



П.А. Воробьев

**АНЕМИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ**
в клинической практике

Издательство «Ньюдиамед»
Москва – 2001

П.А. Воробьев

**АНЕМИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ
В КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ**

**Издательство Ньюдиамед
Москва - 2001**

Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М.: Ньюдиамед, 2001. - 168 с.

Автор - заведующий кафедрой гематологии и гериатрии с лабораторией проблем стандартизации в здравоохранении факультета последипломного профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова профессор П.А. Воробьев много лет занимается проблемами анемий, опубликовал десятки научных статей по данному вопросу: в начале 80-х годов выдвинул подтвержденную позже гипотезу об ингибиторном характере уремической анемии, показал значение ДВС-синдрома в развитии анемий, разработал методологию использования плазмафереза при анемиях хронических заболеваний, впервые в нашей стране, совместно с другими клиниками, проводил испытания эритропозтина, много занимался оптимизацией терапии железодефицитных состояний.

Анемии могут встретиться врачу любой специальности. Часть этих заболеваний просто диагностируется и просто лечится, другая - встречающаяся реже, требует применения современных высоких медицинских технологий как в процессе диагностики, так и в процессе лечения. Вместе с тем, врачи чрезвычайно часто допускают ошибки при постановке диагноза, при трактовке анализа крови, выборе терапевтической тактики лечения анемии. Чаще всего это делается из-за врачебной невнимательности, низкого уровня знаний, так как методы диагностики для большинства анемий доступны практически в каждом медицинском учреждении. Внедрение в практику здравоохранения обязательного медицинского страхования, системы управления качеством, появления большого числа судебных и внесудебных разбирательств врачебных ошибок должны заставить врачей более тщательно подходить к лечебно-диагностическим проблемам при обнаружении анемии.

Данная книга содержит подробное изложение наиболее часто встречающихся в практике интерниста анемий - железодефицитной, В₁₂ дефицитной, анемий хронических заболеваний, даются краткие характеристики гемолитических анемий, других вариантов наследственных и приобретенных заболеваний, алгоритмы диагностического поиска и оптимизации выбора терапии, возрастные особенности.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, в первую очередь - терапевтов, акушеров-гинекологов, педиатров, геронтологов, нефрологов, которые занимаются вопросами диагностики и лечения анемий, студентов, курсантов системы последипломного образования.

Издательство «Ньюдиамед»

129110, Москва, Проспект Мира, 36, стр. 1

Лицензия ИД № 00169 от 1 октября 1999 года

Гигиеническое заключение на продукцию № 77.99.1.953.П.323.12.98. от 16.12. 1998 г.

Директор издательства В. А. Буланова

Зам. директора издательства по маркетингу Г. С. Рихард

Подписано в печать 12.01.2001 г.

Формат 60Х90/16

Объем 10,5 печ. л.

Отпечатано в типографии ЗАО «Солид»

Заказ 489

Частичное или полное воспроизведение материала возможно только с разрешения издательства

Обложка книги выполнена по мотивам картины W. Kandinsky "Olieverf op linnen".

ISBN 5-88107-034-8

©Ньюдиамед, 2001

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	7
1.1. Эпидемиология анемий	9
1.2. Вопросы организации медицинской помощи при анемиях	10
1.3. Классификация анемий	15
2. Эритропоэз, гемоглобинообразование и патогенез анемий	24
3. Диагностика и алгоритмы дифференциальной диагностики при анемиях	28
3.1. Определение ведущего патогенетического варианта анемии	29
3.2. Поиск заболевания, лежащего в основе анемии у данного больного	34
4. Железодефицитная анемия	36
4.1. Обмен железа и эритропоэз	37
4.2. Клиническая картина железодефицитной анемии	42
4.2.1. Сидеропения (гипосидероз)	43
4.2.2. Анемический синдром	48
4.2.3. Особенности железодефицитной анемии в пожилом возрасте	49
4.2.4. Лабораторная диагностика дефицита железа	51
4.3. Диагностический поиск при железодефицитной анемии	55
4.3.1. Формирование первичной диагностической гипотезы	56
4.3.2. Определение гипохромности анемии	56
4.3.3. Доказательство дефицита железа и исключение редких, нежелезодефицитных причин гипохромии и микроцитоза. Сидероахристические анемии	57
4.4. Определение причины дефицита железа	61
4.4.1. Кровопотери	62
4.4.2. Нарушения всасывания железа	70
4.4.3. Повышенная потребность или повышенный расход железа	70
4.4.4. Нарушения транспорта железа	71
4.5. Алиментарная недостаточность	71
4.6. Лечение железодефицитной анемии	72
4.6.1. Препараты железа	74
4.6.2. Контроль эффективности терапии. Продолжительность лечения. Осложнения	83
4.6.3. Особенности терапии некоторых групп больных	85
4.6.4. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология железосодержащих препаратов (П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов)	88

4.6.5. Применение препарата Сорбифер Дурулес (П.А. Воробьев, С.Г. Горохова)	91
5. Дефицит витамина В ₁₂	95
5.1. Обмен витамина В ₁₂ и патогенез анемии	95
5.2. Клиническая картина	99
5.3. Диагностика В ₁₂ -дефицитной анемии	101
5.3.1. Клиническое обследование	101
5.3.2. Гематологическое обследование	102
5.4. Дифференциальная диагностика при В ₁₂ -дефицитной анемии	109
5.5. Терапия В ₁₂ -дефицитной анемии	109
6. Фолиеводефицитная анемия	112
6.1. Обмен фолиевой кислоты и патогенез анемии	112
6.2. Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика при дефиците фолиевой кислоты	113
6.3. Лечение фолиеводефицитной анемии	115
7. Гемолитические анемии	116
7.1. Внутрисосудистый гемолиз	118
7.2. Внесосудистый ("внутриклеточный") гемолиз	120
7.2.1. Гемоглобинопатии	123
7.2.2. Иммунные гемолитические анемии	127
8. Анемии хронических заболеваний	135
8.1. Анемический синдром при гемобластозах	138
8.2. Анемии при хронической почечной недостаточности	139
8.2.1. Патогенез анемии при хронической почечной недостаточности	139
8.2.2. Клинико-лабораторная характеристика анемии при хронической почечной недостаточности	142
8.2.3. Лечение анемии при хронической почечной недостаточности	143
9. Апластическая анемия, апластический синдром, парциальная красноклеточная аплазия	157
9.1. Апластическая анемия	157
9.2. Апластический синдром (синдром аплазии костного мозга)	159
9.3. Парциальная красноклеточная аплазия	162
10. Вместо заключения	165

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

AB0	- группы крови системы AB0
Hb	- гемоглобин
Hb A	- гемоглобин A
Hb F	- гемоглобин фетальный
Hb S	- гемоглобин S
Ht	- гематокрит
Ig A	- иммуноглобулин A
Ig E	- иммуноглобулин E
Ig G	- иммуноглобулин G
Ig M	- иммуноглобулин M
MCH	- среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	- средняя концентрация гемоглобина в эритроците
Rh	- резус-фактор
АТФ	- аденозинтрифосфат
АХЗ	- анемия хронических заболеваний
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
Г-6-ФДГ	- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГА	- гемолитическая анемия
ГГТ	- гамма-глутаминтрансфераза
ДВС- синдром	- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖДА	- железодефицитная анемия
ИФА	- иммуноферментный метод исследования
КМН	- костномозговая недостаточность
МБА	- мегалобластные анемии
МЕ	- международные единицы активности
МКБ-10	- международная классификация болезней X пересмотра
ОЖСС	- общая железосвязывающая способность железа сыворотки крови
ПККА	- парциальная красноклеточная аплазия
ПЦР	- полимеразная цепная реакция

РАМН	- Российская академия медицинских наук
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РОЭ	- реакция оседания эритроцитов
САА	- сидероахристические анемии
США	- Соединенные Штаты Америки
ТА	- талассемия
ЦП	- цветовой показатель
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭРП	- эритропозтин
ЯМР- томография	- ядерно-магнитнорезонансная томография

1. ВВЕДЕНИЕ

Анемии и анемический синдром - наиболее часто встречающаяся в практике врача любой специальности патология системы крови. Патогенез, диагностика и лечение анемий хорошо изучены, однако врачи допускают большое число ошибок - от несвоевременной и неправильной диагностики до неадекватного лечения.

Анемия - снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа (концентрации) эритроцитов в единице объема крови. Нижний порог нормального значения гемоглобина взрослого человека - 120 г/л. Показатели уровня гемоглобина и эритроцитов у детей первого года жизни выше, чем у взрослых (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемоглобина и эритроцитов у детей первого года жизни

Показатель	Возраст детей			
	1 день	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
Гемоглобин, г/л	180-240	115-175	110-140	110-135
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,3-7,6	3,8-5,6	3,5-4,8	3,6-4,9

Острая постгеморрагическая анемия не удовлетворяет приведенному выше определению анемии. После массивного кровотечения собственно анемии (т.е. снижения концентрации гемоглобина) не наблюдается: снижение объема циркулирующей крови на первых порах - несколько часов - не сопровождается гемодилуцией. Наоборот, высвобождающиеся из тканевых депо эритроциты приводят к повышению концентрации гемоглобина и эритроцитов. Лишь в последующем, когда восстанавливается объем циркулирующей крови за счет поступления жидкости из тканей в кровоток, нарастает анемия.

Важно разделить анемию и гемодилуцию - состояние, развивающееся в результате искусственного перенасыщения крови рас-

творами при их трансфузии или в результате задержки жидкости в сосудистом русле, например при беременности, вероятно, у больных с сердечной недостаточностью, возможно, при иных отечных синдромах.

