

Л.Б. Филатов

АНЕМИИ

Методическое пособие для врачей

Екатеринбург

Часть III. НОРМОХРОМНЫЕ НОРМОЦИТНЫЕ АНЕМИИ

КЛАССИФИКАЦИЯ НОРМОХРОМНЫХ НОРМОЦИТНЫХ АНЕМИЙ:

1. Анемии вследствие сниженной продукции эритроцитов костным мозгом (гипопротрофирующие анемии):

1.1. *анемии со сниженной продукцией эритропоэтина:*

1.1.1. анемия при ХПН,

1.1.2. анемия при эндокринной патологии,

1.1.3. анемия при истощении;

1.2. *анемии со сниженной чувствительностью к эритропоэтину:*

1.2.1. анемия при хронических болезнях,

1.2.2. анемия при инфильтративных процессах,

1.3. *анемии вследствие костно-мозговой недостаточности:*

1.3.1. апластическая анемия,

1.3.2. парциальная красноклеточная аплазия костного мозга,

1.3.3. дизэритропоэтические анемии;

2. Анемии вследствие укорочения жизни эритроцитов при достаточной продукции их костным мозгом (гемолитические анемии (ГА)).

ДИАГНОСТИКА НОРМОХРОМНЫХ НОРМОЦИТНЫХ АНЕМИЙ

ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ –

Оценка числа ретикулоцитов:

– *при ретикулоцитозе* необходимы тесты, исключающие гемолиз (билирубин, ЛДГ, УЗИ – для определения размеров селезенки);

– *при отсутствии гемолиза* следует исключить кровопотерю.

ВТОРОЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ –

При нормальном или сниженном количестве ретикулоцитов:

– *для выявления ЖДА, витамин-В₁₂-дефицитной анемии, ФДА, АХБ* при атипичной лабораторной симптоматике либо при со-

четанном генезе необходимы следующие исследования: концентрация железа в сыворотке, ОЖСС, концентрация ферритина в сыворотке, уровень витамина В₁₂ в сыворотке, концентрация фолиевой кислоты,

– **для выявления/исключения ХПН** необходим анализ креатинина,

– **для выявления/исключения патологии печени** проводятся печёночные тесты,

– **для выявления/исключения эндокринной патологии** следует исследовать тиреотропный гормон (ТТГ), кортизол, тестостерон.

Если проведённые исследования не позволили установить диагноз следует третий этап.

ТРЕТИЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ –

Пункция грудины, при необходимости – **трепанобиопсия** помогают выявить апластическую анемию, ПККА, лейкозы, множественную миелому, МДС, метастазы опухоли, миелофиброз, дизэритропоэтические анемии, болезнь Гоше и др.

1. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ СНИЖЕННОЙ ПРОДУКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КОСТНЫМ МОЗГОМ

1.1. АНЕМИИ СО СНИЖЕННОЙ ПРОДУКЦИЕЙ ЭРИТРОПОЭТИНА

1.1.1. АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ ХПН:

- снижение продукции эритропоэтина;
- сокращение жизни циркулирующих эритроцитов;
- депрессия кроветворения уремическими токсинами.

При проведении гемодиализа развивается дефицит железа, связанный со значительной потерей крови (потеря железа ежегодно более 1000 мг¹) во время выполнения процедуры.

Часто возникающая уремическая тромбоцитопатия может быть причиной кровопотери в ЖКТ.

Контакт с диализной жидкостью при гемодиализе разрушает фолиевую кислоту.

Вторичный гиперпаратериоз, развивающийся при ХПН, может оказывать супрессивное действие на эритропоэз.

КЛИНИКА АНЕМИИ ПРИ ХПН

Характеристика анемии при ХПН:

- нормохромная;
- нормоцитная;
- низкое количество ретикулоцитов;
- в мазке крови могут обнаруживаться эхиноциты;
- нормоклеточный костный мозг;
- концентрация железа в сыворотке обычно нормальный (до проведения гемодиализа).

ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ ПРИ ХПН

Анемия в сочетании с клубочковой фильтрацией < 30 мл/мин. и повышением креатинина $> 0,2$ ммоль/л у недиабетических пациентов и клубочковой фильтрацией < 45 мл/мин. у диабетических пациентов².

ЛЕЧЕНИЕ:

1. **лечение ХПН** (трансплантация почки, гемодиализ);
 2. **эритропоэтин** – 80–120 ед./кг в неделю п/к до повышения уровня Hb до 110–120 г/л, затем дозу снижают до 50–100 ед./кг в неделю п/к (неэффективность эритропоэтина может быть связана с дефицитом железа, фолиевой кислоты, гиперпаратиреозом);
 3. больным на гемодиализе показаны:
 - **препараты железа** (пероральная форма у этой группы пациентов плохо абсорбируется³) – венофер – 1–3 г (в/в) в год под контролем концентрации ферритина;
 - **фолиевой кислоты**;
1. при необходимости проводятся **гемотрансфузии**.

Рекомбинантный эритропоэтин:

- *эритропоэтин альфа* (Эпрекс, Эпокрин),
- *эритропоэтин бета* (Рекормон, Эритростим),
- *эритропоэтин омега* (Эпомакс),
- *дарбэпоэтин альфа* (Аранесп) – препарат пролонгированного действия.

1.1.2. АНЕМИЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Гормоны передней доли гипофиза ответственны за выработку тиреоидных гормонов, андрогенов, кортизола, модулирующих продукцию эритропоэтина. При дефиците любого из перечисленных элементов развивается анемия.

АНЕМИЯ, возникающая при *гипотиреозе, хронической надпочечниковой недостаточности, гипогонадизме, гипопитуитаризме* – нормохромная, нормоцитная, гемоглобин, как правило, не ниже 80 г/л.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ, ассоциированной с эндокринной патологией: *эффективно при заместительной терапии*, ответ на терапию медленный.

АНЕМИЯ, вызванная токсичным для костного мозга избытком паратиреоидного гормона *при гиперпаратиреозе*: лёгкая нормохромная, нормоцитная.

1. 2. АНЕМИИ СО СНИЖЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ЭРИТРОПОЭТИНУ**1.2.1. АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ**

ХАРАКТЕРИСТИКА АХБ. – АХБ занимает второе место в структуре анемий по частоте.

Заболевания, ассоциированные с АХБ:

<http://gematologica.narod.ru>

- **аутоиммунные болезни** (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты, саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит);
- **инфекции** (*острые*: сепсис, пневмония, септический эндокардит, перитонит; *хронические*: остеомиелит, туберкулёз, абсцесс лёгкого, ВИЧ (см. подробнее стр.78));
- **опухоли**.

В последнее время **к причинам АХБ добавлены:**

- **хроническая сердечная недостаточность** (анемия обнаруживается у 17% пациентов с впервые выявленной ХСН и является независимым прогностическим фактором летальности);
- **критические больные** (реанимационные пациенты)⁴.

ПАТОГЕНЕЗ АХБ. – В результате активации иммунной системы (под воздействием инфекции, аутоантител, опухоли) происходит выброс цитокинов и активация макрофагов. Эти процессы имеют ряд последствий.

1. **Нарушение обмена железа.** Острофазовый белок гепцидин ингибирует всасывание железа в кишечнике. Кроме того, происходит усиление захвата железа макрофагами, одновременно блокируется экспорт железа из макрофагов, прежде всего в костный мозг. В итоге снижается концентрация железа в сыворотке (при нормальном количестве его в организме); количество железа для эритропоэза оказывается недостаточным.

