиелоза.

Присутствие в костномозговом пунктате большого количества бластных клеток свидетельствует об остром лейкозе. Получение при пункции скудного материала еще не может быть расценено как указание на аплазию костного мозга, так как такая картина бывает и при остром лейкозе.

Для уточнения диагноза производят трепанобиопсию кости, уменьшение активного кроветворного костного мозга и увеличение жировой ткани подтверждает диагноз апластической анемии.

Апластическую анемию необходимо дифференцировать и с иммунной периферической цитопенией. Для диагностики иммунной цитопении имеют значение обнаружение увеличенной селезенки, положительные проба Кумбса или агрегат-гемагглютационная проба, нормальное количество мегакариоцитов в костном мозге.

Дифференциальную диагностику апластической анемии проводят с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и гемолизиновыми формами аутоиммунной гемолитической анемии. Дифференциальная диагностика основывается на отсутствии при апластической анемии признаков внутрисосудистого гемолиза, ретикулоцитоза, увеличения селезенки.

**Прогноз**

Прогноз при апластической анемии серьезный. По данным многих авторов, без проведения трансплантации костного мозга, летальность составляет 50-75%. При быстром прогрессировании болезни смерть может наступить через несколько месяцев, при хроническом течении происходит смена обострений и ремиссий. Иногда наблюдается полное выздоровление.

К неблагоприятным признакам апластической анемии относятся:

- постоянные трудно купирующиеся геморрагии, даже небольшие кровотечения сразу из нескольких внутренних органов, кровоизлияние в головной мозг,

- глубокая нейтропения с частыми инфекционными осложнениями, возникновение сепсиса,

- КОЕк ниже 25.105,

- высокий стойкий относительный лимфоцитоз в гемо- и миелограмме при одновременном его выявлении,

- снижение гемоглобина более чем до 50 г/л,

- ретикулоцитопения,

- высокая летальность (80% и более), у беременных, в период или после инфекционного гепатита.

**Лечение**

Лечение основывается на комплексной терапии и настойчивомпродолжительном ее применении нередко в течение многих месяцев:

- Гемотрансфузии компонентов крови (эр. масса; лейкомасса, тромбомасса).

- Глюкокортикоиды (преднизолон), иногда продолжительностью до 4-6 месяцев.

- Антибактериальная терапия.

- Анаболические стероиды.

- Витаминотерапия.

- Сосудоукрепляющие средства.

- Трансплантация аллогенного костного мозга.

Лечение апластической анемии направлено на коррекцию цитопенического синдрома и костномозговой недостаточности и борьбу с осложнениями. Вначале отменяются все лекарственные средства, к которым у больного имеется индивидуальная повышенная чувствительность и которые могут быть причастны к развитию анемии.

Консервативное специфическое лечение начинают после поступления больного в стационар и подтверждения диагноза. Для больных старше 20 лет и при легком течении заболевания консервативное лечение является основным методом лечения, поскольку аллогенная трансплантация стволовых клеток не всегда выполнима. Консервативное лечение проводят также во время подбора совместимого донора.

- При тяжелой анемии проводят заместительные трансфузии крови по 150-200 мл с промежутками в 3-5 дней. Лучший эффект дают прямые переливания крови от доноров. Применяются переливания свежей эритроцитарной массы, отмытых, размороженных эритроциты. При выраженном геморрагическом синдроме показано использование концентрата тромбоцитов.

- Применяют кортикостероидные гормоны: преднизолон, триамсинолон, дексаметазон, дельтакортолон, которые уменьшают тромбоцитопеническое кровотечение, удлиняют срок жизни перелитых клеток крови, снижают нежелательные реакции после трансфузии. В острой фазе необходимо назначить 60-80 мг/сут (из расчета 1 мг/кг массы) преднизолона. После наступления ремиссии доза преднизолона постепенно уменьшается. Поддерживающая доза 5-10 мг в сутки. Лечение проводится на протяжении 2-3 месяцев до исчезновения всех признаков гемолиза.

- Плазмаферез целесообразно проводить с интервалом 8-10 дней на фоне продолжения приема преднизолона в дозах, что может спосоствоать уменьшению геморрагических проявлений.

- Андрогены эффективны при некоторых вариантах анемии Фансони, приобретенной апластической анемии, хотя случаи успешного лечения крайне редки.

- При инфекционных осложнениях применяют антибиотики широкого спектра действия.

- Для повышения регенераторных возможностей костного мозга при панцитопении применяются витамины группы В. Назначаются длительными курсами по 6-8 недель В1 по 1 мл подкожно ежедневно, В2 по 5 мг 3 раза в день внутрь, В6 по 50 мг ежедневно, В12 по 100 мкг внутримышечно через день, фолиевая и пантотеновая кислота по 30 мг 3 раза в день внутрь. Аскорбиновая кислота назначается вместе с рутином.

- Применяют средства, оказывающие благоприятное влияние на сосудистую стенку (дицинон, серотонин, рутин, аскорбиновая кислота), г-иминокапроновую кислоту при соответствуюших нарушениях гемостаза, андрогены (ретаболил, анаполон и др), нередко в сочетании с глюкокортикостероидами, десферал с целью уменьшения явлений гиперсидероза.

- В качестве лейкостимуляторов используется пентоксил 0.2, 4-метилурацил 0.5, лейкоген 0.2, батиол 0.2 внутрь 2 раза в день (лучше со сливочным маслом), 5% раствор нуклеиновокислого натрия по 2 мл внутримышечно.

- Антимоноцитарный глобулин (тимоглобулин) является препаратом выбора для лечения пациентов пожилого возраста или при отсутствии донора для трансплантации костного мозга. Назначается по 20 мг/кг/сут в день на протяжении 5 дней внутривенно капельно. Курсовая доза 160 мг/кг,

- Антилимфоцитарный глобулин, по данным зарубежных авторов, использование антилимфоцитарного глобулина эффективно у 40-50% больных, что позволяет рекомендовать его на ранних этапах лечения.

- Циклоспорин А (Сандиммун), почти настолько же эффективен, как тимоглобулин. Начальная доза составляет 5 мг/кг/сут внутрь или 3 мг/кг внутривенно. Далее дозы подбирают, исходя из концентрации циклоспорина в крови, определяемой ежедневно. При отсутствии эффекта в течение 120 дней препарат отменяют.

- В последние годы применяют терапию колониестимулирующими фак-торами (КСФ): препараты гранулоцитарного КСФ (Г-КСФ) филграстим, ленограстим, нартограстим преимущественно стимулируют образование нейтрофилов, препараты гранулоцитарно-макрофагального КСФ (ГМ-КСФ): молграмостим, сарграмостим, лейкомакс стимулируют продукцию эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов. Колониестимулирующие факторы назначают при неэффективности тимоглобулина или циклоспорина, применяется в сочетании с интерлейкинами.

- Одним из основных методов лечения тяжелой апластической анемии является трансплантация костного мозга от доноров, подобранных по системе HLA. Трансплантация костного мозга (трансплантация стволовых клеток периферической крови или костного мозга) показана лицам молодого возраста, особенно с тяжелыми, прогностически неблагоприятными формами болезни (уровень гемоглобина ниже 20 г/л, количества нейтрофилов менее 0.5.109/л, ретикулоцитов после коррекции менее чем 1% и числа клеток костного мозга менее 25% от общего объема), а также зависимым от гемотрансфузий больным (необходимость в трансфузиях возникает чаще 1 раза в месяц). До трансплантации костного мозга проводят химиотерапию. Обычно применяется циклофосфамид в сочетании с тотальным облучением тела.

**6. Анемия, обусловленная дефицитом витамина В12**

Витамин В12-дефицитная анемия бала описана в 1649 году Т. Адиссоном и в 1872 году А. Бирмером. Называлась пернициозной (гибельная) до того как в 1826 г. Майно и Мерфи получили положительный результат при лечении больных сырой печенью. В 1929 г. Кастл сделал предположение, что в мясе содержится внешний фактор, а в желудочном соке - внутренний, которые образуют гемопоэтическое вещество, в 1948 г. Был открыт витамин В12-«внешний фактор» и гастромукопротеин.

**Эпидемиология**

Развитие В12-дефицитной анемии характерно преимущественно для лиц пожилого возраста (60–70 лет) и практически не встречается в детском возрасте и очень редко – у молодых женщин. По данным Herber (1985), в возрасте 30–40 лет заболевание встречается с частотой 1:500, в возрасте 60–70 лет–1:200. В странах Северной Европы (Garmell, 1996) частота распространенности В12-дефицитной анемии составляет 0,1%, среди лиц пожилого возраста–1.0%.

**Этиология**

В12-дефицитная анемия развивается в результате недостатка в организме антианемического фактора, необходимого для нормального созревания эритроцитов. Внешним фактором и является витамин В12, заболевание может

развиться при нарушении всасывания витамина В12 (заболевания желудка, тонкой кишки, глистная инвазия), утилизации витамина В12 костным мозгом или при повышенном расходовании витамина В12 (беременность).

**Патогенез**

Патогенез В12-дефицитной анемии связан непосредственно с обменом витамина В12.

Витамин В12 поступает в организм человека с мясом, печенью, сыром, молоком, яйцами. Находящийся в пище витамин В12 в желудке соединяется с белками «R» (Rapidbinders). Белки «R» обнаруживаются в желудочном соке, плазме, крови, слюне, грудном молоке, фагоцитах и синтезируются слюнными железами, клетками слизистых оболочек. Комплекс витамина В12 + белок «R» поступает в 12–перстную кишку, где, под влиянием протеолитических ферментов панкреатического сока, белок «R» отщепляется и освободившийся витамин В12 соединяется с гастромукопротеином, поступившим из желудка.

Этот комплекс поступает в дистальный отдел тонкого кишечника, где взаимодействует со специфическими рецепторами и витамин В12 всасывается в кровь. За сутки всасывается 4–5 мкг витамина В12, что составляет 80% общего его количества, поступившего с пищей. В крови витамин В12 связывается с транспортным белком, транскобаламином–2, с помощью которого доставляется в печень и костный мозг. Витамин В12 депонируется в основном печенью (запасов хватает на 3–5 лет).

Витамин В12 имеет два кофермента: дезоксиаденозилкобаламин и метилкобаламин.