**При гемодилуции
концентрация гемоглобина и эритроцитов
в единице объема крови снижена
на фоне увеличенного объема циркулирующей крови
и нормального количества циркулирующих эритроцитов.**

Анемия длительно может не вызывать каких-либо клинических проявлений, поэтому, с клинической точки зрения, полезно выделять **анемический синдром**, т.е. сочетание лабораторных признаков анемии и ее клинических проявлений: гипоксии и гипоксемии. К последней можно отнести слабость, головокружения, синкопальные, ортостатические состояния, снижение памяти, эпилептические припадки, недостаточность коронарного кровообращения - стенокардия, «ишемические» изменения ЭКГ (обычно относительно стабильные в отличие от изменений, связанных с коронарным тромбозом), инфаркт миокарда, появление аритмий, нарастание сердечной недостаточности. Влияние анемии на сердечно-сосудистую систему обычно (но не обязательно) проявляется у тех больных, у которых и до развития анемии имелись указанные синдромы; сердечно-сосудистые расстройства, связанные с гемической гипоксией, с большой вероятностью могут иметь место у пожилых пациентов.

Выделяют следующие группы патогенетических факторов развития анемии:

- нарушение созревания эритроцитов,
- нарушение синтеза гемоглобина,
- сокращение продолжительности жизни эритроцитов за счет их разрушения (гемолиз),
- потеря эритроцитов при кровотечениях.

Часто наблюдается сочетание этих факторов. Так, нарушение созревания эритроцитов является результатом недостаточности железа, при которой нарушается синтез гемоглобина и, вторично, - созревание эритроцитов. Дефицит витамина В₆, отравления свинцом, (эти две формы относят к сидероахрестическим анемиям, т.е. нарушениям утилизации железа эритроидными клетками), недостаток витамина В₁₂, фолиевой кислоты (последние две анемии нередко

объединяют в понятие мегалобластные или гиперхромные анемии) также сопровождаются блокадой эритропоэза. При ДВС-синдроме гемолиз носит внутрисосудистый характер, одновременно может наблюдаться кровопотеря за счет геморрагического синдрома. Помимо нарушения всасывания витамина В₁₂, может нарушаться адсорбция железа, приводящая к скрытому его дефициту. При анемиях хронических заболеваний практически не удается выявить единственного патогенетического фактора.

1.1. Эпидемиология анемий

По данным ВОЗ, анемия имеется у 1 987 300 000 жителей планеты, т.е это одна из частых, если не самая частая, группа болезней. Частота анемий неодинакова. ВОЗ утверждает, что в целом железодефицитная анемия составляет 90 % всех анемий и ею страдает 1 788 600 000 жителей. В относительно развитых странах, где в рационе имеется достаточно мяса и женщины рожают 1-2 детей, железодефицитная анемия составляет всего 15 - 20% случаев всех анемий среди женщин детородного возраста, но во время беременности этот уровень повышается (табл. 2).

Таблица 2

Частота железодефицитных анемий в различных странах и в различных возрастных группах (% больных среди соответствующей группы населения)

Страны	Дети		Мужчины	Женщины 15-49 лет	
	Возраст, годы			беремен- ные	все
	0-4	5-12			
Развитые	12	7	3	14	11
Развиваю- щиеся	51	46	26	59	47

В₁₂-дефицитная анемия практически не встречается в детском возрасте, крайне редко - у молодых женщин; ее частота значительно нарастает в пожилом возрасте, особенно после 65 - 70 лет. Редкие формы анемий - гемолитические аутоиммунные, серповидноклеточная, талассемии и др. - относительно мало знакомы практическим врачам. Последние две формы почти не встречаются в России, но достаточно часто - в странах Средиземноморья, в Африке, среди негров США.

В последнее время стали выделять анемии хронических заболеваний, которые нередко являются ведущим клиническим проявлением тяжелой патологии - опухолей, заболеваний почек, хронических инфекций и в значительной степени определяют объем и стоимость медицинской помощи, качество жизни пациента.

Анемия - один из самых частых гематологических синдромов у пожилых больных. Частота анемий увеличивается с возрастом, и у лиц старше 65 лет составляет 90,3 на 1000 мужчин и 69,1 на 1000 женщин (в молодые годы анемия существенно чаще наблюдается у женщин). В возрасте старше 85 лет она выявляется у 27-40% мужчин и 16-21% женщин. Описываемое многими исследователями постепенное снижение гемоглобина по мере старения непосредственно не обусловлено возрастом, а связано с развитием различных заболеваний (опухоли, инфекции и др.). Очевидно, что более низкие показатели гемоглобина коррелируют с повышенным риском общей смертности, т.к. анемия в большинстве случаев в пожилом возрасте - проявление тяжелого заболевания.

1.2. Вопросы организации медицинской помощи при анемиях

Диагностика анемий - одна из самых простых задач, однако, проведенный нами анализ показывает, что врачи часто не обращают внимания на снижение гемоглобина. По данным сплошного исследования историй болезни выписанных из стационара больных, среди историй, в которых экспертом было отмечено снижение гемоглобина ниже 110 г/л, лишь в 10% это нашло отражение в диагнозе, проведены дополнительные исследования, изменено лечение; **в 90% случаев врач полностью игнорировал анемию!**

Анемия выявляется как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, но лечение ее наиболее распространенных форм (железодефицитной и В₁₂-дефицитной) должно проводиться, главным образом, амбулаторно. Если диагноз верифицирован, то больному, как правило, делать в стационаре нечего. Однако чаще всего наблюдается обратная картина: врачи ждут существенного прироста гемоглобина (который реально появится лишь через 3-6 недель), вместо того, чтобы быстро получить подтверждение правильности выбранной терапии с помощью ретикулоцитарного криза (конец 1-й недели) и выписать больного в поликлинику. Отчасти эта задержка

обусловлена отсутствием реальной преемственности между специалистами на этапе стационар - поликлиника, низкой компетентностью поликлинических врачей в вопросах адекватного лечения анемии.

Согласно триаде Донабедиана, для оценки и управления качеством следует исследовать и воздействовать на ресурсы, технологии и результаты. В международной практике это изучение происходит на основе сравнения существующего положения дел со стандартами, отражающими согласованное мнение экспертов по данному вопросу.

Чтобы не быть голословным, приведем результаты наших исследований по обследованию медицинских учреждений с целью определения их лечебно-диагностических возможностей по диагностике и лечению анемического синдрома на основе стандартов.

Для объективного выявления возможностей медицинского учреждения оказывать качественную медицинскую помощь проводится следующая процедура: для каждого заболевания создается перечень обязательных медицинских услуг, которые должны выполняться в учреждении, занимающимся постановкой диагноза или лечением данной патологии.

Например, для диагностики железодефицитной анемии этот обязательный перечень медицинских услуг, составленный экспертами, выглядит следующим образом:

- Сбор анамнеза и жалоб при болезнях крови.
- Осмотр при болезнях крови.
- Пальпация при болезнях крови.
- Аускультация при болезнях крови.
- Исследование уровня гемоглобина.
- Подсчет числа эритроцитов.
- Подсчет числа ретикулоцитов.
- Подсчет числа тромбоцитов.
- Подсчет числа лейкоцитов.
- Определение оседания эритроцитов.
- Подсчет формулы крови.
- Исследование цитологического препарата крови на аномальные формы лейкоцитов и эритроцитов.
- Исследование уровня сывороточного железа.

Дополнительно с диагностической целью медицинское учреждение может выполнять следующие услуги:

- Исследование уровня ферритина.
- Исследование кровопотери с помощью радионуклидов.
- Гастроскопия.
- Получение цитологического препарата костного мозга с помощью пункции.
- Исследование цитологического препарата костного мозга.
- Исследование кала на кровопотерю.

Для проведения лечения учреждение обязательно должно располагать следующими возможностями:

- Сбор анамнеза и жалоб при болезнях крови.
- Осмотр при болезнях крови.
- Исследование уровня гемоглобина.
- Исследование уровня ретикулоцитов.

Видно, что для проведения адекватной терапии достаточно иметь гораздо меньшее число услуг. Дополнительно в процессе лечения могут выполняться следующие услуги:

- Подсчет числа эритроцитов.
- Подсчет числа тромбоцитов.
- Подсчет числа лейкоцитов.
- Определение оседания эритроцитов.
- Подсчет формулы крови.
- Исследование цитологического препарата крови на аномальные формы лейкоцитов и эритроцитов.
- Исследование уровня сывороточного железа.

Очевидно, что для терапии железодефицитной анемии все эти услуги не могут быть признаны обязательными.

На следующем этапе ответственный работник конкретной больницы или поликлиники заполняет бланк, содержащий перечень всех медицинских услуг, отмечая те из них, которые выполняются в учреждении. Эти данные заносятся в компьютер, который производит сравнение (рис. 1) между тем, какие услуги выполняются в учреждении, и теми перечнями, которые составлены для каждой болезни.

При обследовании по представленной схеме 28 медицинских учреждений различного уровня (федеральных НИИ - 2, клинических больниц - 2, поликлиник и медсанчастей г. Москвы - 7, городских больниц Московской области - 9, участковых больниц и поликлиник Московской области - 8) выяснилось, что в 8 из них нет условий для определения сывороточного железа, следовательно, нет воз-

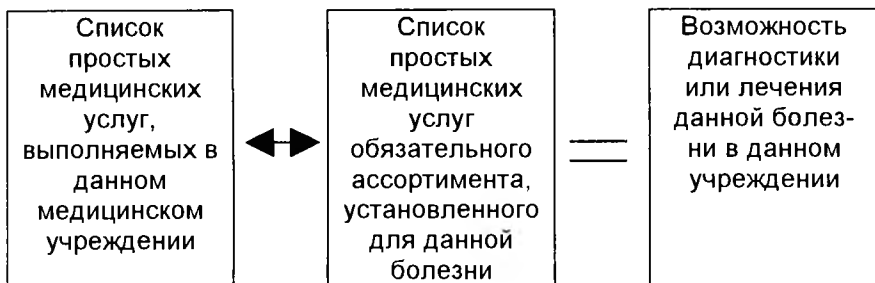


Рис. 1. Схема выявления диагностических и лечебных возможностей медицинского учреждения.