2. **Сокращение продолжительности жизни эритроцитов** за счёт активации макрофагов.

3. **Нарушение эритропоэза:** ингибируется дифференциация и пролиферация эритроидных предшественников в костном мозге.

4. **Снижение продукции эритропоэтина и уменьшение ответа эритроидных клеток на эритропоэтин.**

КЛИНИКА АХБ. – В большинстве случаев симптомы основного заболевания превалируют над анемией, иногда первым проявлением болезни может быть **анемический синдром** (см. подробнее стр.9).

В такой ситуации сложно установить основной диагноз. Анемия, как правило, лёгкая или средней тяжести.

Лабораторные симптомы АХБ:

- нормохромия, при развитии процесса – гипохромия;
- нормоцитная, при длительном процессе становится микроцитной (у 20–50% пациентов снижен показатель MCV^5);
- Hb – 70–110 г/л;
- ретикулоцитопения;
- снижение концентрации железа в сыворотке;
- снижение ОЖСС;
- нормальная или увеличенная концентрация ферритина.

Может обнаруживаться: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, ускорение СОЭ, увеличение С-РП.

ДИАГНОСТИКА АХБ. – Диагноз ставится на основе наличия заболевания, вызывающего анемию, одновременно с исключением других причин анемии (дефицит железа, витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, гемолиз). **АХБ**, как правило, нормохромная, нормоцитная анемия со сниженной концентрацией железа в сыворотке, сниженной ОЖСС, нормальной или увеличенной концентрацией ферритина в сыворотке, продолжительностью не менее 1–2 месяцев⁶. При длительном течении болезни анемия трансформируется в гипохромную микроцитную.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. – Снижение концентрации железа при АХБ требует дифференциальной диагностики с ЖДА. Концентрация ферритина в сыворотке и ОЖСС позволяет проводить дифференциальную диагностику АХБ с ЖДА⁷.

Алгоритм дифференциальной диагностики – рисунок 1 (стр.27).

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ. –

Необходимость лечения АХБ:

1. Анемия может быть опасна сама по себе, требуя увеличения сердечного выброса для поддержания системной оксигенации.

2. Анемия ассоциируется с усугублением клинических проявлений, более быстрым прогрессированием, худшим прогнозом при различных состояниях (например, при сердечной недостаточности).

Принцип 1: Лечение основной болезни – лучший метод решения проблемы АХБ.

Принцип 2: Когда эффективное лечение основной болезни невозможно, необходима альтернативная стратегия.

Альтернативная стратегия включает:

- гемотрансфузии (могут использоваться как разовые меры, не превращаясь в средство постоянной терапии);
- эритропоэтин: *I режим:* 10 тыс. ед. 3 раза в неделю п/к;
II режим: 30–40 тыс. ед. 1 раз в неделю;
- внутривенные препараты железа.

До недавнего времени считалось, что препараты железа при лечении АХБ не показаны. В 2006 г. были опубликованы рекомендации экспертов Европы и США по применению препаратов железа при АХБ:⁸

- эффективность эритропоэтина увеличивается при совместном применении с внутривенными препаратами железа, которое может ускорить или усилить ответ на эритропоэтин;
- использование препаратов железа в/в может снизить дозу эритропоэтина необходимую для достижения эффекта;
- в некоторых случаях внутривенное введение препаратов железа без эритропоэтина может обеспечить существенное улучшение;
- *не должны применяться при активном сепсисе.*

Внутримышечные и оральные препараты железа не должны применяться при АХБ из-за побочных эффектов и низкой эффективности.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ (через 4 недели):

1. *если прирост Hb < 10 г/л* – повторная оценка статуса железа,
2. *при достижении Hb – 120 г/л* – поддерживающая доза,
3. *если нет ответа через 8 недель терапии при отсутствии дефицита железа* – рефрактерность к эритропоэтину.

1.2.2. АНЕМИЯ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

ПРИЧИНЫ. – Анемия связана с инфильтрацией костного мозга опухолью, фиброзом или гранулёмой (милиарный туберкулёз, саркоидоз). Наиболее частой причиной являются метастазы карциномы в костный мозг. Кроме того, причинами могут выступать гематологические заболевания (лейкозы), метаболические болезни (болезнь Гоше, другие заболевания накопления липидов).

КЛИНИКА АНЕМИИ ПРИ КОСТНОМЗГОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ

I. Анемический синдром (см. подробнее стр. 9),

II. Симптомы инфильтративной болезни:

- оссалгии;
- патологические переломы костей;
- проявление гиперкальциемии (тошнота, мышечная слабость, ступор).

Характеристика анемии:

- анемия лёгкая или умеренная,
- могут выявляться эритроциты каплевидной формы,
- могут обнаруживаться незрелые лейкоциты, эритрокарициты (нормобласты) и мегакарициты, так называемая “лейкоэритробластическая картина крови”,
- количество лейкоцитов и тромбоцитов может быть как низким, так и высоким.

**ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ
ПРИ КОСТНОМЗГОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ**

– **Биопсия костного мозга** (трепанобиоптат) – наиболее информативная диагностическая процедура, выявляет опухолевые клетки,

фиброз или гранулёму. При подозрении на костномозговую инфильтрацию в некоторых случаях может потребоваться несколько биопсий.

– **Пункция костного мозга** во многих случаях помогает выявить опухолевые клетки. Но процедура может быть технически невыполнима при выраженном фиброзе (невозможно проколоть грудину либо получить аспират – “сухой” пунктат).

ЛЕЧЕНИЕ. – Необходимо лечение основной болезни. В некоторых случаях эффективна **терапия эритропоэтином** (10 тыс. ед. 3 раза в неделю или 40 тыс. ед. в неделю п/к).

ПРОГНОЗ. – При метастазах опухоли в костный мозг – плохой. При гематологических опухолях в случае ответа на терапию возможно полное восстановление гемопоэза.

1.3. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ КОСТНО-МОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1.3.1. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ характеризуется панцитопенией в периферической крови и аплазией костного мозга.

Частота развития апластической анемии: 1–2 случая на 1 млн. жителей в год.

В основе патогенеза – аутоиммунная агрессия по отношению к гемопоэзу.

ФОРМЫ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ: *врожденная* (анемия Фанкони и др.); *приобретенная* (связанная с радиацией, химическими веществами (бензол), лекарствами, вирусными инфекциями; чаще – идиопатическая).

КЛИНИКА АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

I. Анемический синдром (см. подробнее стр. 9).

II. Геморрагический синдром (обусловлен тромбоцитопенией):

- геморрагии на коже, слизистых, на глазном дне, в склеры;
- носовые, дёсенные, маточные, реже желудочно–кишечные

кровотечения, гематурия.

III. Инфекционные осложнения (обусловлены нейтропенией):

некротическая ангина, пневмония, сепсис и др.

Лабораторные симптомы апластической анемии:

- анемия чаще нормохромная;
- ретикулоцитопения;
- лейкопения, обусловленная гранулоцитопенией;
- тромбоцитопения;
- в пунктате грудины клеточность резко снижена, хотя может быть и нормальной при попадании в так называемый “горячий карман”;
- в трепанобиоптате костного мозга – диффузное заполнение костномозговых полостей жировыми клетками.

ДИАГНОСТИКА АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ. – **Диагноз** устанавливается только на основании обнаружения аплазии в трепанате костного мозга.