Дефицит метилкобаламина вызывает изменения**:**

- нарушается превращение фолиевой кислоты в ее активную форму тетрадегидрофолиевую кислоту, которая необходима для синтеза ДНК (при дефиците витамина В12 и метилкобаламина нарушается синтез ДНК, в том числе в кроветворных клетках, главным образом в эритробластах). В результате чего эритробласты увеличиваются в объеме, ядра сохраняются, но сами клетки не созревают до зрелых эритроцитов, превращаются в мегалобласты, которые легко лизируются.

- нарушается рост клеток лейкоцитарного и тромбоцитарного рядов,

- нарушается образование эпителия желудочно-кишечного тракта

(атрофические изменения).

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

В патогенезе заболевания имеет место**:**

1) нарушение секреции внутреннего фактора (атрофия слизистой желудка, гастроэктромия),

2) поражение тонкой кишки (хронический энтерит, энтеропатия, спру, резекция тонкой кишки),

3) исключение из рациона продуктов животного происхождения.

4) конкурентный расход витамина В12 (инвазия широким лентецом, синдром «слепой петли», множественный дивертикулёз тонкой кишки).

5) нарушение расщепления протеина - R в 12-перстной кишке (длительное нарушение внешнесекреторной активности поджелудочной железы).

**Клиническая картина В12-дефицитной анемии складывается из следующих синдромов:**

- **Циркуляторно-гипоксический** (анемический)**:** жалобы на слабость, повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке, боли в области сердца, сердцебиение. Об-но: бледность и желтушность кожных покровов, расширение границ сердца влево, тахикардия, систолический шум на верхушке, шум «волчка» на яремных венах.

- **Гастроэнтерологический**: снижение аппетита, отвращение к мясу, боли и жжение на кончике языка, области десен, губ, чувство тяжести в эпигастрии после еды, отрыжку воздухом и съеденной пищей, чередование запоров и поносов, субфибрилитет, иногда боль и жжение в области прямой кишки.

Об-но**:** воспалительно-атрофические изменения слизистой оболочки полости рта, языка, глоссит (гладкий «лакированный или полированный» язык с атрофированными сосочками, потрескавшийся, с участками воспаления ярко-красного цвета, местами с язъязвлением). Увеличение печени, селезенки, синдром мальбсорбции. При исследовании желудочного сока–гистаминоустойчивая ахилия, при эндоскопии атрофия слизистой оболочки желудка.

**- Неврологический:** наблюдается фуникулярный миелоз, поражение задних и боковых столбов спинного мозга, наступает демиелизация, а затем дегенерация нервных волокон в спинном мозге и спиномозговых нервах, вследствие нарушения распада жирных кислот, образование токсичных метилмалоновой и пропионовой кислот, ощущение онемения, «ватные ноги».

Поражение задних стволов сопровождается нарушением глубокой, пространственной, вибрационной чувствительности, сенсорной атаксией, затруднением при ходьбе, снижением сухожильных рефлексов, атрофией мышц нижних конечностей, нарушением функции тазовых органов (недержание мочи, кала).

Поражение боковых стволов проявляется**:** нижним спастическим парапарезом с резким повышением сухожильных рефлексов и тонуса мышц нижних конечностей, дисфункцией тазовых органов (задержка мочеиспускания и дефекации), нарушение обоняния, слуха, психическими расстройствами, нарушением функции верхних конечностей. Об-но**:** нарушение глубокой чувствительности, нижний спастический парапарез, нарушение функции тазовых органов, появление патологических рефлексов.

**Диагностика**

**В периферической крови:**

Вышедшие в кровь эритроциты увеличены в размерах (макроциты и мегалоциты), гиперхромны, имеются остатки ядерной субстанции (кольца Кебота и тельца Жолли (Рис 5), базофильная пунктация эритроцитов), количество эритроцитов снижается до 1 млн. в 1 мл крови, количество ретикулоцитов чаще снижено, может быть норма или повышено, гранулоциты становятся более крупными (Рис 8), гиперсегментация ядер (до 5–6 сегментов). Количество нейтрофилов снижено, что сопровождается относительным лимфоцитозом на фоне умеренной лейкопении. тромбоцитопения обычно умеренная, редко менее 100.0.109/л, функция их не меняется, кровоточивости нет. На 5-6 день от начала лечения витамином В12 возникает ретикулоцитарный криз, который свидетельствует об эффективности лечения.

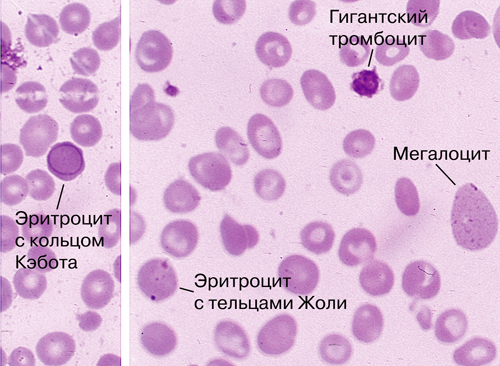


Рис. 5 - Гемограмма при В12-дефицитной анемии

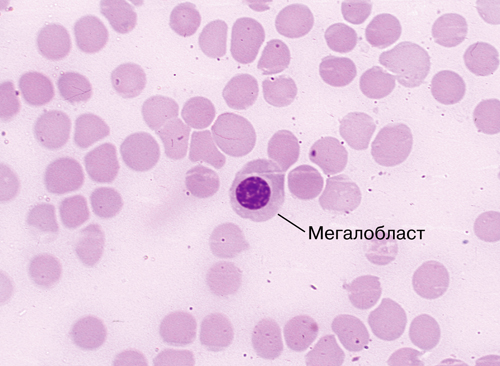


Рис. 6 - Гемограмма при В12-дефицитной анемии

В стернальном пунктате – мегалобластический тип кроветворения (рис. 6,7), трехростковая цитопения (уменьшается синтез клеток эритроидного, гранулоцитарного и тромбоцитарного ростка).

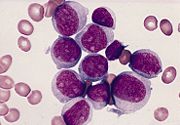


Рис. 7 - Миелограмма при В12-дефицитной анемии

**Изменения биохимических показателей**: повышение в крови содержания сывороточного железа и гипербилирубинемия за счет непрямой его фракции. Можно определить низкое содержание витамина В12 в крови (ниже 150 пг/мл при радиоиммунологическом методе).

**К дополнительным критериям относится:** обнаружение антител к париетальным клеткам желудка, к гастромукопротеину или комплексу витамина В12 + белок «R», положительный результат теста Шеллинга (с применением витамина В12, меченного Со 60) для оценки всасывания витамина В12 в кишечнике в присутствии гастромукопротеиа или без него,

повышенное в десятки раз выделение с мочой метилмалоновой кислоты (в норме 0–3.5 мг/сут.).

**Для диагностики причин анемии необходимо провести дополнительные исследования:**

- кал на инвазию гельминтами,

- копрограмма,

- уровень стеркобилина,

- при гемолизе уровень уробилина в моче,

- фиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки желудка,

- исследование желудочной секреции,

- ультразвуковое исследовавние органов брюшной полости,

- рентгенография желудка (по показаниям).

**Лечение В12 – дефицитной анемии**

С лечебной целью проводят внутримышечные инъекции витамина В12:

цианкобаламин 400–500 мкг 1 раз в день и оксикобаламин 1 мг/сут через день в течение 4–6 недель, курс закрепляющей терапии составляет 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, затем постоянно 2 раза в месяц по 400–500 мкг (цианкобаламин), оксикобаламин 1 раз в неделю в течение 3 месяцев, затем 1 раз в месяц по 500 мкг). При фуникулярном миелозе назначают по 1000 мкг ежедневно в сочетании с коферментом витамина В12 кобаламином (500 мкг 1 раз в день в/м). Гемотрансфузия проводится по экстренным показаниям.

Критерии эффективности лечения:

- субъективное улучшение впервые же дни лечения,

- ретикулоцитоз, выраженный (20%) на 5–7 день лечения,

- прирост гемоглобина и числа эритроцитов, начиная со 2 недели лечения,

- нормальный показатель красной крови, числа лейкоцитов и тромбоцитов через 3–4 недели лечения. Лечение проводится пожизненно.

**7. Гемолитические анемии**

Гемолитические анемии представляют собой клинико-гематологический синдром, характеризующийся укорочением продолжительность жизни эритроцитов в связи с их повышенным распадом. Классификация гемолитических анемий зависит от локализации гемолиза (Besa et al. 1992).

Патологический гемолиз может быть преимущественно внутриклеточным, внутрисосудистым и смешанным.

Внутриклеточный гемолиз происходит в основном в селезенке при гиперспленизме, в результате чего усиливается фильтрационно–гемолитическая функция селезенки. Эритроциты секвестрируются в ее паренхиме, сокращается их продолжительность жизни, активизируются процессы утилизации образующегося из гемоглобина билирубина. Часто наблюдается при гиперспленизме лейкопения и тромбоцитопения.

Внутриклеточный гемолиз обусловлен дефектами метаболизма эритроцитов (недостаточность пируваткиназы, пиримидин–5 нуклеотидазы, тяжелая гипофосфатемия), болезнь нестабильного гемоглобина.

Внутрисосудистый гемолиз происходит в сосудистом русле, когда при лизисе эритроцитов содержимое выходит в плазму вместе с токсичными веществами, патогенно-активными ферментами. Лизис эритроцитов комплементом ведет к образованию вазоактивных веществ и хемоатрактантов, обуславливая развитие системных проявлений со стороны сердечно - сосудистой и дыхательных систем. Внутрисосудистый гемолиз встречается при дефиците глюкозо–6–фосфатдегидрогеназы, переливании несовместимой крови, инфекции (клостридии, малярийные плазмодии), пароксизмальной ночной гемоглобинурии. В эту группу заболеваний относится травматический гемолиз (маршевая гемаглобинурия и другие виды механического гемолиза, из которых известен гемолиз вследствие протезирования клапаннов с использованием тефлоновых покрытий.

**Эпидемиология**

Гемолитические анемии встречаются редко, составляют малую долю в эпидемиологической структуре заболеваний крови. В общей группе гемолитических анемий чаще встречается аутоиммунная гемолитическая анемия. Частота их составляет 1 случай на 75 000-80 000 населения. Аутоиммунная гемолитическая анемия чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

**Классификация гемолитической анемии**

Различают две основные группы гемолитических анемий наследственные и приобретенные.

Наследственные гемолитические анемии являются результатом структурных или функциональных генетических дефектов эритроцитов. Каждая из них является самостоятельным заболеванием, имеет специфические клинико-лабораторные признаки, тип наследования, различный прогноз и методы лечения.