возможности диагностировать железодефицитную анемию, в то время как лечить эту патологию могут все медицинские учреждения. Для V_{12} -дефицитной анемии картина оказалась еще хуже, так как в программе было заложено обязательное выполнение стеральной пункции и исследование цитологического препарата костного мозга. В результате лишь в 14 учреждениях можно диагностировать эту анемию. Лечение требует тех же услуг, что и при дефиците железа, поэтому результат идентичен - все медицинские учреждения могут осуществлять адекватную терапию.

Таким образом, далеко не во всех медицинских учреждениях больной может получить адекватную диагностическую помощь, даже при наиболее распространенных анемиях. С учетом того, что многие врачи не назначают обследования при наличии явной патологии в анализах крови, приходится в целом констатировать низкое качество медицинской помощи при анемиях. Все это заставляет еще и еще раз обращать внимание врачей на проблему анемического синдрома, предлагать новые пути управления качеством медицинской помощи через механизмы аккредитации медицинских учреждений и развития стандартизации. Нужно помнить, что выявление, своевременное и адекватное лечение при таких частых анемиях, как железодефицитные и V_{12} -дефицитные позволяют полностью нормализовать показатели крови и практически полностью излечить больных. Задача врача любой специальности заключается в умении своевременно и правильно расшифровать природу анемии, выявить лежащие в ее основе заболевания. Задача организаторов здравоохранения - обеспечить врачу базу для адекватной медицинской помощи.

С учетом частоты встречаемости железодефицитной анемии в каждом медицинском учреждении должно быть доступно исследование сывороточного железа, а в стационарах и в поликлиниках для взрослых - выполнение стеральной пункции. В практике постоянно приходится сталкиваться с тем, что сывороточное железо исследуется в медицинском учреждении лишь один раз в неделю, а цитологические препараты отправляют «на сторону», откуда ответ приходит лишь через 10-12 дней. Очевидно, что задержки приводят к тому, что врачи предпочитают не назначать обследования, а проводить «эмпирическую» терапию без верификации диагноза, тем более, что постоянно обсуждается необходимость сокращения длительности пребывания больного в стационаре.

Очень большим дефектом является отсутствие стандартов на технологии выполнения медицинской помощи больным с анемическим синдромом. В настоящее время такие стандарты носят название «Протоколы ведения больных», порядок их разработки регламентирован Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 303 от 03.08.99 г. Этим приказом введен в действие разработанный нами отраслевой стандарт «Протоколы ведения больных. Общие требования», где подробно описано кто, как, с использованием каких сведений и доказательств разрабатывает протокол, как он рецензируется, испытывается, внедряется и контролируется.

Одним из первых станет протокол ведения больных с железодефицитной анемией. Важность появления такого протокола очень высока, так как между врачами-гематологами, терапевтами, акушерами-гинекологами и педиатрами нет гармонизированной тактики ведения этих больных. Наш опыт свидетельствует о том, что в подавляющем большинстве случаев железосодержащие препараты назначаются без исследования сывороточного железа, а дефицит витамина В₁₂ лечится витамином без проведения стеральной пункции. Можно согласиться с часто высказываемым тезисом, что у большинства больных будет получен эффект и без адекватной диагностики. Но у незначительной части окажется неверным диагноз, что перечеркнет все заслуги «добротного доктора», приведет к выполнению большого числа дополнительных исследований, к росту материальных затрат, необоснованному снижению качества жизни, а возможно, - к смерти пациента.

Важно помнить, что проведение лечения анемии при неверном диагнозе может настолько изменить картину крови и костного мозга, что правильный диагноз станет невозможным!

Еще хуже обстоит дело с исходами. Статистика по анемиям практически не ведется, учитывается лишь в целом эта группа заболеваний. Вместе с тем, оценка результатов лечения *каждого* больного позволит воздействовать на процессы диагностики и терапии. Оценка исходов заболевания заложена в Протоколы ведения больных, и следует надеяться, что появление этих документов, регламентирующих деятельность врача, окажет положительное влияние на врачебную практику.

1.3. Классификация анемий

В настоящее время общепринятой классификации анемий нет. К этому вопросу подходят с различных позиций. Одна из них - по содержанию гемоглобина в эритроцитах:

- гипохромные,
- гиперхромные,
- нормохромные.

Это разделение базируется на простейшей оценке - цветности, насыщенности эритроцитов при их микроскопии и расчете цветового показателя (табл 3). Так, гипохромия встречается при дефиците железа и при талассемии, гиперхромность - при V_{12} -дефицитной анемии и при фолиеводефицитном состоянии. Для большинства других анемий характерна нормохромия.

Другой подход к классификации - патогенетический. Выделяют следующие основные патогенетические варианты анемий:

- Железодефицитные анемии.
- Анемии, связанные с нарушением синтеза гема (сидероахрестические, дефект гемсинтетазы).
- Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК - мегалобластные (V_{12} -дефицитная и фолиеводефицитная анемии).
- Анемии, обусловленные нарушением транспорта железа (атрансферринемия).
- Гемолитические анемии.

- Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью.
- Анемии, связанные с нарушением регуляции эритропоэза (повышение уровня ингибиторов эритропоэза).

Таблица 3

Разделение анемий по признаку цветности эритроцитов

Цветность эритроцитов (цветовой показатель - ЦП)	Виды анемий
Нормохромия эритроцитов (ЦП - 0,9-1)	Гемолитические Апластическая Парциальная красноклеточная аплазия Анемии хронических заболеваний (могут быть гипохромными)
Гипохромия эритроцитов (ЦП < 0,85)	Железодефицитные Сидероахрестические Талассемия Анемии хронических заболеваний (могут быть нормохромными)
Гиперхромия эритроцитов (ЦП > 1,1)	В ₁₂ -дефицитные анемии Фолиеводефицитные анемии

Такой подход также оправдывается дифференциально-диагностическим поиском, так как одна из первоочередных его задач - определение патогенетического варианта заболевания.

Хочется обратить внимание на тот факт, что среди причин анемии нет никакой интоксикации: «токсический» патогенез анемий не известен!

Существенным вопросом является определение тяжести анемии. К сожалению, этот вопрос практически не обсуждается в гематологической литературе. Можно четко выделить как минимум пять степеней тяжести анемии:

- анемия без клинических проявлений;
- анемический синдром умеренной степени выраженности;
- выраженный анемический синдром;
- анемическая прекома;
- анемическая кома.

Такое деление бывает важно, например при В₁₂-дефицитной анемии, так как она чаще всего диагностируется в стадии выраженного анемического синдрома, а переход в прекоматозное и коматозное состояние происходит в считанные часы. Вместе с тем, умеренная степень выраженности анемического синдрома характеризуется, главным образом, слабостью (при этом, очевидно, могут иметь место специфические признаки - сидеропении, полиневропатии при дефиците В₁₂). Появление сердцебиения будет характеризовать переход в стадию выраженного анемического синдрома.

Номенклатура анемий (нозологические формы и синдромы) выглядит следующим образом (табл. 4).

Таблица 4

Номенклатура анемий

Наименование анемии	Код по МКБ-10
Железодефицитная анемия	D50
Атрансферринемия	Кода нет
В ₁₂ -дефицитная анемия	D51
Фолиеводефицитная анемия	D52
Наследственный микросфероцитоз (Минковского - Шоффара)	D58.0
Наследственный овалоцитоз (элиптоцитоз)	D58.1
Наследственный стоматоцитоз	Кода нет
Наследственный акантоцитоз	Кода нет
Талассемии	D56
Серповидноклеточная анемия	D57
Другие гемоглибинопатии	D58.2
Дефицит Г-6-ФДГ	D55.0
Апластическая анемия	D61
Иммунные гемолитические анемии	D59.0, D59.1
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы - Микели)	D59.5
Парциальная красноклеточная аплазия	D60
Анемия при хронической почечной недостаточности	D63.8
Анемия при злокачественных солидных опухолях	D63.0
Анемия при острых лейкозах и хроническом миелолейкозе	D63.0
Анемии при лимфопролиферативных опухолях	D63.0

Международная классификация заболеваний, травм и причин смерти (МКБ-10, ВОЗ, 1992, Стр. 250-257) подразделяет анемии

следующим образом (перевод автора, латинскими буквами и цифрами обозначен код нозологической формы).

(D50-D53) Анемии, связанные с питанием (поступлением, утилизацией, обменом веществ)

D50 Железодефицитная анемия (асидеротическая, сидеропеническая, гипохромная)

D50.0 Железодефицитная анемия, связанная с хронической кровопотерей (хроническая постгеморрагическая анемия).

D50.1 Сидеропеническая дисфагия (синдромы Келли-Патерсон и Пламмер-Винсона).

D50.8 Другие железодефицитные анемии.

D50.9 Железодефицитная анемия неуточненная.

D51 Витамин-В₁₂-дефицитная анемия

D51.0 Витамин-В₁₂-дефицитная анемия, связанная с дефицитом внутреннего фактора (Адиссона, Бирмера, пернициозная (врожденная), врожденная недостаточность внутреннего фактора).