Критерии диагноза:

1. Hb < 100 г/л;
2. лейкоциты < $3,5 \times 10^9$ /л, гранулоциты < $1,5 \times 10^9$ /л;
3. тромбоциты < 50×10^9 /л.

Диагноз считается достоверным при наличии двух из трёх параметров в сочетании с гипоплазией костного мозга в трепанате.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ИММУННЫЕ ЦИТОПЕНИИ. – *Основа диагноза:* нормальная или повышенная клеточность в трепанате.

АПЛАСТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА и Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА. – *Основа диагноза:* определение в гистологических препаратах опухолевых клеток.

РЕФРАКТЕРНАЯ ЦИТОПЕНИЯ и ВАРИАНТ МДС. – *Основа диагноза:* гипоплазия костного мозга, признаки трёхростковой дисплазии и цитогенетические нарушения.

ПНГ. – При ПНГ может быть панцитопения и гипоплазия костного мозга. *Основа диагноза:* внутрисосудистый гемолиз, положительная сахарозная проба и проба Хема, а также данные о снижении или отсутствии экспрессии CD55 и CD59 на эритроцитах, полученные при иммунофенотипировании.

ЛЕЧЕНИЕ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

1. **Трансплантация костного мозга** (проводится больным моложе 45 лет при наличии HLA-совместимого родственного донора).

2. **Иммуносупрессивная терапия** (антилимфоцитарный глобулин (АЛГ: 15–20–40 мг/кг – 5 дней) в сочетании с циклоспорином А (5–10 мг/кг не менее года) и метипредом (в течение первого месяца терапии)); первый месяц лечение проводится в условиях стерильной палаты.

3. **Спленэктомия** (при неэффективности АЛГ).

Симптоматическая терапия:

- *гемотрансфузии;*
- *тромбомасса;*
- *лечение инфекционных осложнений;*
- *гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ. – При ТКМ пятилетняя выживаемость составляет 72% , при иммуносупрессивной терапии – около 50%⁹.

1.3.2. ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ КОСТНОГО МОЗГА

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ¹⁰ (ПККА) – группа болезней, характеризующаяся редукцией или отсутствием эритроидных предшественников в костном мозге.

Формы ПККА: *врождённая* (болезнь *Diamond–Blackfan*) и *приобретённая* (*острая*, вызываемая парвовирусом В19, и *хроническая*). *Хроническая ПККА* может быть *первичной* или *вторичной*. **Вторичная ПККА** возникает при тимоме, опухолях, гемобластозах, коллагенозах и др.

КЛИНИКА ПККА. – Характеристика анемии:

- нормохромная;
- Hb < 50 г/л;
- ретикулоцитопения;
- в костном мозге редукция или отсутствие красного ростка.

ДИАГНОСТИКА ПККА. – Диагноз устанавливается на основании *анемии* и *изолированной редукции красного ростка в пунктате костного мозга*.

ЛЕЧЕНИЕ ПККА. – При наличии тимомы – оперативное удаление. Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, циклоспорин, циклофосфан, спленэктомия), плазмаферез, гемотрансфузии.

ПРОГНОЗ. – При первичных хронических формах отмечаются длительные полные ремиссии. При парвовирусе В19 – спонтанное восстановление.

2. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ характеризуются сокращённой продолжительностью жизни эритроцитов при нормальной или повышенной их продукции костным мозгом. Характеристика некоторых типов ГА дана в таблице 20.

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ:

I. Наследственные (врождённые) ГА:

1. мембранные дефекты:

1.1. *наследственный* *сфероцитоз,*

Таблица 20

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Тип анемии	Этиология	Ассоциированные заболевания	Диагноз	Лечение
Приобретённые ГА				
Иммунные	Антитела к поверхностному антигену эритроцитов	Идиопатическая, Опухоли, Аутоиммунные болезни, Инфекции, Трансфузии, Лекарства	Положительная прямая проба Кумбса	Отмена лекарств, Глюкокортикостероиды, Спленэктомия, Плазмаферез
Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)	Механическое разрушение эритроцитов в циркуляции	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, Гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром ¹ , Преэклампсия	Шистоциты	Лечение основного заболевания (см. разд. "ТМА" ² , стр.66)
Анемия, ассоциированная с инфекцией	Малярия Бабезиоз <i>Clostridium Perfringens</i>		Обнаружение паразита в толстой капле крови или мазке крови, Посев крови	Антибиотикотерапия
ПНГ	Появление патологического клона эритроцитов вследствие соматической мутации		Положительная сахарозная проба и проба Хема, отсутствие CD55, CD59 на эритроцитах	Гемотрансфузии, Оральные антикоагулянты, Препараты железа
Врождённые ГА				
Мембранопатии	Сфероцитоз Овалоцитоз Стоматоцитоз Акантоцитоз		Сфероциты и Отрицательная проба Кумбса Овалоциты Стоматоциты Семейный анамнез	Спленэктомия при выраженном, тяжёлом гемолизе
Энзимопатии	Дефицит Г6ФД Дефицит пируваткиназы	Инфекции, Лекарства Конские бобы	Снижение активности Г6ФД	Отмена лекарств, Лечение инфекции
Гемоглобинопатии	Талассемии Серповидноклеточная анемия		Электрофорез гемоглобина, Молекулярная диагностика	Гемотрансфузии

¹ ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови

² ТМА - тромботическая микроангиопатия

- 1.2. *наследственный эллиптоцитоз*,
- 1.3. *наследственный стоматоцитоз*,
- 1.4. *наследственный акантоцитоз*,
2. **метаболические дефекты (ферментопатии), основные виды:**
 - 2.1. *дефицит пируваткиназы*,
 - 2.2. *дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД)* – 90% ферментопатий,
3. **дефекты гемоглобина (гемоглобинопатии):**
 - 3.1. *талассемии*,
 - 3.2. *серповидно-клеточная анемия*,
 - 3.3. *нестабильные гемоглобины*.

II. Приобретённые ГА:

1. **иммунные приобретённые ГА:**
 - 1.1. *аутоиммунные (АИГА):*
 - с тепловыми неполными антителами,
 - с тепловыми гемолизинами,
 - с холодowymi агглютининами,
 - пароксизмальная холодовая гемоглобинурия;
 - 1.2. *изоиммунные (аллоиммунные):*
 - гемолитические трансфузионные реакции,
 - гемолитическая болезнь новорожденных.
2. **неиммунные приобретённые ГА:**
 - 2.1. *синдром фрагментированных эритроцитов* (табл. 21),
 - 2.2. *ПНГ*,
 - 2.3. *анемия, ассоциированная с инфекцией* (малярия, бабезиоз, сепсис, вызванный клостридией),
 - 2.4. *токсическая анемия* (мышьяк, медь, свинец, хлораты, яды змей и пауков и др.),
 - 2.5. *болезнь Вильсона* (ГА может быть первым проявлением болезни, встречается у 15% больных¹¹),
 - 2.6. *шпороклеточная анемия при болезнях печени*,
 - 2.7. *гипофосфатемия*,
 - 2.8. *анемия, индуцированная физическими агентами* (термический ожог, радиация),
 - 2.9. *гиперспленизм*.

Гемолиз может быть **внутриклеточным (экстраваскулярным), внутрисосудистым.**

Для гемолиза характерны:

- повышение непрямого билирубина,
- повышение уробилина в моче и стеркобилиногена в кале,
- снижение гаптоглобина в сыворотке,
- увеличение количества ретикулоцитов,
- нормобласты в крови,
- эритроидная гиперплазия в костном мозге.