Приобретенные гемолитические анемии связаны в большинстве случаев с воздействием многочисленных факторов, способствующих повышенному разрушению эритроцитов (антитела, токсины и др). Приобретенные гемолитические анемии являются часто проявлением других заболеваний различной природы.

Наиболее часто встречающиеся формы гемолитической анемии:

Наследственные (врожденные) формы гемолитической анемии:

1. *Мембранопатии эритроцитов (нарушение строения эритроцитов):*

а) микросфероцитарная,

б) овалоцитарная,

в) акантоцитарная.

1. *Энзимопенические* (ферментопенические) - анемии, связанные с дефицитом какого-либо [фермента](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82):

а) ферментов пентозо-фосфатного ряда,

б) ферментов гликолиза,

в) ферментов, участвующих в образовании, окислении и восстановлении глутатиона,

г) ферментов, участвующих в использовании [АТФ](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%A2%D0%A4),

д) ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

1. *Гемоглобинопатии:*

а) гемоглобинопатии качественные ([серповидно-клеточная анемия](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D1%80%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D0%BD%D0%BE-%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F)),

б) [талассемия](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%81%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F) (нарушение синтеза одной из 4 молекулярных цепей гемоглобина).

Приобретенные формы гемолитической анемии:

* 1. [*Иммуногемолитические анемии*](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%B8)*:*

а) аутоимунные,

б) изоимунные.

* 1. *Приобретенные мембранопатии:*

а) пароксизмальная ночная гемоглобинурия,

б) шпороклеточная анемия.

* 1. *Связанные с механическим повреждением эритроцитов:*

а) маршевая гемоглобинурия,

б) болезнь Мошкович (микроангиопатическая гемолитическая анемия),

в) анемия, возникающая при протезировании клапанов сердца.

* 1. *Токсические.*

а) гемолитические анемии при приеме лекарственных средств и гемолитических ядов.

*5. Другие гемолитические анемии:*

а) [гемолитическая желтуха новорожденных](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D1%82%D1%83%D1%85%D0%B0_%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85), при которой материнские антитела разрушают эритроциты плода или ребенка,

б) идиопатическая (примерно 50% случаев гемолитических анемий),

в) вторичная например, при [лимфоме](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D0%BC%D0%B0), анемия может быть первым проявлением.

**Наследственные гемолитические анемии**

К наследственным гемолитическим анемиям, протекающим с внутриклеточным гемолизом, относятся анемии с эритроцитарными дефектами: мембранопатии и энзимопатии.

К мембранопатиям относится микросфероцитарная анемия **(**болезнь Миньковского–Шаффара, наследственный микросфероцитоз**) –** наследственное заболевание, обусловленное генетическим дефектом структуры белков мембраны эритроцитов. Последние приобретают сферическую форму (сфероциты) с последующим их деструкцией и разрушением макрофагами селезенки.

**Этиология и патогенез**

В основе данного заболевания лежит генетический дефект белка мембраны эритроцитов, которая приводит к проникновению в эритроцит избытка ионов натрия и повышенному накоплению в нем воды с образованием эритроцитов, имеющих сферическую форму. Сфероциты в отличие от двуяковогнутых нормальных эритроцитов не обладают способностью деформироваться в узких участках кровотока, они замедленно продвигаются по сосудам и в синусах селезенки, часть эритроцитов отщепляется с образованием микросфероцитов (отсюда и название болезни «микросфероцитоз») и постепенно погибают. Разрушенные эритроциты поглощаются макрофагами селезенки. Постоянный гемолиз эритроцитов в селезенке ведет к увеличению органа. В связи с усиленным распадом эритроцитов в сыворотке повышается содержание свободного билирубина. Поступающий в повышенном количестве в кишечник билирубин выводится из организма с мочой и главным образом с калом в виде стеркобилина. Суточное выделение стеркобилина при наследственном микросфероцитозе значительно превышает норму.

**Клиническая картина**

Первые признаки заболевания выявляются в большинстве случаев в юношеском, реже в зрелом возрасте. Нередко у детей болезнь обнаруживается при обследовании в связи с заболеванием их родственников. Заболевание протекает хронически, но могут наблюдаться гемолитические кризы.

Жалобы вне обострения могут отсутствовать. В период обострения (гемолитических кризов) возникают слабость, головокружение, может повышаться температура. При объективном осмотре обращает внимание наличие желтухи, интенсивность которой различна. В ряде случаев желтуха является единственным признаком заболевания. Селезенка почти всегда увеличена. При длительно протекающем гемолизе наблюдается значительная спленомегалия (увеличение селезенки), может отмечаться увеличение печени. Иногда наблюдаются признаки замедленного физического развития больных, а также нарушения лицевого скелета в виде «башенного черепа», седловидного носа, высокого стояния неба, нарушения расположения зубов. У пожилых больных могут встречаться трофические язвы голени.

**Диагностика**

**Гемограмма**: в крови выявляется нормохромная анемия, особенно выраженная при обострении. В мазке крови преобладают микросфероциты, у которых отсутствуют характерное для нормального эритроцита центральное просветление. Имеется значительное снижение уровня гемоглобина до 50-60 г/л, количество ретикулоцитов увеличено. При гемолитических кризах может определяться нейтрофильный лейкоцитоз.

**Миелограмма**: в костном мозге определяется гиперплазия эритроидного ростка.

**В биохимическом анализе крови**: повышение содержания билирубина за счет непрямой фракции.

**В моче**: повышается содержание уробилина, а в **кале –** стеркобилина.

Характерным лабораторным признаком заболевания является снижение осмотической резистентности эритроцитов по отношению к гипотоническим растворам хлористого натрия и повышение кислотной стойкости эритроцитов.

При ультразвуковом исследовании могут выявляться камни в желчном пузыре (с наличием клинических проявлений или без них).

Заболевание протекает хронически, но периодически возникают так называемые гемолитические кризы, которые проявляются желтухой, болью в животе, рвотой. Гемолитические кризы возникают обычно после интеркурентных инфекций, переохлаждения.

**Диагноз** наследственного микросфероцитоза ставится на основании клинических симптомов. Данных исследования крови. Необходим тщательно собранный анамнез и обследование родственников больных, у которых могут выявляться умеренные признаки гемолиза или микросфероциты в крови без клинических проявлений.

**Дифференциальный диагноз** следует проводить с хроническим гепатитом, доброкачественными гипербилирубинемиями, аутоиммунными формами гемолитических анемий.

Прогноз при наследственном микросфероцитозе относительно благоприятный.

**К редко встречающимся формам микросфероцитоарной анемии (болезни Миньковского–Шаффара) относится**:

Наследственный элипсоцитоз (овалоцитоз) – редкое заболевание, является аутосомно-доминантной наследственной аномалией эритроцитов, связанная с нарушением структуры мембраны, у 12% больных имеются признаки повышенного гемолиза и легкой анемии. 25–90% эритроцитов имеют форму эллипса. Другие изменения появляются только кризами. В большинстве случаев при элипсоцитозе клинико-гематологические проявления отсутствуют. Клинико-гематологические проявления гемолитической анемии при элипсоцитозе сходны с таковыми при наследственном микросфероцитозе.

Диагноз устанавливается при исследовании мазков крови: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, резкое увеличение содержания ретикулоцитов. Средний объем эритроцитов нормален или слегка уменьшен, среднее содержание гемоглобина всегда увеличено, содержание ретикулоцитов 5-2%.

Костный мозг апластичен.

В биохимических анализах крови повышенное содержание билирубина за счет непрямой фракции. В моче повышается содержание уробилина, а в кале-стеркобилина. Снижена осмотическая резистентность эритроцитов.

Элипсоцитоз может обнаруживаться при В12-дефицитной анемии, сублейкемическом миелозе.

Стомацитоз – это мембранопатия, аутосомно-доминантная наследственная аномалия эритроцитов, связанная с нарушением структуры мембраны (распознается морфологически), характеризуется уменьшением центрального просветления в эритроците до размеров щели. Неокрашенный участок в центре эритроцита напоминает форму рта. У некоторых носителей аномалии наблюдаются признаки гемолитической анемии. Причина–нарушение проницаемости мембраны эритроцитов для одновалентных катионов при сохраненной двухвалентных катионов и анионов. Протекает бессимптомно или с легкой гемолитической анемией. Временно развивается после приема алкоголя. Снижена осмотическая резистентность эритроцитов, повышена секвестрация в селезенке, в мазке 20 – 30 стоматоцитов.

Диагноз основывается на обнаружении стоматоцитов в мазках крови.

**Лечение микросфероцитоарной гемолитической анемии.**

Основным методом лечения больных является спленэктомия, дающая эффект почти во всех случаях. Спленэктомия показана при частых гемолитических кризах, выраженной анемии, приступах желчнокаменной болезни. После спленэктомии анемия исчезает, наступает клиническое выздоровление, но форма эритроцитов не восстанавливается. При калькулезном холецистите удаляют селезенку и желчный пузырь. При легких компенсированных формах заболевания у взрослых от спленэктомии можно воздержаться. Переливание эритроцитарной массы проводится по жизненным показаниям, во время кризов и при отказе от спленэктомии.

**Энзимопатии.**

Наследственные гемолитические анемии (энзимопатии), связанные с нарушением активности ферментов в эритроцитах.

**Этиология и патогенез**

В основе данной группы гемолитических анемий лежит генетически обусловленный дефицит ферментов в эритроцитах**.** Наибольшее клиническое значение имеет дефицит ферментов гликолиза (пируваткиназа, гексокиназа и др.), ферментов пептозо-фосфатного цикла (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа), ферментов в системе глютатиона (глютатионсинтетаза, глютатионредуктаза), ферментов в системе метаболизма нуклеотидов (АТФаза, аденилаткиназа). В результате дефицита ферментов нарушается выработка АТФ в эритроцитах, изменяется их ионный состав, снижается способность противостоять воздействию окислителей (например, медикаментов), укорачивается продолжительность жизни эритроцитов.

При дефиците пируваткиназы в эритроците нарушаются процессы гликолиза и образования АТФ, что нарушает транспорт катионов, вызывает потерю эритроцитами калия и воды, с увеличением содержания кальция, при этом снижается возможность эритроцита менять свою форму и постепенно наступает дегенерация и его гемолиз. Дефицит пируваткиназы проявляется клиническими признаками внутриклеточного гемолиза. В одних случаях гемолитические кризы наблюдаются с рождения, в других клинико-лабораторные признаки гемолиза возникают позже (после 20 лет).