D51.1 Витамин-В₁₂-дефицитная анемия, связанная с селективным нарушением всасывания витамина с протеинурией (Имерслунд-Гресбека, мегалобластная наследственная анемия).

D51.2 Дефицит транскобаламина II.

D51.3 Другая уточненная витамин-В₁₂-дефицитная анемия (анемия вегетарианцев).

D51.8 Другая витамин-В₁₂-дефицитная анемия.

D51.9 Витамин-В₁₂-дефицитная анемия неуточненная.

D52 Фолиеводефицитная анемия

D52.0 Фолиеводефицитная анемия, обусловленная диетой (мегалобластная алиментарная анемия).

D52.1 Лекарственно-обусловленная фолиеводефицитная анемия.

D52.8 Другая фолиеводефицитная анемия уточненная.

D52.9 Фолиеводефицитная анемия неуточненная.

D53 Другие анемии, связанные с питанием (включены мегалобластные анемии, резистентные к терапии витамином В₁₂ и фолиевой кислотой).

D53.0 Протеиндефицитная анемия (аминокислотная недостаточность, оротацидурия).

D53.1 Другие мегалобластные анемии, неклассифицируемые в других рубриках.

D53.2 Скорбутобусловленная анемия (дефицит витамина С, анемия, обусловленная цингой).

D53.8 Другие специфические анемии, обусловленные питанием (анемии, связанные с дефицитом меди, молибдена, цинка).

D53.9 Неуточненные анемии, связанные с питанием (простая хроническая анемия).

D55-D59 Гемолитические анемии

D55 Анемии, связанные с ферментативными нарушениями

D55.0 Анемия, связанная с дефицитом Г-6-ФДГ (фавизм).

D55.1 Анемии, связанные с другими нарушениями глутатионового метаболизма (анемии, связанные с недостаточностью ферментов, исключая Г-6-ФДГ, связанных с гексомонофосфатным шунтом метаболического пути, гемолитическая несфероцитарная анемия (наследственная) типа I.

D55.2 Анемии, связанные с нарушением гликолитических энзимов (гемолитическая несфероцитарная (наследственная) типа II, вследствие недостаточности гексокиназы, пируваткиназы, триофосфатазомеразы).

D55.3 Анемии, связанные с нарушениями нуклеотидного метаболизма.

D55.8 Другие анемии, связанные с энзимными нарушениями.

D55.9 Другие анемии, связанные с энзимными нарушениями неуточненные.

D56 Талассемия

D56.0 Альфа-талассемия.

D56.1 Бета-талассемия (анемия Кули, тяжелая бета-талассемия, серповидно-клеточная бета-талассемия, промежуточная и большая талассемии).

D56.2 Дельта-, бета-талассемия.

D56.3 Носительство признаков талассемии.

D56.4 Наследственная персистенция фетального гемоглобина.

D56.8 Другие талассемии.

D56.9 Талассемия неуточненная (средиземноморская анемия (с другой гемоглобинопатией)).

D57 Серповидно-клеточная анемия

D57.0 Серповидно-клеточная анемия кризового течения.

D57.1 Серповидно-клеточная анемия безкризового течения.

D57.2 Двойное гетерозиготное носительство при серповидно-клеточной анемии (Hb SC, Hb SD, Hb SE).

D57.3 Носительство признаков серповидно-клеточности (гетерозиготность по Hb S).

D57.8 Другие серповидно-клеточные нарушения.

D58 Другие наследственные гемолитические анемии

D58.0 Наследственный сфероцитоз (ахолурическая семейная желтуха, синдром Минковского - Шоффара, врожденная сфероцитарная гемолитическая желтуха).

D58.1 Наследственный эллиптоцитоз (врожденный эллиптоцитоз, врожденный овалоцитоз).

D58.2 Другие гемоглобинопатии.

D58.8 Другие специфические наследственные гемолитические анемии (стоматоцитоз).

D58.9 Наследственные гемолитические анемии неуточненные.

D59 Острые (приобретенные) гемолитические анемии

D59.0 Аутоиммунная гемолитическая анемия, вызванная лекарствами.

D59.1 Другие аутоиммунные гемолитические анемии (аутоиммунная гемолитическая болезнь холодогового или теплогового типа).

D59.2 Неаутоиммунные гемолитические анемии, вызванные лекарствами.

D59.3 Гемолитико-уремический синдром.

D59.4 Другие неаутоиммунные гемолитические анемии (включая механические, микроангиопатические, токсические).

D59.5 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы - Микели).

D59.6 Гемоглобинурия, связанная с гемолизом, обусловленная другими причинами (включая маршевую, пароксизмальную холодovou).

D59.8 Другие острые (приобретенные) гемолитические анемии.

D59.9 Острые (приобретенные) гемолитические анемии неуточненные (идиопатическая хроническая гемолитическая анемия).

D60-D64 Апластическая и другие анемии

D60 Приобретенная красноклеточная аплазия (эритробластопения)

D60.0 Хроническая приобретенная красноклеточная аплазия.

D60.1 Транзиторная приобретенная красноклеточная аплазия.

D60.8 Другие приобретенные красноклеточные аплазии.

D60.9 Приобретенная красноклеточная аплазия неуточненная.

D61 Другие апластические анемии

D61.0 Конституциональная апластическая анемия (синдром Блекфен-Даймонда, семейная гипопластическая анемия, анемия Фанкони, панцитопения с пороками развития).

D61.1 Апластическая анемия, вызванная лекарственными средствами.

D61.2 Апластическая анемия, вызванная другими внешними агентами.

D61.3 Идиопатическая апластическая анемия.

D61.8 Другие специфические апластические анемии.

D61.9 Апластическая анемия неуточненная .

D 62 Острая постгеморрагическая анемия

D63 Анемии хронических заболеваний, классифицируемых в других рубриках

D63.0 Анемии при опухолях.

D63.8 Анемии при других хронических заболеваниях, классифицируемых в других рубриках.

D64 Другие анемии

D64.0 Наследственная сидеробластная анемия.

D64.1 Вторичная сидеробластная анемия, связанная с заболеваниями.

D64.2 Вторичная сидеробластная анемия, связанная с лекарствами и токсинами.

D64.3 Другие сидеробластные анемии.

D64.4 Врожденная дизэритропоэтическая анемия.

D64.8 Другие уточненные анемии (детская псевдолейкемия, лейкоэритробластическая анемия).

D64.9 Анемии неуточненные.

Кроме этой рубрики, анемии классифицируются и в других разделах МКБ-10.

D46 Миелодиспластический синдром

D46.0 Рефрактерная анемия без сидеробластов, так обозначенная.

D46.1 Рефрактерная анемия с сидеробластами.

D46.2 Рефрактерная анемия с периодическим наличием бластов.

D46.3 Рефрактерная анемия с периодическим наличием трансформированных бластов.

D46.4 Рефрактерная анемия неуточненная.

D46.7 Другие миелодиспластические синдромы.

D46.9 Миелодиспластические синдромы неуточненные.

P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

P55.0 Изоиммунизация резус-фактором плода и новорожденного.

P55.1 Изоиммунизация плода и новорожденного по системе АВ0.

P55.8 Другие гемолитические заболевания плода и новорожденного.

P55.9 Гемолитические заболевания плода и новорожденного неуточненные.

P56 Водянка плода, связанная с гемолитической болезнью

P56.0 Водянка плода, связанная с изоиммунизацией.

P56.9 Водянка плода, связанная с другими и неуточненными гемолитическими болезнями.

P61 Другие перинатальные гематологические нарушения

P61.2 Врожденная анемия, связанная с кровотечением.

P61.4 Другие врожденные анемии, не классифицируемые в других рубриках.

Анализируя классификацию анемий, представленную в МКБ-10, можно сделать несколько выводов:

- Не ясен принцип, положенный в основу классификации, создается впечатление о фасеточном подходе к идентификации заболеваний.
- Классификация не соответствует тем подходам, которые приняты в нашей стране, о чем говорилось выше. Например, среди железодефицитных состояний наряду с кровопотерей выделяют как причину несоответствие между потребностью в железе и его поступлением при быстром росте (новорожденные, подростки)
- Классификация нередко базируется на ошибочных или неточных патогенетических основаниях, например раздел **(D50-D53) Анемии, связанные с питанием (поступлением, утилизацией)** объединяет не совместимые в одну рубрику железодефицитные состояния (которые чаще связаны с потерей крови, а не с недостаточным поступлением железа) и В₁₂-дефицитную анемию, которая, действительно, обусловлена недостаточным поступлением витамина В₁₂; аналогично раздел **P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного** содержит абсурдную предпосылку об изоиммунизации плода и новорожденного, тогда как патология связана с изоиммунизацией матери и высоким титром антител именно у нее (гемолиз развивается при попадании материнской крови, содержащей антитела в кровотоки новорожденного).
- Классификация МКБ-10 в разделе, касающемся анемий, мало пригодна для клинической практики, хотя ее использование возможно для статистического учета, так как представлены все виды анемий, обычно диагностируемых в нашей стране.

Таким образом, становится очевидной необходимость создания стройной клинической классификации анемий и принятие национального консенсуса по данному вопросу, базирующегося не на отвержении МКБ-10, а принимающего ее за основу.

2. ЭРИТРОПОЭЗ, ГЕМОГЛОБИНООБРАЗОВАНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ АНЕМИЙ

Синтез эритроцитов - один из самых мощных процессов образования клеток в организме. В секунду образуется 2 000 000 эритроцитов, в день - 173 000 000 000, в год - 63 072 000 000 000, а в течение 70 лет - 4 415 040 000 000 000. В день образуется, примерно, 140 г эритроцитов, в год - 51 кг, за 70 лет - 3,5 т эритроцитов!