Для внутрисосудистого гемолиза специфичны:

- свободный гемоглобин в крови,
- метгемоглобинемия,
- гемоглобинурия,
- гемосидеринурия.

Внутрисосудистый гемолиз развивается при трансфузии несовместимой крови по антигенам АВ0 и Rh, гемолизиновой АИГА, ПНГ, гемолитическом кризе при дефиците Г6ФД, холодовой гемоглобинурии.

Смешанный гемолиз возникает при микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА): начинается в сосудах, происходит фрагментация эритроцитов, затем фрагменты (шистоциты) захватываются макрофагами, протекает как внутриклеточный.

2.2. КЛИНИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Клиника ГА зависит от выраженности гемолиза: от острых, угрожающих жизни (АИГА, криз при Г6ФД) до компенсированных состояний, которые могут проявляться только гипербилирубинемией и увеличением селезёнки при нормальном гемоглобине (сфероцитоз, гетерозиготная β -талассемия).

I. Анемический синдром (см. подробнее стр. 9);

II. Синдром гемолиза:

- повышение непрямого билирубина (тёмная моча (цвета пива), иктеричность склер, слизистых, иногда кожи),
- увеличение уробилина в моче и стеркобилина в кале,
- увеличение селезёнки (в большинстве случаев внутриклеточного гемолиза),
- ретикулоцитоз,
- повышение уровня лактата дегидрогеназы (ЛДГ) – характерный, но не специфический признак,
- снижение гаптоглобина,
- увеличенное количество эритроидных клеток в костном мозге,
- свободный гемоглобин в крови (при внутрисосудистом гемолизе),
- появление мочи чёрного или коричневого цвета из-за гемоглобина в моче (при внутрисосудистом гемолизе),
- гемосидерин в моче (при внутрисосудистом гемолизе).

Отдельные формы ГА могут иметь специфические клинические проявления. *Образование билирубиновых камней в желчном пузыре* часто происходит при наследственном сфероцитозе. *Язвы на ногах* могут возникать при серповидно–клеточной анемии. *Тромбозы мезентериальных сосудов* могут наблюдаться при ПНГ. *Повышение температуры* характерно для аутоиммунной гемолитической анемии.

2.3. ДИАГНОСТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Этапы диагностики при наличии гемолиза (анемия с ретикулоцитозом, гипербилирубинемия (за счёт непрямого)).

ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:

необходимо тщательное исследование мазка крови, в первую очередь - **оценка морфологии эритроцитов!**

! Во всех случаях впервые выявленного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении МАГА, следует проводить подсчёт шистоцитов (фрагментированных эритроцитов).

При обнаружении шистоцитов при просмотре мазка необходим их подсчёт и оперативное информирование врача о выявлении шистоцитоза.

Результаты исследования:

- **шистоциты**, форма: полудиск с двумя – тремя острыми выступами (шлемообразный), треугольник, маленький неправильной формы фрагмент¹² (см. подробнее разд. "Шистоцитоз" стр.65),
- **сфероциты** (АИГА и наследственный сфероцитоз),
- **эллиптоциты** – *основание диагноза наследственный эллиптоцитоз* (при исследовании крови у родственников могут быть выявлены аналогичные изменения),
- **стоматоциты** – *основание диагноза наследственный стоматоцитоз* (при исследовании крови у родственников могут быть выявлены аналогичные изменения),
- **акантоциты** (врождённый и приобретённый акантоцитоз).

ВТОРОЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:

проба Кумбса

1. положительная прямая реакция – *основание диагноза АИГА*, при *АИГА с холодowymi агглютинами* в пробирке наблюдается аутоагглютинация эритроцитов, которая исчезает при нагревании до 37°.

2. наличие сфероцитов и отрицательная проба Кумбса – *основание диагноза наследственный сфероцитоз*.

ТРЕТИЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:

1. *при наличии лихорадки* (особенно после пребывания в южных странах) необходимо **исключить инфекции**, вызывающие гемолиз:

– для исключения малярии – исследование толстой капли крови и мазка крови,

– для исключения инфекции *Clostridium Perfringens* – посева крови.

2. **при наличии внутрисосудистого гемолиза и/ или панцитопении** необходимо **исключить ПНГ**:

- сахарозная проба и проба Хема,
- иммунофенотипирование эритроцитов CD55, CD59.

3. **при подозрении на отравление** – исследование крови на содержание гемолитических ядов.

4. **для исключения болезни Вильсона** – исследование содержания меди в сыворотке, моче, ткани печени; церрулоплазмина в сыворотке; наличие колец Кайзера-Флейшера на роговице при осмотре с помощью щелевой лампы.

ЧЕТВЁРТЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:

1. при гемолитических кризах протекающих с внутрисосудистым гемолизом после исключения иммунных форм ГА и ПНГ необходимо **исключить дефицит Г6ФД**,

2. электрофорез гемоглобина помогает диагностировать **гемоглобинопатии** (талассемии, серповидно-клеточные анемии),

3. **исключение других ферментопатий.**

ЛЕЧЕНИЕ (см. табл. 21). Для проведения лечения необходимо направить пациента к гематологу.

ПРОГНОЗ зависит от нозологической формы.

2.4. ШИСТОЦИТОЗ

Повышенное количество шистоцитов может быть при различной патологии¹³ (табл. 21).

Таблица 21

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ШИСТОЦИТОЗОМ

Вид патологии	Нозологическая форма
Механическая гемолитическая анемия	<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы:</i> – изменённые/протезированные клапаны сердца аортальный стеноз – артерио-венозная фистула

Вид патологии	Нозологическая форма
Сосудистые аномалии	– гемангиомы – гемангиосаркомы – плексиформные сосуды в лёгких при лёгочной гипертензии и в печени при циррозах
Внутренние аномалии эритроцитов, определяющие их склонность к фрагментации	– наследственный пиропойкилоцитоз – гемоглобинопатия Н – врождённая дизэритропоэтическая анемия – мегалобластная анемия
Маршевая Гемоглобинурия	
Тромботические микроангиопатии	– ТТП – ГУС – ДВС–синдром – злокачественная артериальная гипертензия – катастрофический антифосфолипидный синдром <i>Возникающие во время беременности:</i> – преэклампсия – HELLP–синдром – острая жировая дистрофия печени – послеродовой ГУС

Вследствие разрушения эритроцитов при прохождении через изменённые артериолы и капилляры развивается **микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)**. Сочетание МАГА с тромбоцитопенией называется тромботической МАГА или **тромботической микроангиопатией³ (ТМА)**.

2.5. ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ (ТМА) (Микроангиопатическая Гемолитическая Анемия + Тромбоцитопения)

Характеристика клинического синдрома ТМА:

1. *тромбоцитопения;*
2. *микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА);*
3. *микровазкулярный тромбоз концевых артериол и капилляров;*
4. *множественная дисфункция органов.*

³ Термины “тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия” или “тромботическая микроангиопатия” ввёл *W. Symmers* (1952 год).

К ТМА в первую очередь относят **тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП)** и **гемолитико-уремический синдром (ГУС)**.