Клиническая картина. Заболевание проявляется в первые годы жизни, протекает как хроническая гемолитическая анемия. У многих пациентов увеличена селезенка, реже печень.

В крови: анемия нормохромная, умеренная. В период кризов снижение гемоглобина и эритроцитов более значительное. В крови обнаруживается выраженный ретикулоцитоз, иногда мишеневидные эритроциты (рис.8), клетки с фестончатыми краями, базофильная пунктация эритроцитов. Содержание свободного гемоглобина в плазме нормальное, гемосидерин в моче не обнаруживается. Осмотическая резистентность эритроцитов не изменена.

В биохимических анализах крови гипербилирубинемия за счет неконъюгированного билирубина.

**Дефицит глюкозо–6–фосфатдегидрогеназы** является наиболее распространенной наследственной формой ферментной аномалии эритроцитов, которая может клинически манифестироваться остро возникающими внутрисосудистыми гемолитическими кризами, связанными с приемом медикаментов.

**Этиология и патогенез**

К медикаментам, провоцирующим гемолитический криз, относятся противомалярийные препараты (хинин, примахин и др), производные нитрофурана, изоникотиновой кислоты (изониазид, фтивазид), ПАСК, сульфаниламиды. Нередко препараты вызывают гемолиз лишь в больших дозах и не вызывают влияние при приеме малых доз (ацетилсалициловая кислота, амидопирин, левомицетин, противодиабетические сульфаниламидные средства).

В основе патологии лежит дефект гексозомонофосфатного пути гликолиза. Эта аномалия сцеплена с Х–хромосомой и проявляется либо у мужчин, либо у гомозиготных женщин. Нарушено восстановление НАДФ, несмотря на нормальную активность редуктазы глютатиона, нарушено восстановление глютатиона из–за отсутствия нормального источника водорода. Восстановленный глютатион не может противостоять окислительному действию обычных лекарств, что приводит к окислению гемоглобина, потере гема из молекулы гемоглобина, выпадению в осадок цепей гемоглобина.

**Клиническая картина.**

Болезнь начинается в детстве. Носит семейный характер, может протекать бессимптомно. Чаще это хронический процесс, с периодическими обострениями (апластические кризы). Обострение начинается внезапно с лихорадки, тошноты, рвоты, боли в животе. В тяжелых случаях развивается коллапс, в легких случаях - лихорадка и желтуха. Часто имеется калькулезный холецистит, возможна и обтурационная желтуха, умеренное увеличение селезенки и печени. Наблюдается деформация скелета - башенный череп, микрофтальмия, высокое небо, неправильное расположение зубов, укорочение мизинцев.

Острый гемолиз развивается на 2–4 день приема лекарственных препаратов (некоторые производные витамина К, фенацетин, сульфаниламиды, салицилаты, нитрофураны, конские бобы). Гемолитический криз, не связанный с приемом лекарственных препаратов, может развиться при лихорадке, острых вирусных и бактериальных инфекциях, при диабетическом ацидозе. Если прием лекарств не прекращается, то на 4–5 сутки развивается гемолитический криз (моча темного цвета, лихорадка, резкие головные боли, боли в конечностях, рвота, понос, одышка, снижение АД, спленомегалия, иногда гепатомегалия).

**Диагностика**

В гемограмме: содержание гемоглобина снижается, иногда значительно (до 20–30 г/л), количество ретикулоцитов в крови постепенно повышается, достигая максимума на 10–12 день от начала заболевания, повышается уровень свободного гемоглобина, иногда гемосидерина, при этом теряется часть поверхности эритроцитов, что приводит их к гибели. Положительная проба Бернштейна. Гемолиз сопровождается гипербилирубинемией и гемоглобинурией (легкая желтушность, темная моча). На высоте гемолиза наблюдается лейкоцитоз со сдвигом влево.

В костном мозге отмечается резкое раздражение красного ростка, Появляются патологические включения–тельца Гейнца.

Заболевание прогрессирует и наступает стойкая анемия.

**Наследственные гемолитические анемии**, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина, к ним относятся: талассемия, серповидно-клеточная анемия, гемоглобинозы.

Талассемия – это заболевание, связанное с нарушением скорости синтеза одного вида цепей глобина, различают:

- а – талассемию,

- β – талассемию,

- γ - талассемию.

**Этиология и патогенез**

Чаще встречается нарушение а–цепей поэтому содержание нормального гемоглобина А, в состав которого входят 2 а–цепи и 2 β–цепи уменьшается, а содержание гемоглобина f и гемоглобина A2 увеличивается. Содержание анормального гемоглобина ведет к разрушению, секвестрации и гемолизу эритроцитов в узких капиллярах. Этому же способствует повышение проницаемости мембран эритроцитов (рис. 8).

β–талассемия протекает в двух вариантах:

1) большая талассемия (болезнь Кули) у детей,

2) малая талассемия у взрослых.

В клинической картине наблюдаются головные боли, слабость, умеренная желтушность кожи, увеличение селезенки.

**Диагностика**

Анемия при талассемии всегда микроцитарная и гипохромная. Средний объем эритроцита меньше 60–70 мкм³. В мазках крови: пойкилоцитоз, анизоцитоз и полихроматофилия, много нормобластов, имеются мишеневидные эритроциты (Рис. 8), содержание лейкоцитов достигает 10.109/л –25.109/л.

в крови ретикулоцитоз, электрофоретически обнаруживается повышение количества малых фракций гемоглобина (гемоглобин F et гемоглобин A2),

повышение непрямого билирубина, сывороточного железа,

в моче – уробилинурия.

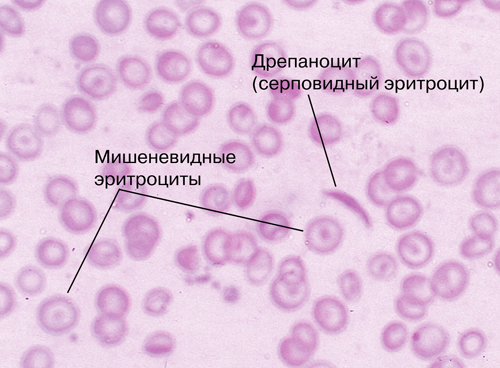


Рис. 8 - Гемограмма при врожденной гемолитической анемии (талассемия)

**Лечение талассемии**

При гомозиготной β–талассемии проводится трансфузия отмытых или размороженных эритроцитов с детского возраста, вначале ударный курс (8–10 трансфузий за 2–3 недели), затем реже, каждые 3–4 недели из расчета 20 мл/кг массы тела. Уровень гемоглобина поддерживается на уровне 90–100 г/л, при значительном увеличении селезенки–спленэктомия.

При гетерозиготной β–талассемии лечение не проводится, при снижении уровня гемоглобина при инфекционных заболеваниях назначается фолиевая кислота по 0.005 г 2 раза в день.

Противопоказаны препараты железа, так как всегда есть его избыток.

**Серповидно – клеточная анемия** – это наследственная гемолитическая анемия с образованием анормального гемоглобина S и способностью эритроцитов принимать серповидную форму (Рис. 8). Она протекает как хроническое заболевание с периодическими обострениями. Различают три типа кризов, самый тяжелый – апластический.

**Клиническая картина**

Болевые кризы начинаются после сна ноющей болью в коленных суставах или нижних конечностях. Иногда боль распространяется на живот, спину, верхние конечности, шею, голову. Возникают внезапно и также внезапно прекращаются, частота возникновения не определенная. Часты инфаркты селезенки, почек, легких и костей, незаживающие язвы на конечностях.

Изменение кроветворения приводит к нарушениям строения скелета, которые проявляются как фенотипически, так и на рентгенограммах в виде расширения диплопических пространств в костях черепа, структура которых напоминает ход «солнечных лучей». Печень и селезенка увеличены, инфаркты приводят к их уменьшению, размер сердца увеличивается, развивается легочная гипертензия, холелитиаз.

Выраженность анемии зависит от тяжести заболевания, ретикулоциты превышают 20%, во время апластических кризов ретикулоцитоз исчезает, число лейкоцитов 10.109/л–25.109/л. Анемия тяжело протекает у гомозиготных больных, которые умирают в детстве.

**Лечение серповидно–клеточной анемии.**

Переливание отмытых или размороженных эритроцитов проводится при:

* резком снижении гемоглобина и ретикулоцитов,
* перенесенном инсульте,
* повторном болевом приступе, рефрактерном к обычной терапии анальгетиками,
* подготовке к полостным операциям,

- трофических язвах голени.

Фолиевая кислота по 1 мг внутрь 1 раз в сутки при синдроме гемолиза.

**Приобретенные гемолитические анемии.**

Классификация:

1) аутоиммунные,

2) пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Болезнь Маркиафавы-Микели),

3) лекарственные,

4) травматические и микроангиоспастические,

5) вследствие отравления гемолитическими ядами и бактериальными токсинами.

Анемия гемолитическая аутоиммунная - наиболее частая форма приобретенных гемолитических анемий, связанная с образованием антител против собственных эритроцитов. Представляет собой гетерогенное заболевание, различные варианты которого определяются специфичностью и характером антител. Последние связываются с антигеном эритроцитов и фиксируют на себе макрофаги, которые при участии комплемента разрушают эритроциты главным образом в селезенке, реже в печени и внутри сосудистого русла.

**Этиология и патогенез**

Приобретенные гемолитические анемии делят по принципу уточнения фактора, вызвавшего анемию: антитела, механическая травма, химическое повреждение, разрушение эритроцитов паразитами, дефицит витамина Е.

Наиболее часто в практике врачей различных специальностей встречаются аутоиммунные гемолитические анемии.

Иммунные гемолитические анемии могут возникать под влиянием антиэритроцитарных изо- и аутоантител и, соответственно, подразделяются на изоиммунные и аутоиммунные.

К изоиммунным относятся гемолитические анемии новорожденных, обусловленных несовместимостью по АВО–системе и резус между матерью и плодом, посттрансфузионные гемолитические анемии.