У взрослого человека эритропоэз происходит в костном мозге плоских костей, тогда как у плода и при некоторых патологических состояниях островки кроветворения находятся в печени, селезенке и других органах (экстрамедуллярное кроветворение).

Одним из важных элементов клеточного деления является витамин В₁₂, который нужен для синтеза ДНК, являясь, по сути, катализатором в этой реакции. В процессе синтеза ДНК витамин В₁₂ не расходуется, а циклично вступает в реакции как активное вещество; в результате такого цикла из уридин-монофосфата образуется тимидин-монофосфат. При снижении уровня витамина В₁₂ уридин плохо включается в состав молекулы ДНК, что и приводит к многочисленным нарушениям, в частности в созревании клеток крови.

Еще одним фактором, оказывающим влияние на делящиеся клетки, является фолиевая кислота. Она как кофермент, в частности, участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов.

Единым родоначальником кроветворения является стволовая клетка. С точки зрения современных знаний, это целый класс клеток, закладывающихся в онтогенезе, главным свойством которых является способность давать все ростки кроветворения - эритроцитарный, мегакариоцитарный, гранулоцитарный (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы), моноцитарно-макрофагальный, Т- и В-лимфоцитарный. В результате нескольких делений клетки теряют способность быть универсальными родоначальниками и превращаются в полипотентные клетки. Такой, например, является клетка-предшественница миелопоэза (эритроциты, мегакарициты, грану-

лоциты). Еще через несколько делений вслед за универсальностью исчезает и полипотентность, клетки становятся унипотентными (уни - единственное), т.е. способными к дифференцированию только в одном направлении. Наиболее делящимися в костном мозге являются клетки - предшественники миелопоэза, по мере дифференцировки уменьшается количество оставшихся делений, и морфологически различаемые клетки красной крови постепенно перестают делиться.

Собственно эритроидный ряд клеток (эритрон) начинается с унипотентных бурстобразующих клеток, являющихся потомками клеток-предшественниц миелопоэза. Бурстобразующие клетки в культуре тканей растут мелкими колониями, напоминающими взрыв (бурст). Для их созревания необходим специальный медиатор - бурстпромоторная активность. Это фактор влияния микроокружения на созревающие клетки, фактор межклеточного взаимодействия.

Выделяют две популяции бурстобразующих клеток: первая регулируется исключительно бурстпромоторной активностью, вторая становится чувствительной к влияниям эритропоэтина. Во второй популяции начинается синтез гемоглобина, продолжающийся в эритропоэтинчувствительных клетках и в последующих созревающих клетках. На этапе бурстобразующих клеток происходит принципиальное изменение клеточной активности - от деления к синтезу гемоглобина. В последующих клетках деление приостанавливается (последняя клетка в этом ряду, способная к делению, - полихроматофильный эритробласт), ядро уменьшается в абсолютном размере и по отношению к объему цитоплазмы, в которой идет синтез веществ. На последнем этапе ядро из клетки удаляется, затем исчезают остатки РНК; их можно еще обнаружить при специальной окраске в молодых эритроцитах - ретикулоцитах, но нельзя найти в зрелых эритроцитах.

Наиболее известным гуморальным фактором - гормоном, регулирующим эритропоэз, является эритропоэтин. Это стресс-фактор, синтезирующийся в различных клетках и в различных органах. Больше количество его образуется в почках, однако даже при их отсутствии эритропоэтин вырабатывается эндотелием сосудов, печенью. Уровень эритропоэтина стабилен и изменяется в сторону повышения при резкой и обильной кровопотере, остром гемолизе, при подъеме в горы, при острой ишемии почек. Парадоксально, что при хронических анемиях уровень эритропоэтина обычно нормален, за

исключением апластической анемии, где его уровень стабильно чрезвычайно высок.

Наряду с эритропоэтином, в крови присутствуют ингибиторы эритропоэза. Это большое число разнообразных веществ, часть из которых может быть отнесена к среднемолекулярным токсинам, накапливающимся в результате патологических процессов, связанных с повышенным образованием их или нарушением выведения.

Представляется, что на ранних этапах дифференцировки регуляция в эритроците осуществляется, главным образом, за счет факторов клеточного микроокружения, а позже - при балансе активности эритропоэтина и ингибиторов эритропоэза. В острых ситуациях, когда надо быстро создать большое число новых эритроцитов, включается стрессовый эритропоэтиновый механизм - резкое преобладание эритропоэтиновой активности над активностью ингибиторов эритропоэза. В патологических ситуациях ингибиторная активность может возобладать над эритропоэтиновой и привести к торможению эритропоэза.

В состав гемоглобина входит железо, и недостаточное количество этого элемента в организме может привести к анемии. Имеется зависимость между возможностью синтезировать определенное количество гемоглобина (что обусловлено запасами железа) и эритропоэза - видимо, существует пороговое значение концентрации гемоглобина, без которой эритропоэз останавливается.

Синтез гемоглобина начинается в эритроидных предшественниках на этапе образования эритропоэтинчувствительной клетки. У плода, а затем и в раннем послеродовом периоде у ребенка образуется гемоглобин F, а далее, в основном, - гемоглобин A. При напряжении эритропоэза (гемолиз, кровотечение) в крови взрослого человека может появляться некоторое количество гемоглобина F.

Гемоглобин состоит из двух вариантов глобиновых цепей α и β , окружающих гем, содержащий железо. В зависимости от изменения последовательностей аминокислотных остатков в цепях глобина изменяются химикофизические свойства гемоглобина, он может в определенных условиях кристаллизоваться, становиться нерастворимым (например гемоглобин S при серповидно-клеточной анемии).

Эритроциты обладают несколькими свойствами. Наиболее известным является перенос кислорода и углекислого газа. Он осуществляется гемоглобином, который связывается поочередно с одним и другим газом в зависимости от напряжения соответствующего газа

в окружающей среде: в легких - кислорода, в тканях - углекислого газа. Химизм реакции заключается в вытеснении и замещении одного газа другим из связи с гемоглобином. Кроме того, эритроциты являются переносчиками NO, ответственного за сосудистый тонус.

Эритроциты обладают свойством изменять свою форму, проходя через капилляры, которые имеют диаметр меньше, чем диаметр самих эритроцитов. Клетки закручиваются в спираль, распластываются, принимают вид шляпы. Это свойство - деформируемость, пластичность эритроцитов - зависит от различных причин, в том числе и от строения мембраны эритроцита, от вида содержащегося в нем гемоглобина, от цитоскелета. Кроме того, эритроцитарная мембрана окружена «облаком» из различных белков, которые могут менять деформируемость. К таким белкам относятся иммунные комплексы, фибриноген. Они меняют заряд мембраны эритроцита, прикрепляются к рецепторам, ускоряют оседание эритроцитов в стеклянном капилляре. В случае тромбообразования эритроциты являются центрами образования фибриновых тяжей, это может не только изменять деформируемость, вызывать их агрегацию, слипание в монетные столбики, но и разрывать эритроциты на фрагменты, отрывать от них куски мембран.

Реакция оседания эритроцитов (РОЭ) отражает наличие на поверхности эритроцитов заряда, отталкивающего клетки друг от друга. Появление при воспалительных реакциях, при активации свертывания и т.д. вокруг эритроцита диэлектрического облака приводит к уменьшению сил отталкивания, и эритроциты начинают быстрее оседать в вертикально поставленном капилляре. Если капилляр наклонить на 45° , то силы отталкивания действуют только на протяжении прохождения эритроцитами поперечника просвета капилляра. Когда клетки достигают стенки, они скатываются по ней, не встречая сопротивления. В результате в наклоненном капилляре показатель оседания эритроцитов увеличивается в десять раз.

3. ДИАГНОСТИКА И АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ АНЕМИЯХ

Анемический синдром сам по себе редко приводит больного к врачу - чаще всего врач активно выявляет эту патологию. Поводом для обращения больного с анемией к врачу могут быть следующие ситуации:

- субъективные проявления анемического синдрома (слабость, одышка, тахикардия, головокружение и др.);
- признаки обострения другого заболевания, обусловленного анемическим синдромом: стенокардии, появление или усиление признаков сердечной недостаточности, картина церебральной ишемии.

Нередко анемия выявляется как сопутствующий синдром при самых различных заболеваниях и состояниях, например:

- уремии при хронической почечной недостаточности,
- сепсисе,
- геморрагическом синдроме при апластической анемии или лейкозе и др.

Нередко анемию выявляют случайно при относительно удовлетворительном состоянии больного (диспансеризация, обследования по поводу "бледности" или желтухи, предоперационное обследование и др.).

Процесс диагностического поиска у больного с выявленной анемией условно может быть представлен в виде следующих последовательных этапов:

1. Определение наличия анемического синдрома и его выраженности (см. 1.3.).
2. Определение ведущего патогенетического варианта анемии.
3. Поиск заболевания, лежащего в основе анемии, у данного больного.

3.1. Определение ведущего патогенетического варианта анемии

Определением патогенетического варианта анемии является установление основного механизма (не причины!) развития анемии у конкретного больного. В настоящее время выделяют следующие основные патогенетические факторы:

- дефицит железа;
- нарушение синтеза гема (сидероахрестические анемии);
- нарушение синтеза ДНК - мегалобластные анемии (В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемии);
- повышенное кроворазрушение - гемолитические анемии;
- костномозговая недостаточность;
- нарушение регуляции эритропоэза (повышение уровня ингибиторов эритропоэза).