ГЕМОЛИТИКО–УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. – Синдром впервые выявлен⁴ у детей с продромой в виде кровавой диареи, с тромбоцитопенией, МАГА и острой почечной недостаточностью (ОПН). Установлена связь синдрома с *Escherichia coli* 0157:H7⁵. Значительно реже заболевание диагностируется у взрослых пациентов. ГУС может развиваться вслед за диареей (Д⁺), но встречается и атипичная (“бездиарейная” (Д⁻)/ идиопатическая/ спорадическая/ первичная) форма с более плохим прогнозом. **ГУС характеризуется** сочетанием ТМА с ОПН. Болезнь иногда проявляется полиорганной патологией, включая неврологические осложнения, поражение печени и сердца. Клинические симптомы ГУС, особенно при поражении нервной системы, мало отличаются от ТТП, их дифференциация сложна. Некоторые специалисты рассматривают ТТП и ГУС как одно заболевание – ТТП–ГУС¹⁴ (вероятная частота ТТП–ГУС: в США – 6,5 в год/млн. жителей, в Великобритании – 2,2¹⁵).

2.6. ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (болезнь Мошковица)⁶

Тяжесть острого заболевания, его молниеносное развитие, крайне агрессивное течение, при отсутствии правильного лечения быстро приводящее к гибели (показатель летальности без адекватного оперативно назначенного лечения приближается к 100%¹⁶, при современной терапии излечивается 70-91% больных¹⁷) **требует от врача принятия срочных мер по диагностике и незамедлительному лечению уже в первые дни болезни!** В связи с этим мы подробно рассмотрим особенности болезни Мошковица¹⁸.

⁴ ГУС впервые описан *C.E. von Gasser* с соавторами (Швейцария, 1955 г.).

⁵ Ассоциированность ГУС с инфекцией была описана *M.A. Karmali* с коллегами (1983 г.)

⁶ Впервые болезнь Мошковица описал в 1924 г. *E. Moschowitz* (США), термин “тромботическая тромбоцитопеническая пурпура” ввели *K. Singer, F.P. Bornstein* и *A. Wiles*⁶ (1947 г.).

В основе заболевания образование тромбоцитарных тромбов концевых артериол и капилляров приводящее к дисфункции внутренних органов. Разрушение эритроцитов обусловлено сужением просвета сосудов. Болезнь развивается в основном у молодых людей (медиана возраста – 35 лет), чаще возникает у женщин¹⁹.

Частота идиопатической ТТП, по данным Регистра ТТП–ГУС штата Оклахома (США), составляет 4,46 в год/млн. жителей²⁰. Регистр ТТП/ГУС Японии даёт возможность выявить соотношение форм и видов приобретённой ТТП (213 человек)²¹ – таблица 22.

Таблица 22

ФОРМЫ И ВИДЫ ПРИОБРЕТЁННОЙ ТТП (регистр Японии)

Форма/Вид ТТП	Доля, %
Идиопатическая ТТП	50,70
Вторичная ТТП, в том числе:	49,30
– связанная с беременностью	4,25
– при аутоиммунных заболеваниях	20,19
– индуцированная лекарствами	3,76
– после ТКМ	8,92
– при злокачественных опухолях	4,55
– другие виды ТТП	2,35

КЛИНИКА ТТП. – Специфические клинические симптомы у пациентов с болезнью Мошковица отсутствуют. Быстро прогрессирующее заболевание возникает внезапно на фоне полного здоровья. Часто появляющаяся продрома, напоминает вирусную, простудоподобную болезнь.

При ТТП у значительной части пациентов (35%) развивается абдоминальный синдром (сильные боли в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией²².

Для ТТП характерна **классическая пентада** (частота: 34–77%²³):

1. **тромбоцитопения** (часто тяжелая);
2. **микроангиопатическая гемолитическая анемия** (МАГА);
3. **неврологические нарушения**;
4. **поражение почек**;
5. **лихорадка**²⁴.

Подробная характеристика элементов классической пентады ТТП дана в таблице 23.

Таблица 23

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛАССИЧЕСКОЙ ПЕНТАДЫ ТТП

Элемент пентады	Характеристика
Тромбоцитопения (часто тяжелая)	количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ – у большинства пациентов (ср. – $18 \times 10^9/\text{л}$);
	геморрагический синдром (геморрагии на коже (петехии), носовые, дёсенные и, реже – желудочно–кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, обильное кровохаркание)
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	снижение гемоглобина (40–80 г/л);
	ретикулоцитоз;
	шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови ($> 1\%$ от общего количества эритроцитов) ²⁵ ; в среднем количество шистоцитов при ТТП – 8,35% от общего количества эритроцитов (1–18,4%), норма: 0,05–0,08% (0–0,27%) ²⁶ ; в течение первых двух дней при ТТП увеличения количества шистоцитов может не быть ²⁷ .
	гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции);
	отрицательный прямой антиглобулиновый тест (отрицательная проба Кумбса);
	повышение уровня ЛДГ (отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей)
Неврологические нарушения	нарушение сознания вплоть до комы – часто
	головная боль, судороги
	фокальные нарушения (гемиплегия, нарушение зрения, афазия, парезы) – менее характерны
Поражение почек	микрогематурия – наиболее характерна
	протеинурия – наиболее характерна
	цилиндрурия
	повышение креатинина – около половины больных
	ОПН – менее характерна
	нефротический синдром – очень редко
Лихорадка	чаще неправильной формы, нехарактерна очень высокая температура с потрясающими ознобами

ДИАГНОСТИКА ТТП.

Диагностическая диада²⁸:

1. *тромбоцитопения;*
2. *микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия.*

Сочетание этих признаков при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания, считается достаточным основанием для диагноза ТТП и немедленного начала терапии. В некоторых случаях дифференциальная диагностика продолжается на фоне начатой терапии (сепсис, диффузные болезни соединительной ткани, злокачественная артериальная гипертензия, катастрофический антифосфолипидный синдром).

ЛЕЧЕНИЕ ТТП. – Алгоритм лечения приобретённой ТТП (рис. 3), в основе – схема терапии, разработанная *J.N. George*²⁹, учтены рекомендации *British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology*³⁰. Элементы, включённые в отдельные режимы терапии ТТП, выделены пунктиром.

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ТТП

- Начать лечение желательно в течение первых суток болезни;
- Терапия должна включать плазмозамену (ПЗ):

40–60 мл/кг массы в сутки

*Необходимый объём плазмы при весе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки*³¹.