При аутоиммунных гемолитических анемиях происходит срыв иммунологической толерантности к неизмененным антигенам собственных эритроцитов, иногда - к антителам, имеющим сходство с эритроцитами детерминанты. Антитела к подобным антигенам способны вступать во взаимодействие и с неизмененными антигенами собственных эритроцитов. Неполные тепловые агглютинины являются наиболее частой разновидностью антител, способных вызывать развитие аутоиммунных гемолитических анемий. Эти антитела относятся к IgG, редко к IgМ, IgA. Тип гемолиза может быть различным (внесосудистым, внутрисосудистым). Благодаря фундаментальным работам М. Бернета, Л. Феннера, П. Медавара извест­но, что по отношению к собственным тка­ням в организме человека имеется естествен­ная иммунологическая толерантность, воз­никающая в период внутриутробного раз­вития. При аутоиммунных гемолитических анемиях происходит срыв имму­нологической толерантности, в связи с чем собственные антигены эритроцитов рас­познаются как чужие и против них выраба­тываются антитела.

Все аутоиммунные гемолитические анемии**,** не зависимо от клеточной направленности, подразделяются на идиопатические (анемии без явной причины) и симптоматические.

Под симптоматическими формами понимают анемии, при которых аутоиммунный гемолиз развивается на фоне других заболеваний, таких как гемобластозы (хронический лимфолейкоз, лимфосаркома, миеломная болезнь), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, аутоиммунный гепатит, опухоли различной локализации, иммунодефицитные состояния. В некоторых случаях аутоиммунная гемолитическая анемия может быть первым проявлением указанных заболеваний.

Аутоиммунные гемолитические анемии без явной причины следует относить к идиопатическим формам болезни.

**Аутоиммунные гемолитические анемии характеризуются диагностическими признаками:**

В гемограмме: нормохромная анемия, уровень гемоглобина снижен до 50–70 г/л (при гемолитическом кризе – ниже 50 г/л). Уровень свободного гемоглобина в крови в норме, ретикулоцитоз, увеличение СОЭ, снижение осмотической резистентности эритроцитов, лейкоцитоз и иммунная тромбоцитопения.

В биохимическом анализе крови: повышение неконъюгированного билирубина, тимоловой пробы, сывороточного железа, диспротеинемия, в моче–уробилинурия (темный цвет мочи). Гемосидеринурия, гемоглобинурия отсутствуют. Кал окрашен в темный цвет (стеркобилин).

В костном мозге отмечается увеличение содержания эритроидных клеток.

Самым главным в диагностике гемолитических анемий является серологический признак–тесты, уточняющие характер гемолиза и выявляющие фиксированные на эритроцитах антитела. Реакция Кумбса, антиглобулиновый тест. Положительная прямая реакция Кумбса абсолютно подтверждает факт фиксации аутоантител на поверхности эритроцитов, верифицируя при этом аутоиммунный характер патологии. Отрицательная прямая реакция Кумбса не снимает диагноза. Применяется проба Хема, сахарозная проба, проба на аутогемолиз.

**Классификация аутоиммунных гемолитических анемий**:

Тип антиэритроцитарных антител (полные или неполные агглютинины, гемолизины) в значительной степени определяет характерные клинические особенности разных видов анемий, в связи с чем по серологическому признаку аутоиммунные гемолитические анемии делят на анемию с:

- с неполными тепловыми агглютининами,

- с тепловыми гемолизинами,

- с холодовыми агглютининами,

- холодовая гемагглютининовая болезнь,

- пароксизмальная холодовая гемоглобинурия.

**Аутоиммунная гемолитическая анемия** **с неполными тепловыми** **агглютининами** вызывается антителами относящимися к классу IgG (подклассы Igg1 et IgG2), направленными преимущественно к Rh–антигену, проявляющими максимальную активность при нормальной температуре тела. Реже встречаются антитела класса IgM et A–частый вариант, особенно у женщин.

**Клиническая картина**

Клиническая картина одинакова при идиопатической и симптоматической формах.

Начало болезни острое, прогрессирует слабость, боли в области сердца, одышка, сердцебиение, боль в поясничной области. появляются жалобы, связанные с быстрым развитием анемии, желтухи и лихорадочного синдрома.

Может наблюдаться и постепенное развитие, которое начинается с предшественников - артралгии, неясные боли в животе, субфебрильная температура, постепенное развитие желтухи и анемического синдрома. Больные скорее бледны, чем желтушны. Увеличена селезенка у 75% больных, а печень у 50–60% больных. Периодически появляются кризы. Течение обычно тяжелое.

**Диагностика**

Диагноз устанавливается с помощью определения неполных тепловых агглютининов в сыворотке больного с помощью непрямой реакции Кумбсас эритроцитами, обработанными папаином.

**Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолизинами** связана с продукцией антиэритроцитарных антител класса IgG–тепловых гемолизинов, которые фиксируются на эритроцитах и вызывают гемолиз в присутствие комплемента.

**Клиническая картина**

Заболевание начинается постепенно. В развернутой стадии болезни клиническая симптоматика сходна с проявлением аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами, часто наблюдаются боли в животе в связи с тромбозами мезентериальных артерий.

**Диагностика**

Диагноз устанавливается с помощью определения тепловых гемолизинов в сыворотке больного посредством способности сыворотки вызывать в кислой среде гемолиз эритроцитов донора в присутствии комплемента. Тепловые гемолизины можно обнаружить с помощью непрямой реакции Кумбсас эритроцитами, обработанными папаином.

**Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодовыми агглютининами** связана с продукцией холодовых антител класса IgM к антигенам эритроцитов системы Ii. Заболевание чаще наблюдается у пожилых людей.

**Клиническая картина**

Начало постепенное. Отмечается плохая переносимость холода, что сопровождается резким побледнением пальцев рук (синдром Рейно), стоп, кончика носа, ушных раковин, жгучими болями в руках и ногах. Может наблюдаться нарушение трофики кожи вплоть до некрозов кожи и подлежащих тканей. Может быть холодовая крапивница с интенсивным зудом. Указанные изменения исчезают в тепле.

Характерно увеличение печени и селезенки. Длительное переохлаждение приводит к развитию кризов, протекающим с болью в поясничной области, высокой лихорадкой, выделением мочи темного цвета, увеличением степени анемии и усилением желтухи.

**Диагностика**

Диагноз устанавливается при выделении в сыворотке крови полных холодовых агглютининов в высоком титре с помощью непрямой реакции Кумбса, положительная провокационная проба с охлаждением, аутоагглютинация эритроцитов во время взятия крови, невозможность определить группу крови и резус – фактор в обычных лабораторных условиях.

**Аутоиммунная гемолитическая анемия с двухфазными холодовыми** **агглютининами (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия**) проявляется появлением двухфазных холодовых антител Доната–Ландштейнера, относящихся к классу IgG и направленных против Р–антигенов эритроцитов. Заболевание встречается редко и проявляется пароксизмами внурисосудистого гемолиза после переохлаждения.

**Клиническая картина**

Появляются при гемолитическом кризе головная боль, боль в ногах и пояснице, озноб, повышение температуры тела, желтуха, рвота, черная моча. Отмечается спленомегалия, гепатомегалия, иногда–синдром Рейно и холодовая крапивница. Криз продолжается 2–3 дня, сопровождается анемией. Диагноз как в предыдущем случае, а также определение двухфазных холодовых гемолизинов Доната – Ландштейнера класса IgG.

**Лечение аутоиммунной гемолитической анемии**

Основным патогенетически обоснованным методом лечения аутоиммунной гемолитической анемии является иммунносупрессивная терапия, проводимая глюкокортикостероидами.

- при острых формах назначается преднизолон в дозе 60–80–150 мг\сут и более. Суточная доза в 3 приема в пропорции 3:2:1.По мере уменьшения проявлений криза доза постепенно снижается по 2.5–5 мг в день до половины исходной. Далее она снижается на 2.5 мг каждые 4–5 дней, затем еще меньшими дозами с большими интервалами, после чего отменяют.

- при хронической аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами преднизолон применяют в суточной дозе 20–40 мг, а затем поддерживающая доза (5–10 мг в день). Лечение эффективно у 80% больных, но рецидивы наступают часто. При хронической аутоиммунной гемолитической анемии с полными тепловыми агглютининами эффективность глюкортикостероидной терапии меньше, но при выраженном обострении назначают по 25 мг/сут.

Если в течение 6 месяцев не удается купировать гемолиз, применяется спленэктомия, которая дает излечение в 70-80% случаев.

При неэффективности глюкортикостероидной терапии и спленоэктомии. назначают цитостатические препараты. Цитостатики блокируют образование антител к эритроцитам, назначается при отсутствии эффекта от кортикостероидной терапии. Назначается азатиоприн (имуран) в суточной дозе 100–150 мг, циклофосфамид в дозе 400 мг в день, хлорбутин в суточной дозе 2.5–5 мг. Лечение проводится до уменьшения гемолиза, чаще всего с преднизолоном, затем назначается поддерживающая доза (1/2 первоначальной). Курс лечения до 2–3 месяцев.

- экстракорпоральный метод детоксикации - плазмаферез,

- иммуноглобулин G 0.5–1 г/кг/сут в/в в течение 5 суток (особенно в рефрактерных случаях),

- с дезинтоксикационной целью в период гемолитического криза назначают альбумие, который связывает билирубин,

- переливание эритроцитарной массы проводится в стадии глубокого гемолитического криза, при быстром снижении гемоглобина до 30–40 г/л с гипоксией головного мозга и миокарда.