Каждый из патогенетических вариантов анемий характеризуется определенными клинико-лабораторными признаками. Так, клинические признаки гипосидероза характерны для железоздефицитной анемии, непрямая гипербилирубинемия обычно встречается при гемолитических анемиях, а геморрагический синдром с тромбоцитопенией - при костномозговой недостаточности. Вместе с тем, многие признаки могут наблюдаться и при других вариантах анемий: небольшая гипербилирубинемия - при В₁₂-дефицитной анемии, гипохромия эритроцитов - при талассемиях, геморрагический синдром - при анемиях, связанных с нарушением регуляции эритропоэза. Поэтому необходимы всестороннее исследование и комплексный подход к установлению патогенетического варианта анемии, даже в случаях, абсолютно понятных врачу.

Процесс определения патогенетического варианта анемии можно разделить на две стадии:

- стадия предварительной диагностической гипотезы,
- стадия подтверждения диагностической гипотезы.

Для формирования первичной диагностической гипотезы врач использует весь пропедевтический арсенал: подробно опрашивает больного, выясняя его генеалогию, национальность, происхождение предков (талассемия встречается у выходцев из Средиземноморья, серповидно-клеточная анемия - у африканцев, другие гемоглобинопатии чаще наблюдаются в изолятах, среди супругов - кровных родственников). Необходимо оценить тяжесть анемического синдрома:

при V_{12} -дефицитной анемии появление головокружений, ортостазов, нестабильности гемодинамики может быть предвестником анемической комы. Нужно выяснить давность анемии, обильность кровопотерь, эффективность предшествующей терапии с обязательным анализом проводимой ранее терапии - виды препаратов, дозы, длительность лечения, результаты, повторные противорецидивные курсы и т.д.

При осмотре важнейшими элементами будут являться изучение кожных покровов, слизистых (характер бледности, геморрагический синдром, расчесы и белый налет при уремии, желтуха). На внутренней поверхности оттянутого нижнего века видна степень анемизации тканей. При прощупывании всех групп лимфоузлов определяются степень их увеличения, симметричность размеров, плотность, подвижность. Одностороннее увеличение лимфоузлов, повышенная плотность, срастание с тканями свидетельствуют, чаще всего, об онкологическом процессе. ПеркуSSIONное и пальпаторное увеличение печени, особенно вместе с селезенкой, характерно для большого числа заболеваний (гепатит, цирроз); изолированное увеличение селезенки чаще наблюдается при болезнях крови.

При наследственных гемолитических анемиях имеет место разрастание плоских костей, в первую очередь, - лицевого черепа, что отчетливо видно при внешнем осмотре. Можно обнаружить башенный череп, полидактилию, при этом на рентгенограмме - расширение диплоических пространств в костях черепа в виде «солнечных лучей».

С точки зрения определения патогенетического варианта анемии, перкуссия и аускультация органов грудной клетки имеют меньшее диагностическое значение, однако опытный врач обязательно выполнит их для того, чтобы не пропустить казуистические ситуации.

На второй стадии диагностического поиска больного подвергают лабораторному и инструментальному исследованию. Для этого необходимо иметь возможность проведения следующих исследований:

- Определение уровня гемоглобина.
- Подсчет количества эритроцитов.
- Подсчет количества тромбоцитов.
- Подсчет количества ретикулоцитов.
- Расчет цветового показателя или расчет среднего содержания гемоглобина в эритроците.

- Подсчет количества лейкоцитов и формулы крови с помощью микроскопа (*при патологии недопустимо использовать результаты аппаратного исследования крови*).
- Просмотр мазка крови для определения аномальных форм эритроцитов, лейкоцитов и клеточных включений.
- Определение содержания сывороточного железа.
- Цитологическое исследование костного мозга.
- Исследование билирубина и его фракций.
- Исследование трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглутаминтрансферазы (ГГТ).
- Определение группы крови и Rh-фактора.
- Исследование прямой и непрямой пробы Кумбса.

Нельзя недооценивать информацию, получаемую врачом при анализе периферической крови. Многие вопросы можно прояснить при внимательном сопоставлении этих элементарных, на первый взгляд, сведений (табл. 5, 6).

Таблица 5

**Диагностическая информативность показателей
общего анализа крови**

Показатель	ЖДА	САА	МБА	ГА	АХЗ	КМН
Цветовой показатель	↓	↓	↑	N	N	N
Уровень лейкоцитов	N	N	↓	↑	↑ или ↓	↓
Уровень тромбоцитов	N	N	↓	N	N или ↓	↓
Уровень ретикулоцитов	N	N	N	↑	N или ↓	N или ↓
РОЭ	N	N	N	↑	↑	N

Примечание. Обозначения: N - нормальный показатель, ↑ - повышенный уровень, ↓ - пониженный уровень, ЖДА - железодефицитная анемия, САА - сидероахрестическая анемия, МБА - мегалобластная анемия, ГА - гемолитическая анемия, АХЗ - анемии хронических заболеваний, КМН - костномозговая недостаточность.

Очевидно, что таблица ориентировочна, при всех видах анемий могут быть исключения из приведенных правил. Так, при В₁₂-дефиците число ретикулоцитов может быть сниженным, нормальным или повышенным, но важным признаком является трехростко-

вая цитопения - анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения. Кроме того, нужно помнить, что РОЭ связана с концентрацией эритроцитов: существует экспоненциальная зависимость между показателем эритроцитов (гемоглобина) и скоростью их оседания. Эта кривая может служить для определения нормального показателя РОЭ при анемии: при нормальном гемоглобине РОЭ около 5 мм/ч, при уровне гемоглобина 40 г/л - около 30 мм/ч. На этом отрезке кривая соотношения РОЭ/гемоглобин близка к прямой линии.

Таблица 6

Диагностическая информативность некоторых биохимических показателей при анемии

Показатель	ЖДА	САА	МБА	ГА	АХЗ	КМН
Билирубин	N	N	N или ↑	↑	N	N
Трансаминазы	N	N	N	↑	N или ↑	N
Щелочная фосфатаза	N	N	N	N	N или ↑	N
ГГТ	N	N	N	N	N или ↑	N
Сывороточное железо	↓	N	N	N	N	N

Примечание. Обозначения см. табл. 5.

Правильное определение патогенетического варианта анемии позволяет врачу очертить круг диагностического поиска в отношении причин развития анемии. Например, к развитию железодефицитной анемии могут приводить такие разнообразные заболевания, как дисфункции яичников, проявляющиеся меноррагиями, беременность, язвы желудка, опухоли желудочно-кишечного тракта, нарушение питания. Анемии вследствие костномозговой недостаточности могут наблюдаться у больных с острым или хроническим лейкозом, при апластических анемиях.

При определении патогенетического варианта анемии возможны ошибки. Грубейшей является назначение больным до расшифровки механизма и причины анемии "антианемической" терапии (препараты железа, витамин В₁₂, фолиевую кислоту, гемотрансфузии, а нередко - все вместе), что радикально меняет картину крови, костного мозга, биохимических показателей. Показатели сывороточного железа, исследованные после назначения препаратов железа, становятся нормальными уже через несколько часов при низком уровне запасов железа в организме. Через несколько дней от начала вве-

дения витамина В₁₂ резко повышается ретикулоцитоз, что может увести врача в сторону гипердиагностики гемолитического состояния. Важно помнить, что применение витамина В₁₂ (даже одной инъекции) или фолиевой кислоты, в том числе и содержащих эти факторы поливитаминов (ундевит, декамевит и др.), продуктов питания (сырая печень), могут быстро нормализовать характерную морфологическую картину костного мозга, приводя к исчезновению мегалобластического кроветворения (иногда в течение нескольких часов после инъекции).

К сожалению, после проведения такого «комплексного лечения» выявить патогенетические особенности анемии у больного, как правило, не представляется возможным.

Для предупреждения подобных ошибок врач должен усвоить следующие положения и руководствоваться ими:

- Не назначать лечение препаратами железа до определения уровня сывороточного железа. Если больной получает препараты железа, их необходимо отменить на 5 - 7 дней, после чего следует определить содержание железа в сыворотке. Однако и в этом случае уровень сывороточного железа может оказаться повышенным и не отражать степень дефицита железа и его истинные запасы.
- Не назначать витамин В₁₂ или фолиевую кислоту до подсчета количества ретикулоцитов и пункции костного мозга. При невозможности исследовать костный мозг, например при категорическом отказе больного, и подозрении на В₁₂-дефицитную анемию, после определения исходного уровня ретикулоцитов допустимо произвести несколько инъекций витамина В₁₂ с последующим повторным исследованием количества ретикулоцитов на протяжении 3 - 7-го дней лечения для выявления ретикулоцитарного криза. Аналогично доказываются и дефицит фолиевой кислоты (естественно. при приеме фолиевой кислоты), эффективность препаратов железа, эритропозтина, плазмафереза.
- Не назначать при неясных анемиях одновременно препараты железа, витамина В₁₂ и фолиевую кислоту.
- Не проводить трансфузии эритроцитов при отсутствии жизненных показаний.
- Не назначать преднизолон (если это не вызвано жизненной необходимостью) при гемолитических анемиях без предварительного исследования проб Кумбса (прямая и непрямая).

- При подозрении на острый лейкоз (даже если у врача нет сомнений в диагнозе) не начинать **никакой терапии** без консультации с гематологом - всякая **непрограммная** терапия острого лейкоза (лимфогранулематоза, лимфосаркомы) переводит пациента в группу повышенного риска, значительно снижая его шансы на выздоровление. При выявлении острого лейкоза (лимфогранулематоза, лимфосаркомы) необходимо позаботиться о сохранении первичного материала (мазок крови или костного мозга, биоптат), причем желательно иметь как окрашенный, так и неокрашенный цитологический препарат. При его утере немедленно нужно сделать повторное исследование, так как последующая верификация диагноза необходима для выбора программы цитостатической терапии.