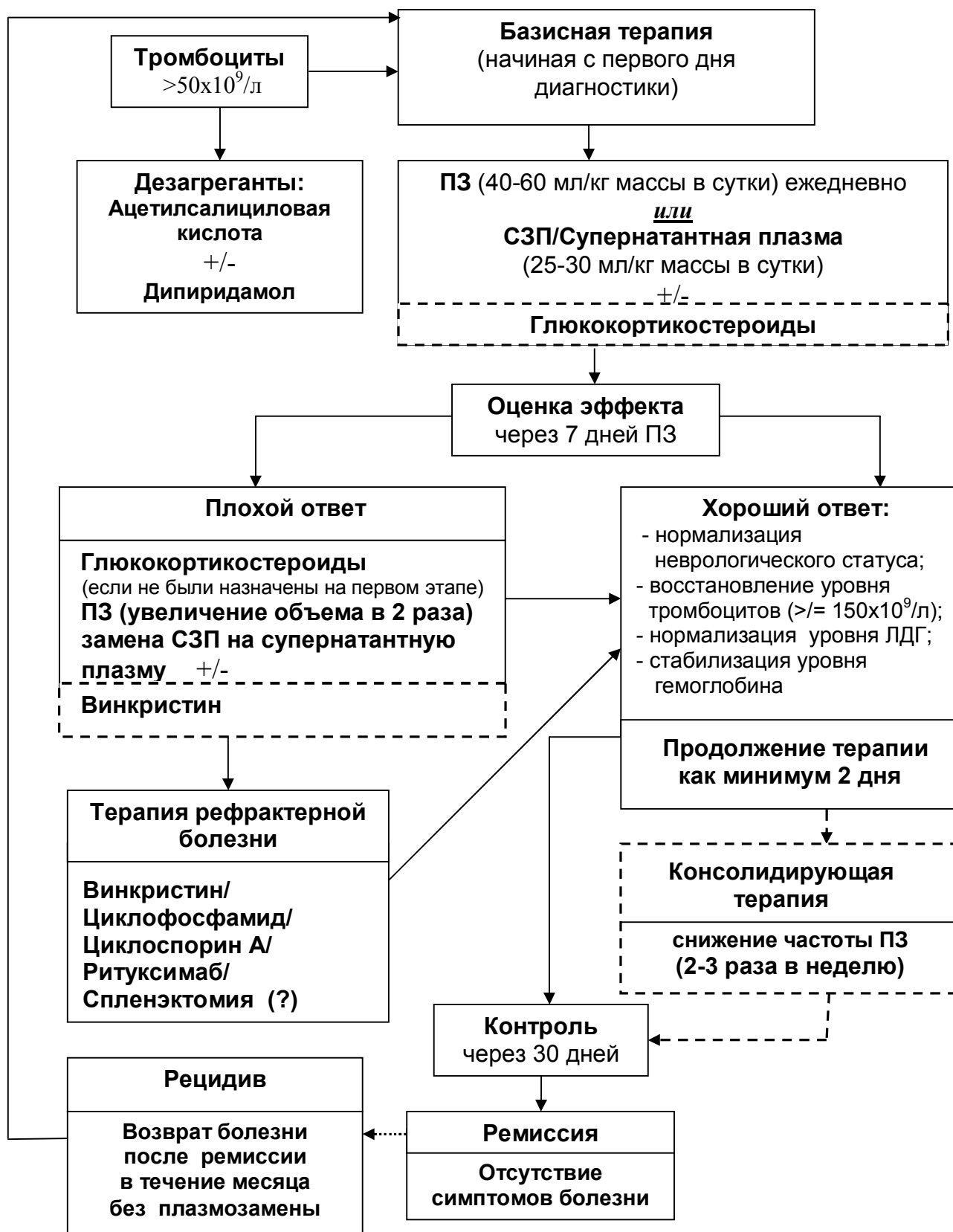
или (в случае невозможности немедленной ПЗ)

- Следует проводить инфузии больших доз свежезамороженной плазмы (СЗП) (или криосупернатантной): **25–30 мл/кг массы в сутки**

*По эффективности данная терапия в большинстве случаев сопоставима с ПЗ, однако, около 30% больных нуждаются в переводе на ПЗ из-за перегрузки жидкостью*³².

Несмотря на то, что **не доказана необходимость применения глюкокортикостероидов и дезагрегантов при лечении ТТП**, многие режимы терапии рекомендуют использовать их наряду с ПЗ, включая тем самым в базисную терапию.

Рисунок 3. АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ПРИОБРЕТЁННОЙ ТТП



Глюкокортикостероиды. – Некоторые режимы в дополнение к ПЗ с первого дня лечения ТТП предусматривают назначение глюкокортикостероидов (преднизолон (1 мг/кг массы)/ метилпреднизолон (2 мг/кг массы в/в) или пульс-терапия (по 1 г в/в – 3 дня))³³. Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены.

Антитромбоцитарные агенты (дезагреганты): низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг/сутки) назначаются, если количество тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$ ³⁴, часто – в сочетании с дипиридамом (400 мг в сутки)³⁵.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ. – **Трансфузии эритроцитов:** назначаются по клиническим показаниям. **Трансфузии тромбоцитов: обычно противопоказаны!** Могут вызвать резкое ухудшение и гибель пациента. Проводятся лишь при угрожающих жизни кровотечениях.

Фолиевая кислота: по мнению ряда исследователей, препарат целесообразно назначать всем пациентам³⁶. **Гемодиализ:** больные с почечной недостаточностью могут нуждаться в этой процедуре.

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ. – Эффективность базисной терапии оценивают через 7 дней лечения. Наиболее важный параметр оценки результата терапии – количество тромбоцитов.

Ответ на терапию:

- устранение неврологических симптомов,
- нормализация количества тромбоцитов ($\geq 150 \times 10^9/\text{л}$),
- восстановление уровня ЛДГ,
- стабилизация уровня гемоглобина.

Считается целесообразным осуществлять ПЗ:

- ежедневно до получения ответа на терапию,
- затем – ещё в течение как минимум двух дней³⁷.

Нет клинических параметров, определяющих оптимальную продолжительность терапии. После отмены ПЗ типично крайне быстрое обострение, проявляющееся падением тромбоцитов и требующее возобновления ежедневной плазмозаменной терапии (**частота возврата болезни** – 29–82%). Возможность отказа от ПЗ у каждого конкретного пациента определяется опытным путём³⁸.

КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ. – С целью предотвращения ухудшения состояния больного в некоторых клиниках после получения ответа проводится консолидирующая терапия – снижение частоты ПЗ до 2–3 раз в неделю³⁹. Консолидация выполняется в течение 2–4 недель.

ОБОСТРЕНИЕ: нарастание тромбоцитопении, возникновение других симптомов болезни после получения ответа на терапию на фоне проведения ПЗ; возвращение тромбоцитопении после отмены ПЗ в течение месяца. Обострение требует интенсификации лечения.

РЕФРАКТЕРНОСТЬ К БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ (плохой ответ)⁴⁰ после 7 дней лечения: персистирующая тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9/\text{л}$) или повышенный уровень ЛДГ⁴¹.

ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ БОЛЕЗНИ. – Нет единой тактики лечения рефрактерных больных: при отсутствии эффекта от ПЗ целесообразно применение криосупернатантной плазмы; при угрожающем жизни состоянии необходимо увеличить объём заменяемой плазмы в два раза⁴²; если до этого этапа лечения терапия не включала **глюкокортикостероиды**, после фиксации рефрактерности они назначаются⁴³; в разных протоколах к ПЗ и глюкокортикостероидам добавляются различные препараты.

Винкристин: при лечении рефрактерной к плазмозаменной терапии болезни используют винкристин: *режим I:* 4 введения по 1 мг через 3 дня (1-ый, 4-ый, 7-ой, 10-ый дни)⁴⁴; *режим II:* 0,02 мг/кг (1-ый, 5-ый, 9-ый, 13-ый дни); *режим III:* 2 мг – 1 раз в неделю⁴⁵; *режим*

IV: первый курс: 1-ый день – 2 мг, 4-ый и 7-ой дни – по 1 мг, через неделю проводят второй курс⁴⁶. Ответ отмечается после первой недели терапии, иногда – уже через два дня после первой инъекции винкристина.

Циклофосфамид⁴⁷: ежедневное введение циклофосфамида (1,5 мг/кг массы) или пульс терапия (1 г/м²) дают эффект при тяжёлом течении, рефрактерном к ПЗ.

Циклоспорин А⁴⁸: несмотря на увеличение риска возникновения посттрансплантационных ТМА при лечении циклоспорином, имеются сведения о его результативности при тяжёлой рефрактерности: *режим I*: 5 мг/кг массы; *режим II*: 150 мг в сутки. Клинический и гематологический ответ отмечается через 7–14 дней после начала приёма препарата, оптимальная продолжительность терапии не определена.