- переливание отмытых эритроцитов, подобранных с помощью непрямой пробы Кумбса.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показа-тель | Воспалитель-ные процессы внутренних органов | | Аллер-гичес-кие  Реак-ции | Рак с метаста-зами в костный мозг | Болезни | | | | | | | |
| Анемии | | | Острые  лейкозы | Хрони-ческий миело-лейкоз (развер-нутая стадия) | Хрони-ческий лимфо-лейкоз | Эритремия | Мие-ломная болез-нь |
| Железо-дефи-цитная | Гемо-литическая | Апластическая |
| Эритро-циты | Норма | Чаще сниже-ны | Норма | Снижены | Сниже-ны | Снижены | Резко сниже-ны | Сниже-ны | Норма | Норма | Повы-шены | Снижены |
| Гемог-лобин | Норма | Чаще сниен | Норма | Снижен | Снижен | Сни-жен | Резко снижен | Снижен | Норма | Норма | Повы-шен | Сни-жен |
| Цвето-вой показа-тель | Норма | Норма или гипо-хроия | Норма | В норме или снижен | Снижен | В норме или повы=шен | Норма | Норма | Норма | Норма | Норма | Норма |
| Ретику-лоциты | Норма | Норма | Норма | В норме или снижены | В норме или сниже-ны | Повышены | Сниже-ны | Сниже-ны | Норма | Норма | Норма | Норма |
| Тромбоциты | Норма | Норма | Норма | Повыше-ны, в норме или снижены | В норме или сниже-ны | В норме или сниже-ны | Резко сниже-ны | Резко сниже-ны | В норме или сниже-ны | Норма | Повы-шены | Снижены |
| Лейко-циты | Повы-шены | Повы-шены | Повы-шены, иногда сниже-ны | Чаще повыше-ны | Чаще сниже-ны | В норме или сниже-ны | Сниже-ны | В норме, сниже-ны или повыше-ны | Повы-шены | Повы-шены | Повы-шены | Чаще норма |
| Эозино-филы | Норма | Норма | Повы-шены | Норма | Норма | Норма | Норма | Норма | Повы-шены | Норма | Норма | Норма |
| Мета-миело-циты | Иног-да единичные | Отсут-ствуют | Иног-да единичные | Иногда единич-ные | Отсутствуют | Отсутствуют | Отсутствуют | Отсутстуют. | Иногда единич-ные | Отсутствуют | Отсутствуют | Отсутствуют |
| Палоч-коядер-ные | Повы-шены | Повы-шены | Иног-да повы-шены | Иногда повыше-ны | Норма | Норма | Сниже-ны | В норме или сниже-ны | Повышены | Норма | В норме или повы-шены | Норма |
| Сегмен-тоядер-ные | Повы-шены | Повы-шены | Повы-шены | Иногда повыше-ны | Норма | Норма | Сниже-ны | В норме или сниже-ны | Повышены | Сниже-ны | В норме или повы-шены | Норма |
| Лимфо-циты | Отно-сите-льно сниже-ны | Отно-сите-льно сниже-ны | Повы-шены | Относи-тельно снижены | Норма | Норма | Относи-тельно повыше-ны | Относи-тельно повыше-ны | Относи-тельно сниже-ны | Повышены | Норма | Норма |
| Моно-циты | Норма | Норма | Иног-да повы-шены | Норма | Норма | Норма | Норма | Норма | Норма | Норма | Норма | Норма |
| Токси-генная зернис-тость | Имеет-ся | Имеет-ся | Отсут-ствуют | Отсутст-вуют | Отсутствуют. | Иног-да присутствует | Имеется | Имеется | Отсутствуют. | Отсутствуют | Отсут-ствуют | Отсут-ствуют |
| Нормо-циты | Отсут-ствуют | Отсут-ствуют. | Отсут-ствуют | Присут- ствуют | Отсут-ствуют | Иног-да присутствуют | Отсутствуют | Отсутствуют | Отсут-ствуют | Отсутствуют | Отсут-ствуют | Отсут-ствуют |
| СОЭ | Повы-шена | Повы-шена | Повы-шена | Резко повыше-на | Повы-шена | Повы-шена | Резко повы-шена | Повы-шена | Повы-шена | В норме или повы-шена | Снижена | Резко повы-шена |
| Прочие призна-ки болезни | Могут присутство-вать тельца Деле | - | Могут присутство-вать единичные плазматичес-кие клетки | - | Ретику-лоцитарный криз при лечении |  |  |  |  |  |  |  |

Таблица 2.-Гемограмма при некоторых патологических процессах

**8. Список использованной литературы**

1**.** Мухин Н.А., Моисеев В.С., Мартынов А.И. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. – 2-е изд. – М., 2008. Т.1. – 672 с., Т.2. – 592 с.

2. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией: руководство под ред. В.С. Моисеева. – М., 2008. – 832 с.

3. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. – В 4 томах под общей редакцией Комарова Ф.И.. – Изд. 3-е, обновленное и дополненное. - М.: Медицина, 2003-2004.

4. Мартов В.Ю., Окороков А.Н. Лекарственные средства в практике врача. – 2006. – 960 с.

5. Шулутко Б.И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. - СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2007. – 800 с.

6. Юрковский О.И. Общеклинические анализы в практике врача.- ОАО Издательство «Медицина». - М. – 2008.

7. Комаров Ф. И. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: От симптома и синдрома — к диагнозу и лечению. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 872 с.

* 1. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики.-М., 2007.
  2. Петров В.И., Недогода С.В. Основы доказательной медицины для практических врачей.-М., 2009.
  3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: «Ньюдиамед», 2008.-Т.3
  4. Богданов Н. Клиническая гематология: Руководство для врачей. – Изд-во: Фолиант, 2008. – 488 с.
  5. Бэйн Б., Льюис С.М., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология. – Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 672 с.
  6. Хоффбранд Виктор, Джон Петтит. Гематология. Атлас-справочник. – Изд-во: Практика, 2007. – 408 с.

**9. Тестовые задания по теме** «Анемический синдром (Железодефицитная анемия. В12 – дефицитная анемия. Гемолитические анемии. Апластическая анемия). Патогенез, клиника, диагностика, лечение».

1. Какова причина развития талассемии?

А) Наследственный дефект белков мембраны эритроцитов

В) Наследственное нарушение синтеза цепей глобина

С) Прием противоопухолевых препаратов

D) Срыв иммунологической толерантности

E) Плохое питание

1. Какие клинические проявления могут наблюдаться при наследственном микросферозе?

А) Тахикардия

В) Повышение артериального давления

С) Сколиоз

D) Анасарка

E) Деформация черепа (башенный череп).

3. При лабораторном исследовании крови: Нв 76 г/л, эр. 2,3.1012/л, ЦП 1,0; Л. 1,10.10 9/л, э.0%, п. 11%, с.36%, л. 50%, м. 10%, ретикулоциты 0,2%, тр. 48.10 9/л, СОЭ 51 мм/час. Проба Кумбса отрицательная. Миелограмма: получено мало материала. Какого характера анемия имеет место в данном случае?

А) Хроническая постгеморрагическая

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) В12 – дефицитная.

4. Какое лабораторное исследование с большей вероятностью позволит поставить диагноз апластической анемии на начальном этапе диагностики?

А) Миелограмма

B) ОАК

C) Биохимическое исследование

D) Цитохимическое исследование

E) Генетическое исследование.

5. Какой вид анемии может развиться у рабочего при получении лучевой радиации на ядерном реакторе?

А) Фолиеводефицитная

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) В12 – дефицитная.

6. Какой показатель в периферической крови наиболее специфичен для В12 - дефицитной анемии?

А) Гипохромия

B) Гиперхромия

С) Гиперлейкоцитоз

D) Тромбоцитопения

E) Лейкопения.

7. Какие изменения в гемограмме наиболее характерны для В12- дефицитной анемии?

А) Жировое перерождение костного мозга

B) Опустошение костного мозга

С) Мегалобласты (78%) в пунктате

D) Трехростковая гиперплазия

E) Бластоз более 15%.

8. Выберите наиболее оптимальное лечение для В12 - дефицитной анемии?

А) Витамин В12 в/м

B) Витамины В1 и В6

C) Витамин В12 внутрь

D) Феррум - лек в/в

E) Цитостатики.

9. Для какой анемии наиболее характерно повышение цветного показателя?

A) В12 – дефицитной

B) Железодефицитной

C) Апластической

D) Гемолитической

E) Талассемии.

10. Для какой анемии наиболее характерно появление в пунктате костного мозга мегалобластов?

A) В12 – дефицитной

B) Железодефицитной

C) Апластической

D) Гемолитической

E) Талассемии.

11. Какая анемия наиболее типична при наличии глистной инвазии (широкий лентец)?

A) В12 – дефицитная

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) Талассемия.

12. Продолжительность жизни эритроцитов в норме составляет:

А) 15 - 20 дней

В) 30 - 40 дней

С) 120 дней

D) 3 - 4 дня

E) 1 - 2 дня.

13. Наиболее эффективный метод лечения наследственного микросфероза:

А) Глюкокортикостероиды

В) Цитостатики

С) Спленоэктомия

D) Плазмоферез

E) Антикоагулянты.

14. Для какой гемолитической анемии наиболее характерен гипохромный тип анемии?

А) Аутоиммунной

В) Минковского - Шоффара

С) Талассемии

D) Серповидноклеточной

E) Ночной пароксизмальной гемоглобинурии.

15. Какой гематологический признак наиболее специфичен для апластической анемии?

А) Гипохромия

B) Пойкилоцитоз

C) Макроцитоз

D) Панцитопения

E) Гиперхромия.

16. При какой анемии отсутствует увеличение селезенки?

А) Апластической

B) Талассемии

C) Гемолитической

D) В12 – дефицитной

E) Минковского – Шоффара.

17. При какой анемии наблюдается гиперхромия?

А) В12 – дефицитной

B) Железодефицитной

C) Апластической

D) Гемолитической

E) Минковского – Шоффара.

18. При какой анемии наблюдается макроцитоз?

А) В12 – дефицитной

B) Железодефицитной

C) Апластической

D) Гемолитической

E) Минковского – Шоффара.

19. При какой анемии наблюдается гипохромия?

А) В12 – дефицитной

B) Железодефицитной

C) Апластической

D) Аутоиммунной гемолитической

E) Минковского – Шоффара.

20. При какой анемии наблюдается микроцитоз?

А) В12 – дефицитной

B) Железодефицитной

C) Апластической

D) Аутоиммунной гемолитической

E) Минковского – Шоффара.

21. Женщина, 22 лет, срок беременности (30 недель). Жалобы на слабость, сердцебиение, быструю утомляемость, тошноту, поносы, жжение кончика языка. Подобные жалобы появились на 15 неделе беременности, не лечилась. Об-но: состояние средней тяжести, температура тела до 39С, кожа бледно-лимонной окраски, одутловатость лица. Тоны сердца глухие, тахикардия, систолический шум на верхушке, пульс 96 уд. в 1 мин. АД 80/40 мм,рт,ст. Язык ярко - красного цвета, гладкий, сосочки сглажены. Печень не увеличена.

ОАК: Эр. 2,5,1012/л, Нв 94 г/л, ЦП 1,3, Л. 3,4,109/л, СОЭ 23 мм/час, картина пунктата костного мозга: мегалобласты 78%. Какая анемия имеет место в данном случае?

А) В12 – дефицитная

В) Железодефицитная

С) Апластическая

D) Гемолитическая

Е) Гипопластическая.

22. Женщина, 45 лет, жалобы на слабость, сердцебиение, поносы, жжение кончика языка.

В течение года стала отмечать выше перечисленные жалобы. Три года назад перенесла операцию (резекция желудка) по поводу язвенной болезни. Об-но: состояние средней тяжести, температура тела до 39С, кожа бледно-лимонной окраски, одутловатость лица. Тоны сердца глухие, тахикардия, пульс 106 уд. в 1 мин. АД 90/40 мм,рт,ст. Язык ярко-красного цвета, гладкий, сосочки сглажены. Печень не увеличена.