В большинстве случаев на данном этапе диагностического поиска удается определить патогенетический вариант анемии.

3.2. Поиск заболевания, лежащего в основе анемии у данного больного

В процессе определения ведущего патогенетического механизма можно установить и заболевание, приведшее к анемии. Для ряда анемий эти два этапа являются реально одним. Так, при аутоиммунной гемолитической анемии ее обнаружение при постановке проб Кумбса позволяет сформулировать окончательный диагноз, выявление большого числа «мишеневидных» эритроцитов - диагностировать талассемию. При В₁₂-дефицитной анемии у пожилого пациента в ряде случаев вообще нет необходимости диагностировать заболевание, так как пациент нуждается лишь в заместительной терапии. Вместе с тем, дефицит железа всегда вторичен и обусловлен целой серией различных заболеваний - от элементарно диагностирующихся язвенных, геморроидальных кровотечений и меноррагий до относительно редких и сложных в диагностическом плане глиомических опухолей, кровоточивости при раке тонкого кишечника.

Круг диагностического поиска определяется на предыдущем этапе. Однако иногда точно определить патогенетические механизмы анемии или конкретное заболевание, лежащее в ее основе, не представляется возможным из-за различных факторов (объективные трудности, неадекватные методы исследования, ошибки в исследованиях и интерпретации полученных данных). Для поиска предпола-

гаемых заболеваний или синдромов, лежащих в основе различных анемий, необходимо использовать дополнительные методы инструментального и лабораторного обследования.

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, малого таза.
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, включая компьютерную и ЯМР-томографию.
- Эндоскопические исследования желудка, кишечника, реже - мочевого пузыря.
- Трепанобиопсию (без этого исследования нельзя диагностировать апластическую анемию).
- Открытую биопсию легких, трансбронхиальную биопсию лимфоузлов средостения и др.
- Исследование системы гемостаза.
- Исследование функции почек.
- Иногда диагностическую лапаротомию (опухоль тонкого кишечника!)

Врач обязательно должен обосновывать показания к назначению наиболее информативного и необходимого в данной ситуации метода. Такой подход позволит избавить больного от ненужных исследований и сделать диагностический поиск более эффективным, рациональным и экономичным. Более подробно диагностика заболеваний, лежащих в основе анемий, рассмотрена в последующих разделах.

4. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия - синдром, характеризующийся снижением наполнения гемоглобина железом с последующим уменьшением содержания гемоглобина в эритроците с угнетением эритропоэза из-за дефицита железа, развивающегося в результате несоответствия между поступлением и расходом (потребление, потеря) железа. Железодефицитная анемия занимает первое место среди 38 самых распространенных заболеваний человека.

Наряду с железодефицитной анемией выделяют железодефицитное состояние без анемии - скрытый дефицит железа - сидеропению: уменьшение содержания железа в запасах при нормальных показателях гемоглобина и числа эритроцитов. Скрытый дефицит железа часто является предстадией железодефицитной анемии и при отсутствии компенсации дефицита железа рано или поздно приводит к анемии. Если по данным ВОЗ железодефицитную анемию можно выявить у 1 788 600 000 жителей земли, то железодефицитное состояние - у 3 580 000 000, т.е. в 2 раза большее количество людей имеют сниженные запасы железа. Скрытый дефицит железа в развитых странах наблюдается у 30% женщин, в Японии этот показатель достигает 70%. В некоторых регионах нашей страны скрытый дефицит железа встречается у 50-60% женщин, что обусловлено, с одной стороны, большим числом родов, с другой, - особенностями питания (низкое содержание мяса в их рационе).

Из всех анемий железодефицитная является самой распространенной: до 70-80% всех диагностируемых анемий. Чаще всего железодефицитная анемия встречается у женщин детородного возраста, у беременных и кормящих грудью, у детей младших возрастных групп и в период быстрого роста. Даже в развитых странах Европы от 7 до 14% женщин детородного возраста и детей страдают железодефицитной анемией. В странах с более низким уровнем жизни частота железодефицитной анемии значительно выше из-за отсутствия железа в пище.

Распространенность железодефицитной анемии у детей меняется с возрастом. В послеродовом периоде, у недоношенных детей дефицит железа обусловлен, главным образом, алиментарной недостаточностью, и здесь нет половой разницы, тогда как в период быстрого роста дефицит железа достигает 50% и здесь преобладают девочки (они несколько быстрее растут, и у них появляются менструальные кровопотери). В пожилом возрасте половая разница постепенно исчезает, даже, наоборот, отмечается преобладание мужчин с дефицитом железа. Как показывают наши наблюдения, железодефицитная анемия и в этой возрастной группе остается самой частой причиной анемического синдрома.

У беременных дефицит железа увеличивает риск осложнений в родах, а при отсутствии адекватной заместительной терапии ведет к возникновению дефицита железа у плода, который не компенсируется и после рождения, так как в молоке таких женщин содержится недостаточное количество железа. Такую ситуацию можно условно назвать «накоплением дефицита железа в поколениях»: у ребенка в период быстрого роста потребление железа возрастает, а появившиеся менструальные кровопотери у девочек усиливают дефицитное состояние. «Передача» железодефицитной анемии от матери к дочери создает обманчивое впечатление о «наследственном» характере этой анемии, которое уводит врача в направлении поиска действительно наследуемых анемий.

Выделяют следующие причины развития железодефицитных состояний:

- потери железа, обусловленные кровотечениями;
- конкурентное потребление железа в кишечнике;
- алиментарная недостаточность;
- перераспределение уже усвоенного железа между клетками, не содержащими гемоглобин и миоглобин;
- усиленное потребление при активизации эритропоэза;
- смешанная (повышенное расходование с недостаточным поступлением).

4.1. Обмен железа и эритропоэз

С пищей поступает 15-20 мг в железа сутки, в 12-перстной и проксимальных отделах тощей кишки всасывается не более 10-15% железа, содержащегося в пище. Интенсивность всасывания железа

определяется потребностью в нем: при дефиците железа всасывание может резко увеличиваться - в 5-6 раз.

Лучше всасывается железо из продуктов животного происхождения (мясо, яйца) и значительно хуже из растительных продуктов (например, железо традиционно рекомендуемых врачами яблок практически не усваивается). Это очень важно, так как высокое содержание железа в продукте растительного происхождения не является гарантией его достаточного поступления в организм.

Усвоение железа из продуктов снижается после их тепловой обработки, при замораживании, длительном хранении. Всасывание железа усиливается под влиянием меди, желудочного сока. Самым качественным "акселератором" всасывания является аскорбиновая кислота, которая образует комплексы с железом, хорошо растворимые в кислой среде желудка, причем растворимость этого комплекса поддерживается и в щелочной среде тонкой кишки. В результате всасывание железа может увеличиваться в 20 раз.

Некоторые вещества (фосфаты, фитин, танин, оксалаты), наоборот, снижают всасывание железа, причем если потреблять большое количество чая, то всасывание может практически прекратиться.

Железо пищи диссоциирует на ионы Fe^{2+} и Fe^{3+} , затем оба иона всасываются путем пассивного переноса - диффузии в клетки кишечного эпителия. В слизистой оболочке железо переходит из двухвалентного в трехвалентное состояние и связывается с ферритином. При этом появляются свободные радикалы. Вместе с тем, всасавшаяся часть Fe^{3+} сразу связывается с ферритином без промежуточного этапа и образования свободных радикалов.

Из слизистой оболочки с помощью транспортного комплекса трансферрина железо доставляется к специфическим клеточным рецепторам, которые связывают этот комплекс. Рецепторы к трансферрину есть на поверхности всех клеток организма, но их число существенно различается - максимальное их количество на эритроидных и мышечных клетках. Железо высвобождается из связей с транспортными белками в кислой среде эндосомы или путем активного разрушения белкового комплекса.

В клетке происходит восстановление Fe^{3+} до Fe^{2+} , которое и включается в синтез гема. Часть железа остается в лабильных запасах ферритина в виде Fe^{3+} , внутриклеточный обмен железа обеспечивается железорегулирующими белками.

Для построения гема необходимо двухвалентное железо. Вместе с тем, в процессе всасывания и включения в клетку двухвалентное железо превращается в трехвалентное и снова восстанавливается в двухвалентное. Кроме того, часть железа связывается с альбумином, после чего оно не может быть утилизировано клетками и циркулирует в крови.

Железо присутствует не только в составе гемоглобина, миоглобина и цитохромов, но и находится в жидких средах и клетках. Кинетика общего железа в организме у здорового мужчины весом 70 кг выглядит следующим образом:

- эритроциты 2000 - 2500 мг;
 - плазма 4 мг;
 - запасы 800 - 1000 мг;
 - миоглобин и ферменты (цитохромы, каталаза, пероксидаза) 300 мг;
 - всасывание = потери железа = 1-2 мг в сутки;
 - высвобождается при физиологическом гемолизе 20 мг/сутки;
 - потребляется на синтез гемоглобина при эритропоэзе 20 мг/сутки.
- В табл. 7 представлено распределение железа у мужчин и женщин:

Таблица 7

Соотношение железа в организме (мг железа на кг массы тела)

Местонахождение железа	Мужчины	Женщины
«Функциональное» железо (75%)		
Железо гемоглобина	31	28
Железо миоглобина	5	4
Гемовые энзимы	1	1
Негемовые энзимы	1	1
«Транспортное» железо (менее 1%)		
Трансферрин	< 1 (0,2)	< 1 (0,2)
Железо запасов (25%)		
Ферритин	8	4
Гемосидерин	4	2

В результате физиологического гемолиза из распадающихся эритроцитов происходит высвобождение железа (15-25 мг/сутки), которое соединяется в крови с трансферрином и вновь используется эритроидными клетками для синтеза гемоглобина.