Ритуксимаб⁴⁹: данные об успешном лечении ритуксимабом (1 раз в неделю – 375 мг/м² в/в (2–8 введений)) получены при тяжёлой рефрактерной/рецидивирующей ТТП в малых группах больных.

РЕМИССИЯ: устранение симптомов и прекращение проведения ПЗ в течение 30 дней⁵⁰.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА ТТП. – Большинство рецидивов фиксируется в течение года, но описаны случаи возврата болезни и через 10 лет после первого эпизода заболевания⁵¹. **Частота рецидива** у пациентов, достигших ремиссии, – 11%–36%⁵². Лечение рецидива аналогично начальной терапии и в большинстве случаев успешно благодаря ускоренному процессу диагностики и оперативному решению вопроса о проведении ПЗ. К сожалению, у некоторых пациентов отмечается многократное рецидивирование.

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВА ТТП. – С целью снижения риска рецидива применяется **спленэктомия**, роль которой в лечении ТТП до сих пор дискутируется. При втором и последующих рецидивах наряду с ПЗ используются: **циклофосфамид** (1,5 мг/кг массы – 6–

12 месяцев) с постепенной отменой в течение 6 месяцев⁵³; **азатиоприн** (1,5 мг/кг массы – 6–12 месяцев)⁵⁴, **ритуксимаб**⁵⁵.

ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТТП. – Инфузии плазмы каждые 2–3 недели без ПЗ должны предотвращать возникновение рецидива⁵⁶.

Динамика симптомов в процессе лечения. – *C.E. Thompson* с соавторами⁵⁷ приводит данные о времени, затрачиваемом на устранение симптомов заболевания (35 пациентов с ТТП, 41 эпизод болезни):

- **неврологическая симптоматика:**
 - период улучшения: медиана времени – 2 дня (1–7 дней),
 - период восстановления: медиана времени – 3 дня;
- **снижение уровня ЛДГ:**
 - период снижения на 50%: медиана времени – 3 дня (1–20 дней);
 - период нормализации: медиана времени – 5 дней (2–22 дня);
- **рост количества тромбоцитов:**
 - период увеличения количества тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$: медиана времени – 7 дней (3–28 дней),
 - период увеличения количества тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$: медиана времени – 10 дней (3–32 дня);
- **восстановление функции почек:**
 - период существенного снижения уровня креатинина: медиана времени – 5 дней (2–25 дней),
 - период возврата уровня креатинина к базовому/ нормальному уровню: медиана времени – 15 дней (8–36 дней).

Для устранения симптомов болезни требуется от 3 до 36 ПЗ (ср. – 15,8)⁵⁸.

Наблюдается **зависимость выживаемости от продолжительности периода с момента возникновения первых симптомов болезни до начала плазмазаменивающей терапии.**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМОЗАМЕННОЙ ТЕРАПИИ ТТП:

- **высокая эффективность плазмозамены:**
 - *ТТП, связанная с беременностью;*
 - *острая идиопатическая ТТП;*
 - *острая иммуноопосредованная лекарственная ТТП* (тиклопидин⁵⁹, клопидогрель⁶⁰, хинин-ассоциированная⁶¹);
- **средняя эффективность плазмозамены:**
 - *ТТП на фоне аутоиммунных заболеваний* (СКВ⁶², АФС⁶³, болезнь Шегрена⁶⁴, ревматоидный артрит, склеродермия⁶⁵, узелковый периартериит) – ПЗ используется как дополнение к интенсивной иммуносупрессивной терапии⁶⁶;
 - *ВИЧ-ассоциированная ТТП* – основной метод лечения – ПЗ, выживаемость больных ТТП на фоне СПИДа – 57%⁶⁷; рекомендуется подключение высокоактивной антиретровирусной терапии, при данном варианте лечения прогноз неясен⁶⁸;
 - **низкая эффективность плазмозамены:**
 - *ТТП после трансплантации костного мозга* – как правило, ПЗ неэффективна, проводится иммуноадсорбция с помощью колонок, содержащих высокоочищенный стафилококковый протеин А⁶⁹;
 - *ТТП при онкологических заболеваниях* – часто рефрактерна к плазмозаменной терапии, также используется метод экстракорпоральной иммуноадсорбции⁷⁰;
 - *дозозависимая лекарственная ТТП* (митомицин, циклоспорин, такролимус, циклофосфан)⁷¹ – ПЗ может быть неэффективна⁷², в некоторых случаях циклоспорин- и такролимус-ассоциированной ТТП отмена препарата достаточна для достижения ремиссии⁷³.

Возможные осложнения при проведении плазмозамены⁷⁴:

- осложнения, связанные с центральным венозным катетером (пневмоторакс/геморрагии – 4%; инфекции – 15%; тромбозы – 10%);
- аллергические реакции на введение плазмы (4%);
- осложнения, вызванные выполнением аппаратных аферезов (уменьшение объема циркулирующей крови, алкалоз);

- инфекции, связанные с трансфузией плазмы;
- последствия цитратной токсичности (парестезии, судороги или тетания при развитии гипокальцемии).

Врачам-лаборантам следует обращать особое внимание на мазки крови с повышенным количеством **ШИСТОЦИТОВ**. При обнаружении фрагментированных эритроцитов при просмотре мазка необходим их подсчёт.

! Условием постановки клинического диагноза ТТП (при отсутствии других выявленных причин)

является наличие как минимум двух симптомов:

- **тромбоцитопения;**
- **микроангиопатическая гемолитическая анемия.**

При возникновении подозрения на диагноз ТТП необходимо:

- немедленно начать терапию –
плазмозамена (40–60 мл/кг массы в сутки)
или, по крайней мере,
инфузия СЗП (до 30 мл/кг массы в сутки);
- срочно проконсультировать больного у гематолога.

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Commentary on Guideline 6: Assessing and optimizing iron stores// *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14, Suppl.5: 14–15.
- ² Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин) в лечении анемии (Практическое руководство)/ Под ред. К.Я. Гуревича. – С. –П., ИКФ “Фолиант”, 2001. – 59 с.
- ³ Guideline 8: Administration supplemental iron// *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14, Suppl.5: 17–18.
- ⁴ *Katodritou E., Christakis J.* Recent advances in the pathogenesis and management of anaemia of chronic disease// *Haema* 2006; 9(1): 45–55.
- ⁵ *Means R.T. Jr.* Recent developments in the anemia of chronic disease// *Current. Hematology Reports* 2003; 2: 116–121.
- ⁶ *Новик А.А., Богданов А.Н.* Анемии (от А до Я). Руководство для врачей. – СПб., Издательский дом “Нева”, 2004. – 320 с.
- ⁷ *Tefferi A.* Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis// *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1274–1280.
- ⁸ *Cavill I. et al.* Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations// *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22(4): 731–737.
- ⁹ *Михайлова Е.А.* Апластическая анемия/ Руководство по гематологии. Т.3/ Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
- ¹⁰ См. подробнее: *Пивник А.В.* Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга/ Руководство по гематологии. Т.3/ Под ред. А.И. Воробьева.
- ¹¹ *Воробьев А.И.* и др. Болезнь Вильсона и вторичные медные гемохроматозы в практике гематолога// *Тер. арх.* 2004; Т.76(7): 55–59.
- ¹² *Bull Br.S., Breton-Gorius J.* Morphology of the erythron/ *Williams Hematology*, 1995: 349–363; *Lesesve J.-F. et al.* Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation// *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34(4): 357–362.
- ¹³ *Bain B.* Interactive haematology image bank. CD. – Blackwell Science, 1999.
- ¹⁴ *George J.N.* Указ соч.// *Blood* 2000.
- ¹⁵ *Miller D.P. et al.* Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome// *Epidemiology* 2004; 15(2): 208–215.
- ¹⁶ *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome// *Blood* 2000; 96(4): 1223–1229.
- ¹⁷ *Rock G.A. et al.* Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group// *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(6): 393–397; *Bell W.R. et al.* Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients// *N.Engl.J.Med.* 1991; 325(6): 398–403.
- ¹⁸ *Филатов Л.Б., Спиринов А.В.* Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: особенности диагностики и лечения// *Тер. арх.* 2004; Т.76(8): 86–90.
- ¹⁹ *Nabhan Ch., Kwaan H.C.* Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura// *Hematol./ Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 17: 177–199.
- ²⁰ *Terrell D.R. et al.* Указ. соч.// *J. Thromb. Haemost.* 2005.
- ²¹ *Matsumoto M. et al.* Указ. соч.// *Blood* 2003.
- ²² *George J.N., El-Harake M.* Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms/ *Williams Hematology*, 1995: 1290–1315.
- ²³ *Thompson C.E. et al.* Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic// *Blood* 1992; 80(8): 1890–1895.
- ²⁴ Цит. по: *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome// *Blood* 2000; 96(4): 1223–1229.
- ²⁵ *Moake J.L.* Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura// *Hematology* 2004: 407–423.