ОАК: Эр - 2,5,10.1012/л, Нв 104 г/л, ЦП 1,2, Л. 4,4,109/л, СОЭ 26 мм/час, пунктат костного мозга: мегалобласты 68%. Какая анемия имеет место в данном случае?

А) В12 – дефицитная

В) Железодефицитная

С) Апластическая

D) Гемолитическая

Е) Гипопластическая.

23. Женщина, С. 45 лет, жалобы на слабость, сердцебиение, поносы, жжение кончика языка.

В течение года стала отмечать выше перечисленные жалобы. Три года назад перенесла операцию (резекция желудка) по поводу язвенной болезни.

Об-но: состояние средней тяжести, температура тела до 39С, кожа бледно-лимонной окраски, одутловатость лица. Тоны сердца глухие, тахикардия, пульс 106 уд. в 1 мин. АД 90/40 мм,рт,ст. Язык ярко-красного цвета, гладкий, сосочки сглажены. Печень не увеличена.

ОАК: Эр. 2,5,1012/л, Нв 104 г/л, ЦП 1,2, Л. 3,4,109/л, тромб. 110.10 9/л СОЭ 26 мм/час, пунктат костного мозга: мегалобласты 68%.

Какое изменение в периферической крови наиболее специфично для данной патологии?

А) Ускорение СОЭ

В) Гиперхромия

С) Лейкопения

D) Тромбоцитопения

Е) Лейкоцитоз.

24. Женщина, 21 года жалуется на слабость, сердцебиение, быструю утомляемость, тошноту, поносы, жжение кончика языка, боли в животе, снижение массы тела. Больна в течение года, когда появились выше перечисленные жалобы, не лечилась. Два года назад получала лечение по поводу глистной инвазии (широкий лентец), но прервала, не добившись эффекта.

Об-но: состояние средней тяжести, температура тела до 38С, кожа бледно-лимонной окраски. Тоны сердца глухие, тахикардия, пульс 108 уд. в 1 мин. АД 80/40 мм,рт,ст. Язык ярко - красного цвета, гладкий, сосочки сглажены. Печень не увеличена.

ОАК: Эр. 3,5,1012/л, Нв 98 г/л, ЦП 1,5, Л. 3,4,1012/л, СОЭ 23 мм/час, картина пунктата костного мозга: мегалобласты 78%. Какой из перечисленных диагнозов наиболее вероятен?

А) В12 - дефицитная анемия

В) Железодефицитная анемия

С) Апластическая анемия

D) Гемолитическая анемия

Е) Постгеморрагическая анемия.

25. Женщина,.40 лет, шлифовщица. Жалобы на слабость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, геморрагические высыпания на коже туловища.

Больной себя считает в течение года, когда появились и стали нарастать выше перечисленные жалобы. При обследовании выявлена анемия.

Об-но: кожные покровы и видимые слизистые бледные, геморрагические высыпания на коже туловища и внутренней поверхности бедер. Печень и селезенка не увеличены.

ОАК: Нв 76 г/л, Эр. 2,3,1012/л, ЦП 1,0, Л. 1,3.109/л, э.0%, п. 11%, с.36%, л 50%, м 10%, ретикулоциты 0,2%, тромб. 48.2.109/л, СОЭ 51 мм/час. Проба Кумбса отрицательная, миелограмма: получено мало материала. Какого характера анемия имеет место в данном случае?

А) Гипопластическая

В) Железодефицитная

С) Апластическая

D) Гемолитическая

E) В12 – дефицитная.

26. Женщина, 42 лет. Жалобы на одышку в покое, носовые кровотечения, геморрагические высыпания на коже туловища, кровоточивость десен. Больна в течение двух лет, когда появились выше перечисленные жалобы. Пять лет назад перенесла струмэктомию по поводу зоба Хашимото, после которой развился гипотиреоз, лечилась не регулярно Л-тироксином. Об-но: кожные покровы и видимые слизистые сухие и бледные, некротически-язвенный процесс в полости рта, геморрагические высыпания на коже туловища и внутренней поверхности бедер. Пульс 44 уд в 1 мин. АД 90/60 мм,рт,ст. Печень и селезенка не увеличены. ОАК: Нв 56 г/л, Эр. 1,6,1012/л, ЦП 1,0, Л. 1,2.109/л, э.0%, п. 11%, с.36%, л 50%, м 10%, ретикулоциты 0,2%, тромб. 48.2.109/л, СОЭ 56 мм/час, свертываемость на 5 мин. Проба Кумбса отрицательная, миелограмма: опустошение костного мозга.

Какой из перечисленных диагнозов наиболее вероятен?

А) Хроническая постгеморрагическая анемия

В) Железодефицитная анемия

C) Апластическая анемия

D) Гемолитическая анемия

E) В12 дефицитная анемия

27. Женщина, 55 лет, жалобы на слабость, сердцебиение, Больна в течение года, не обследована, не лечилась. Накануне упала, потеряв сознание, доставлена в стационар. Страдает хроническим геморроем с частыми кровотечениями при дефекации. Об-но: состояние средней тяжести, кожа и слизистые бледной окраски. Тоны сердца громкие, тахикардия, пульс 106 уд. в 1 мин. АД 90/40 мм,рт,ст.. Печень не увеличена.

ОАК: Эр. 2,1,1012/л, Нв 44 г/л, ЦП 0,6, Л. 4,4,109/л, СОЭ 26 мм/час, пунктат костного мозга: нормобластический тип кроветворения, сывороточное железо– 4.3 ммоль/л. Какой из перечисленных диагнозов наиболее вероятен?

А) В12-дефицитная анемия

В) Железодефицитная анемия

С) Апластическая анемия

D) Аутоиммунная гемолитическая анемия

Е) Микросфероцитоз.

28. Для клинической картины гемолиза наиболее характерно:

А) Черная моча, желтуха

В) Желтуха, обесцвечивание кала

С) Диффузный цианоз, асцит

D) Бледность кожных покровов, их шелушение

E) Акроцианоз.

1. В периферической крови при гемолизе обнаруживается:

А) Снижение СОЭ

В) Снижение цветного показателя

С) Ретикулоцитоз

D) Гиперлейкоцитоз

E) Раздражение мегалокариоцитарного ростка кроветворения.

30. При гемолизе в биохимических анализах наблюдается следующие изменения:

А) Гипербилирубинемия

В) Гиперхолестеринемия

С) Гипогликемия

D) Гипергликемия

E) Раздражение красного ростка кроветворения.

31. Какие клинические проявления указывают на гемолиз?

А) Черная моча, желтуха

В) Желтуха, обесцвечивание кала

С) Диффузный цианоз, асцит

D) Бледность кожных покровов, их шелушение

E) Акроцианоз.

32. ОАК: Нв 76 г/л, Эр. 2,3,1012/л, ЦП 1,0, Л. 1,2.109/л, э.0%, п. 11%, с.36%, л 50%, м 10%, ретикулоциты 0,2%, тромб. 48.3.109/л, СОЭ 51 мм/час.

Проба Кумбса отрицательная, миелограмма: получено мало материала.

Какого характера анемия имеет место в данном случае?

А) Хроническая постгеморрагическая

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) В12 - дефицитная.

33. Какие лабораторные показатели подтверждают диагноз апластической анемии?

А) Исследование костного мозга

B) ОАК

C) Уровень сывороточного железа

D) Количество тромбоцитов

E) Уровень билирубина.

34. Какое лечение показано при апластической анемии?

А) Криопреципитат

B) Переливание эритроцитарной массы

C) Преднизолон

D) Гепарин

E) Курантил.

35. Какая анемия может развиться при попадании в очаг ядерного взрыва?

А) Хроническая постгеморрагическая

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) В12 - дефицитная.

36. После перенесенной струмэктомии по поводу зоба Хашимото развился гипотиреоз,

ОАК: Нв 56 г/л, Эр. 1,6,1012/л, ЦП 1,0, Л. 1,2.109/л, э.0%, п. 11%, с.36%, лимф. 50%, м. 10%, ретикулоциты 0,2%, тромб. 48.3109/л, СОЭ 56 мм/час, свертываемость 5 мин. Проба Кумбса отрицательная, миелограмма: опустошение костного мозга. Какой диагноз можно выставить в данном случае?

А) Хроническая постгеморрагическая анемия

B) Железодефицитная анемия

C) Апластическая анемия

D) Гемолитическая анемия

E) В12 - дефицитная анемия.

37. Какие лабораторные показатели подтверждают правильный диагноз В12 - дефицитной анемии?

А) Ускорение СОЭ

B) Снижение цветного показателя

С) Мегалобласты (78%) в пунктате

D) Сниженное количество эритроцитов

E) Лейкопения.

38. При В12 - дефицитной анемии в периферической крови наблюдаются изменения:

А) Ускорение СОЭ

B) Снижение цветного показателя

С) Повышение цветного показателя

D) Сниженное количество эритроцитов

E) Лейкопения.

39. Какая анемия чаще встречается после резекции желудка?

А) В12 - дефицитная

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) Постгеморрагическая.

40. Какая анемия чаще встречается при наличии заболеваний тонкого кишечника (энтерита)?

А) В12 - дефицитная

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) Постгеморрагическая.

41. При наличии глистной инвазии (широкий лентец) чаще встречается анемия:

А) В12 – дефицитная

B) Железодефицитная

C) Гемолитическая

D) Постгеморрагическая

E) Апластическая.

42. Признаками увеличения содержания ретикулоцитов в анализе крови могут быть:

А) Голод

В) Гемолитическая анемия

С) Апластическая анемия

D) Эритроцитоз

E) В12-дефицитная анемия.

43. Для какого заболевания характерны мишеневидные эритроциты:

А) Болезнь Минковского - Шоффара

В) Талассемия

С) Апластическая анемия

D) Витамин В12-дефицитная анемия

E) Аутоиммунная гемолитическая анемия.

44. Для какой гемолитической анемии характерен гипохромный тип анемии?

А) Аутоиммунная гемолитическая анемия

В) Анемия Минковского - Шоффара

С) Талассемия

D) Серповидноклеточная анемия

E) Ферментопатия.

45. Какое осложнение может развиться при апластической анемии?

А) Сердечная недостаточность

B) Легочное сердце

C) Пневмония

D) Гломерулонефрит

E) Ревматоидный артрит.