- ²⁶ *Perelman S.* et al. Microangiopathic anaemia following thrombopenic purpura// *Arch. Fr. Pediatr.* 1993; 50(8): 689-691; *Kanamori H.* et al. Clinical significance of fragmented red cells after allogeneic bone marrow transplantation// *Int. J. Hematol.* 2003; 77(2): 180-184; *Burns E.R.* et al. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura// *Am. J. Hematol.* 2004; 75(1): 18-21.
- ²⁷ Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias// *Br. J. Haematol.* 2003; 120: 556-573; *Burns E.R.* et al. Указ. соч.// *Am. J. Hematol.* 2004.
- ²⁸ *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000.
- ²⁹ Там же.
- ³⁰ Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.
- ³¹ *Bellia M., Kontopoulou-Griva I.* Указ. соч.// *Haema* 2001.
- ³² *Coppo P.* et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome// *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(1): 27-38.
- ³³ Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.
- ³⁴ Там же; *Bellia M., Kontopoulou-Griva I.* Указ. соч.// *Haema* 2001; *Shumak K.H.* et al. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura// *Ann. Intern. Med.* 1995; 122(8): 569-572.
- ³⁵ *Shumak K.H.* et al. Указ. соч.// *Ann. Intern. Med.* 1995.
- ³⁶ Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.
- ³⁷ Там же.
- ³⁸ *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000.
- ³⁹ Там же.
- ⁴⁰ Там же.
- ⁴¹ Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.
- ⁴² *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000.
- ⁴³ Там же.
- ⁴⁴ *Bobbio-Pallavicini E.* et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP// *Eur. J. Haematol.* 1994; 52(4): 222-226. *Ferrara F.* et al. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura// *Ann. Hematol.* 1999; 78(11): 521-523; *Suvajdžić-Vuković N.* et al. The successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine: a case report// *Haema* 2005; 8(2): 300-303.
- ⁴⁵ *Bobbio-Pallavicini E.* et al. Указ. соч.// *Eur. J. Haematol.* 1994.
- ⁴⁶ *Ferrara F.* et al. Указ. соч.// *Ann. Hematol.* 1999.
- ⁴⁷ *Allan D.S.* et al. Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy// *Haematologica* 2001; 86(8): 844-850.
- ⁴⁸ Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.
- ⁴⁹ *Chemnitz J.* et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab// *Am. J. Hematol.* 2002; 71(2): 105-108; *Gutterman L.A.* et al. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura// *Blood Cells Mol. Dis.* 2002; 28(3): 385-391; *Tsai H.-M., Shulman K.* Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura// *Eur. J. Haematol.* 2003; 70(3): 183-185; *Ahmad A.* et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)// *Am. J. Hematol.* 2004; 77(2): 171-176; *Zheng X.* et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab// *Ann. Intern. Med.* 2003; 138(2): 105-108.
- ⁵⁰ *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000.
- ⁵¹ *George J.N.* Указ. соч.// *Hematology* 2002.
- ⁵² *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000; *Dervenoulas J.* et al. Указ. соч.// *Ann. Hematol.* 2000; *Tsai H.-M.* Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura// *J. Mol. Med.* 2002; 80(10): 639-647.
- ⁵³ *Allan D.S.* et al. Указ. соч.// *Haematologica* 2001.
- ⁵⁴ Там же.

-
- ⁵⁵ *Ahmad A.* et al. Rituximab for treatment of refractory/ relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)// *Am. J. Hematol.* 2004; 77(2): 171–176; *Fakhouri F.* et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13 deficient–thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases// *Blood* 2005; 106(6): 1932–1937; *Fachouri F.* et al. A new treatment for TTP?// *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 577–579.
- ⁵⁶ *Furlan M., Lämmle B.* Указ. соч.// *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000.
- ⁵⁷ *Thompson C.E.* et al. Указ. соч.// *Blood* 1992.
- ⁵⁸ Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- ⁵⁹ *Bennett Ch.L.* et al. Thrombotic Thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting coronary artery stents and stroke prevention// *Arch. Intern. Med.* 1999; 159(21): 2524–2528.
- ⁶⁰ *Zakarija A.* et al. Clopidogrel–associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration// *Stroke* 2004; 35: 533–537. *Manor S.M.* et al. Clopidogrel–induced thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting// *Pharmacotherapy* 2004; 24(5): 664–667.
- ⁶¹ *Kojouri K.* et al. Quinine–associated thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long–term outcomes// *Ann. Intern. Med.* 2001; 135(12): 1047–1051.
- ⁶² *Perez-Sanchez I., Anguita J., Pintado T.* Use of cyclophosphamide in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases// *Ann. Hematol.* 1999; 78(6): 285–287; *Güngör T.* et al. Acquired deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease patient suffering from acute systemic lupus erythematosus// *Rheumatol.* 2001; 40(8): 940–942; *Yu T.-T.* et al. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a lupus nephritis patient// *Hong Kong J. Nephrol.* 2002; 4(1): 51–53.
- ⁶³ *Amoura Z.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS–13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome// *Arthritis Rheum.* 2004; 50(10): 3260–3264.
- ⁶⁴ *Schattner A.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjögren’s syndrome// *Clin. Rheumatol.* 2002; 21(1): 57–59.
- ⁶⁵ *Nabhan Ch., Kwaan H.C.* Указ. соч.// *Hematol./ Oncol. Clin. N. Am.* 2003.
- ⁶⁶ *George J.N.* Указ. соч.// *Hematology* 2002.
- ⁶⁷ *Ahmed S.* et al. Указ. соч.// *Postgrad. Med. J.* 2002.
- ⁶⁸ Там же; *Gervasoni C.* et al. Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy// *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(12): 1534–1540.
- ⁶⁹ Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- ⁷⁰ Там же.
- ⁷¹ *George J.N.* Указ. соч.// *Hematology* 2002.
- ⁷² Там же.
- ⁷³ Там же.
- ⁷⁴ *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000; *Nabhan Ch., Kwaan H.C.* Указ. соч.// *Hematol./ Oncol. Clin. N. Am.* 2003.