46. Женщина 56 лет длительное время работала лаборантом в рентгенологическом кабинете городской поликлиники. При обследовании: ОАК: Нв 43 г/л, Эр. 1,5, 1012/л, ЦП 1,0, Л. 2,2.109/л, э.0%, п. 11%, с.36%, л 50%, м 10%, ретикулоциты 0,2%, тромб. 48.3.109/л, СОЭ 36 мм/час, свертываемость на 5 мин. Проба Кумбса отрицательная, миелограмма: панмиелит. Какой вид анемии имеет место в данном случае?

А) Хроническая постгеморрагическая

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) В12 - дефицитная.

47. ОАК: Нв 85 г/л, Эр. 1,7,1012/л, ЦП 1,3, Л. 5,.109/л, э. 1%, п. 8%, с. 60%, л. 23%, тромб. 180.109/л, нормобласты 3:100, ретикулоциты 0,2%, в мазке макроанизоцитоз, единичные мегалобласты, СОЭ 69 мм/час. Для какой анемии характерны указанные лабораторные показатели?

А) В12 – дефицитная

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) Постгеморрагическая.

48. При недостатке какого витамина может развиться мегалобластическая анемия?

А) А,

B) Е

С) К

D) В12

E) С.

49. При лечении какой анемии применяется витамин В12 внутримышечно в больших дозах?

А) Мегалобластическая

B) Железодефицитная

C) Апластическая

D) Гемолитическая

E) Постгеморрагическая.

50. У женщины 32 лет жалобы на слабость, боли в пояснице, в области сердца, сердцебиение, боль в животе, в суставах, субфебрильная температура. Об - но: кожные покровы бледные, склеры иктеричные, тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке, печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, плотная, селезенка на 1 см выступает из-под края реберной дуги. ОАК: Нв 90 г/л, ЦП 0,9, Эр.2.9.1012/л, ретикул. 7%, Л. 4.1.109/л, тромб.150. 109/л, в сыворотке крови билирубин общий 25 ммоль/л, примой 0,86 ммоль/л, непрямой 20 ммоль/л. Какой вид анемии можно заподозрить?

А) В12 - дефицитная

В) Железодефицитная

С) Апластическая

D) Гемолитическая

Е) Постгеморрагическая.

51. У женщины 32 лет жалобы на слабость, боли в пояснице, в области сердца, сердцебиение, боль в животе, в суставах, субфебрильная температура. Об - но: кожные покровы бледные, склеры иктеричные, тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке, печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, плотная, селезенка на 1 см выступает из-под края реберной дуги. ОАК: Нв 90 г/л, ЦП 0,9, Эр.2.9.1012/л, ретикул 7%, Л. 4.1.109/л, тромб.150. 109/л, в сыворотке крови билирубин общий 25 ммоль/л, примой 0,86 ммоль/л, непрямой 20 ммоль/л. Какие обследования необходимо провести для верификации диагноза?

А) Исследование костного мозга

В) ОАК,

С) Уровень сывороточного железа

D) Количество тромбоцитов

Е) Уровень билирубина.

52. Мужчина 52 лет страдает хронической ревматической болезнью сердца в течение 20 лет. Около года назад был имплантирован искусственный митральный клапан. В течение последнего месяца стали беспокоить слабость, головные боли, общее недомогание.

Об-но: кожные покровы желтые, кожа сухая. В крови Нв 90 г/л, ЦП 0,9, Эр. 2.9.1012/л, Л.9.2.109/л, в сыворотке – гипербилирубинемия. Какова причина анемии у данного пациента?

А) Хроническая интоксикация

В) Гипотиреоз

С) Хронический холецистит

D) Острое нарушение мозгового кровообращения

E) Механическое повреждение эритроцитов.

53. Женщина 61 года жалуется на резкую слабость, похудание, извращение вкуса (отвращение к мясу), боль в эпигастральной области. Больной себя считает около полугода, когда появились выше перечисленные жалобы, лечилась амбулаторно витаминами.

Об-но: резко пониженного питания, кожные покровы и видимые слизистые бледные. Грудина при поколачивании умеренно болезненная. В эпигастральной области пальпируется опухоль размером с куриное яйцо, плотная, безболезненная.

Ренгенологически выявлен рак антрального отдела желудка.

ОАК: Нв 85 г/л, Эр. 1,7,1012/л, ЦП 1,3, Л. 5,2.109/л, э. 1%, п. 8%, с. 60%, лимф. 23%, тромб. 180.2.109/л, нормобласты 3:100, ретикулоциты 0,2%, в мазке макроанизоцитоз, единичные мегалобласты, СОЭ 69 мм/час. О каком заболевании можно думать?

А) Хроническая постгеморрагическая

В) Железодефицитная

С) Апластическая

D) Гемолитическая

E) В12 дефицитная.

54. Женщина 61 года жалуется на резкую слабость, похудание, извращение вкуса (отвращение к мясу), боль в эпигастральной области.

Больной себя считает около полугода, когда появились выше перечисленные жалобы, лечилась витаминами.

Об-но: резко пониженного питания, кожные покровы и видимые слизистые бледные. Грудина при поколачивании умеренно болезненная. В эпигастральной области пальпируется опухоль размером с куриное яйцо, плотная, безболезненная.

Ренгенологически выявлен рак антрального отдела желудка.

ОАК: Нв 85 г/л, Эр. 1,7,1012/л, ЦП 1,3, Л. 5,2.109/л, э. 1%, п. 8%, с. 60%, лимф. 23%, тромбоциты 180.2.109/л, нормобласты 3:100, ретикулоциты 0,2%, в мазке макроанизоцитоз, единичные мегалобласты, СОЭ 69 мм/час. Какое лечение необходимо проводить?

А) Витамин В12 в/м

В) Поливитамины

С) Гемофер внутрь

D) Феррум - лекк в/в,

E) Цитостатики.

55. В каких пищевых продуктах содержится железо?

A) Мясо

B) Хлеб

C) Творог

D) Яйца

E) Молоко.

56. В каких фруктах содержится железо?

A) Бананы

B) Яблоки

C) Персики

D) Клубника

E) Черешня.

57. В каких овощах содержится железо?

A) Картофель

B) Свекла

C) Морковь

D) Кабачки

E) Огурцы.

58. Какое лабораторное изменение характерно для железодефицитной анемии?

A) Повышение уровня ферритина сыворотки

B) Увеличение количества сидеробластов в костном мозге

C) Увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки

D) Гиперхромия эритроцитов

E) Увеличение уровня сывороточного железа.

1. У пациентов с В-12 дефицитной анемией после назначения витамина В12 появление ретикулоцитоза ожидается на:
   1. 12-14 сутки
   2. 2-3 сутки
   3. 4-5 сутки
   4. 16-18 сутки
   5. Через месяц.

60. Какова причина развития В-12 дефицитной анемии?

* 1. Частые повторные кровопотери
  2. Нарушение всасывания железа
  3. Повышенный расход железа (лактация, беременность)
  4. Отсутствия внутреннего фактора Кастла
  5. Внутрисосудистый гемолиз.

61. Для какой анемии характерен анализ крови: Эр.1,8.1012/л, Нв 36 г/л, ЦП 0,9; Л. 1,6.109/л, тромб.5,0.109/л?

1. Железодефицитной
2. B12- дефицитной
3. Гемолитической
4. Апластической
5. Сидероахрестической.

62. На 6-ой день терапии витамином В12 у мужчины с мегалобластной анемией в анализах крови отсутствует ретикулоцитоз. В этой ситуации целесообразно:

1. Увеличить дозу витамина В12
2. Провести гемотрансфузию
3. Назначить фолиевую кислоту
4. Препараты железа
5. Ничего не предпринимать.

63. У мужчины 20 лет периодически возникает желтушность кожных покровов. При осмотре: «башенный череп», «готическое небо». Селезенка увеличена на 3 см. ОАК: Нв 106 г/л, Эр. 3,3.1012/л. Какой вид анемии имеет место в данном случае?

* 1. Апластическая
  2. Талассемия
  3. Железодефицитная
  4. В-12 дефицитная.
  5. Фолиeво дефицитная.
     1. Женщина 74 г., поступила с жалобами на общую слабость, головокружение, одышку, боли в эпигастрии, тяжесть после приема пищи, отрыжку тухлым. Об-но: умеренное увеличение селезенки, снижение тактильной чувствительности на правой нижней конечности по типу «чулок». ОАК.: Эр. 2,5.1012 /л; Нв 88 г/л, ЦП 1,1, л. 3,2.109/л, тромб. 150.109/л, ретикулоциты 0,2%; билирубин 42 ммоль/л (непрямая фракция 33 ммоль/л). Ваш предварительный диагноз?

A) Железодефицитная анемия

1. Витамин В12-дефицитная анемия
2. Гипопластичесая анемия
3. Гемолитическая анемия
4. Вирусный гепатит.

65. Женщина 74 лет поступила с жалобами на общую слабость, головокружение, одышку, боли в эпигастрии, тяжесть после приема пищи, отрыжку тухлым. Об-но: умеренное увеличение селезенки, снижение тактильной чувствительности на правой нижней конечности по типу «чулок». ОАК.: Эр. 2,5.1012 /л; Нв 88 г/л, ЦП 1,1, Л. 3,2.109/л, тромб. 150.109/л, ретикулоциты 0,2%; билирубин 42 ммоль/л (непрямая фракция 33 ммоль/л).  Какое лечение необходимо назначить?

1. Тардиферон
2. Цианкобаламин
3. Эритроцитарная масса
4. Фестал
5. Преднизолон.

**Эталоны**

**ответов на тестовые задания:** «Анемический синдром (Железодефицитная анемия. В12 – дефицитная анемия. Гемолитические анемии. Апластическая анемия). Патогенез, клиника, диагностика, лечение

1. B 34. В

2. E 35. C

3. C 36. C

4. A 37. C

5. C 38. C

6. B 39. A

7. C 40. A

8. A 41. А

9. A 42. B

10. A 43. В

11. А 44. C

12. C 45. C

13. C 46. С

14. C 47. A

15. D 48. D

16. A 49. A

17. A 50. А

18. A 51. A

19. B 52. E

20. B 53. E

21. A 54. A

22. A 55. A

23. B 56. B

24. A 57. C

25. C 58. C

26. C 59. C

27. B 60. D

28. A 61. D

29. C 62. C

30. A 63. B

31. A 64. C

32. C 65. B

33. A