Запасы железа представлены ферритином и гемосидерином, который, в отличие от ферритина, не растворим в воде. Железо запасов содержится в макрофагах печени, селезенки; в запасах содержится 0,5-1,5 г железа. В последнее время определены большие запасы железа в головном мозге: в нем концентрация железа достигает 21,3 мг на 100 мг, тогда как в печени - всего 13,4 мг на 100 мг.

Потери железа из организма в норме происходят, главным образом, через кишечник: часть выделяется вместе с желчью, часть - вместе со слущивающимся эпителием кишечника. Кроме того, оно теряется с ороговевающим эпителием кожи, с мочой, а у женщин детородного возраста (и это существенные потери) - с менструальными кровопотерями. При кормлении грудью большое количество железа теряется с молоком. Средняя суточная потеря железа приведена в табл. 8. Обмен железа в пожилом возрасте принципиально не изменен по сравнению с молодыми.

Таблица 8

**Среднесуточная потеря железа в различных группах
здоровых людей, мг**

Группа	Мужчины и неменструирующие женщины	Женщины в возрасте 15-50 лет	Женщины в период беременности			Женщины в период лактации
			1-й три- местр	2-й три- местр	3-й три- местр	
Потеря железа	1-2	2-3	1-2	2-5	5,5-6	11,5

Дополнительными ятрогенными потерями железа являются заборы донорской крови, кровопотеря при проведении экстракорпорального очищения крови (кровь остается на мембране диализатора, угольной колонке) и заборы крови на исследования. Последние имеют значение при длительном - многомесячном и многолетнем наблюдении за составом крови, например у больных на хроническом диализе, онкологических больных.

Как видно из представленных данных, имеется баланс между поступающим и удаляемым из организма железом, между высвобождающимся и потребляемым количествами. Нарушение этого баланса с течением времени может приводить к истощению запасов железа и к состоянию дефицита.

У плода запасы железа создаются матерью: во время беременности она передает через плаценту будущему ребенку около 300 мг железа. Наиболее активно процесс передачи железа происходит на 28-32-й неделе беременности и нарастает параллельно увеличению веса плода: примерно, 22 мг железа в неделю. Перенос железа через плаценту является **активным процессом**, т.к. трансферрин не проникает через плацентарный барьер и идет только от матери к плоду, создавая повышенный, по сравнению с матерью, уровень сывороточного железа. Часть железа накапливается в запасах плаценты в виде плацентарного ферритина и при снижении запасов железа у матери начинает высвобождаться из плацентарных запасов, обеспечивая растущие потребности плода в железе. Таким образом, запасы железа плода в меньшей степени зависят от дефицита железа у матери, чем это можно было бы предполагать, рассматривая перенос железа через плаценту как пассивный процесс.

Насыщение плода железом может быть снижено при фетоплацентарной недостаточности, при патологическом течении беременности, многоплодной беременности. Дополнительным фактором дефицита железа может оказаться раннее перевязывание пуповины, если это выполняется в первые 1-2 мин после рождения, когда продолжают сокращение сосудов и выдавливание крови из пуповины в кровотоки ребенка. В это время теряется 10-15% запасов железа (продолжительность этого важного физиологического процесса составляет 5-10 мин).

После рождения ребенок получает железо только с молоком. Если у кормящей матери в период беременности имелся некомпенсированный дефицит железа, то и в молоке будет отмечаться недостаточная его концентрация. Вместе с тем, растущий ребенок потребляет большое количество железа, истощая, даже в норме, его запасы в собственном депо (табл. 9).

Таблица 9

Распределение железа у здорового ребенка в 1-й год жизни, мг

Железо	При рождении	В 4 месяца	В 12 месяцев
Всего:	254	250	420
в гемоглобине	175	190	320
в миоглобине	19	30	50
в депо	60	30	50

Таким образом, железодефицитная мать формирует железодефицитное состояние у ребенка не столько в период беременности, сколько в период кормления грудным молоком.

Отдельно стоит вопрос о том, каким образом дефицит железа приводит к снижению продукции эритроцитов. В настоящее время изучается роль ингибиторов эритропоэза, таких, как туморонекротический фактор, продуцируемый моноцитами, и интерлейкин 1, концентрация которых нарастает при железодефиците.

4.2. Клиническая картина железодефицитной анемии

Общепринятой классификации железодефицитной анемии не существует. По выраженности клинических проявлений выделяют следующие стадии железодефицитного состояния (табл. 10):

1 - потеря железа превышает его поступление, постепенное истощение запасов, всасывание в кишечнике компенсаторно увеличивается;

Таблица 10

Некоторые показатели обмена железа в зависимости от степени его дефицита

Показатель	Истощение запасов	Снижение эритропоэза	Железодефицитная анемия
Ферритин	↓	↓↓	↓↓
Трансферрин	N	↑	↑
Сывороточное железо	N	↓	↓
Гемоглобин	N	N (пограничный)	↓
Насыщение трансферрина	N	↓	↓
Железосвязывающая способность сыворотки	↑	↑	↑

Примечание. Обозначения: N - нормальный уровень, ↓ - снижение показателя, ↓↓ - выраженное снижение показателя, ↑ - повышение показателя.

2 - истощение запасов железа препятствует нормальному эритропоэзу, показано, что эритропоэз начинает падать при снижении

уровня сывороточного железа ниже 50 мкг%, а насыщения трансферрина ниже 16%.

- 3 - развитие анемии легкой степени (компенсированной), нередко при нормальном цветовом показателе и других индексах насыщения эритроцитов гемоглобином.
- 4 - выраженная (субкомпенсированная) анемия с явным снижением насыщения эритроцитов гемоглобином.
- 5 - тяжелая анемия с циркуляторными нарушениями и тканевой гипоксией.

Клиническая картина железодефицитной анемии разнообразна и в меньшей степени обусловлена анемическим синдромом, а в большей - сидеропенией. Уже на ранних стадиях дефицита железа снижаются его запасы и наблюдаются изменения со стороны различных органов и систем.

4.2.1. Сидеропения (гипосидероз)

Гипосидероз связан с тканевым дефицитом железа, необходимого для функционирования органов и тканей. Следует различать гипосидероз без анемии (субкомпенсированная стадия) и гипосидероз, сопровождающий анемию. Выделяют 4 основных группы органов, в которых проявления гипосидероза выражены максимально:

- кожные покровы, придатки кожи и слизистые (сухость, поражение волос и ногтей);
- желудочно-кишечный тракт (снижение и извращение аппетита, дисфагия, запоры или диарея, глоссит, жжение языка, эзофагит; морфологически в слизистых ротовой полости - атрофия, гиперкератоз, вакуолизация эпителия; в желудке - дистрофические изменения клеток слизистой оболочки, главным образом тела желудка, с развитием секреторной недостаточности);
- нервная система (повышенная утомляемость, шум в ушах, головокружение, головные боли, снижение интеллектуальных возможностей);
- сердечно-сосудистая система (тахикардия, диастолическая дисфункция).

Симптомы сидеропении у больных с железодефицитной анемией в порядке убывания частоты встречаемости следующие:

- сухость кожи, заставляющая женщин постоянно пользоваться кремами;

- ломкость и слоистость ногтей, нет возможности отрастить ногти, их приходится очень коротко обрезать;
- поперечная исчерченность ногтей, ногти становятся плоскими, иногда принимают вогнутую «ложкообразную» форму (койлонихии);
- расслаивание кончиков волос, они секутся, женщин беспокоит невозможность отрастить волосы;
- общая слабость, невозможность сосредоточиться, снижение памяти, повышенная утомляемость, длительно сохраняющиеся астения и снижение работоспособности после перенесенных вирусных респираторных инфекций;
- извращение вкуса в виде неумемного желания есть мел, зубную пасту, пепел, краски, землю и т.д. (патофагия);
- необычное пристрастие к некоторым запахам, чаще - ацетона, бензина (патоосмия);
- редко наблюдается нарушение целостности эпидермиса, в частности, примерно у 5 - 10 % больных, появляется ангулярный стоматит, в просторечье - заеды: изъязвления, трещины с воспалительным валом в уголках рта (хотя эта патология может быть признаком и гиповитаминоза);
- лишь некоторые больные отмечают чувство жжения языка, признаки глоссита;
- крайне редким признаком может быть нарушение глотания из-за образования пищеводных перегородок (сидеропеническая дисфагия - синдром Пламмера - Винсона), что вынуждает врача подозревать рак пищевода;
- симптоматика гастрита (тяжесть, боли) выражена не столь отчетливо, как при гастритах иного происхождения;
- дизурия и недержание мочи при кашле, смехе, ночной энурез иногда наблюдается у девочек, реже у взрослых женщин.

К симптомам железодефицитной анемии, связанным с дефицитом, железа относится и специфическая бледность кожи, часто с алебастровым или зеленоватым оттенком, что явилось основанием для названия данного вида анемии «ювенильным хлорозом» (зелень) и «бледной немочью». Внешний вид больных иногда настолько характерен (бледность, короткая «мальчишеская» стрижка, редкие волосы, короткие ногти), что опытный врач может сформулировать диагностическую гипотезу, что называется «от двери», еще не приступив к расспросу пациентки.

Можно отметить "синеву" склер - симптом голубых склер, причем чувствительность и специфичность данного признака составляют 60 и 80% соответственно (Л.И. Дворецкий). Этот феномен объясняют дистрофическими изменениями при дефиците железа роговицы глаза, через которые просвечивают сосудистые сплетения, создающие "синеву". Это привлекающий внимание признак, который должен ориентировать врача в поиске возможности железодефицитного характера анемии.

В последнее время проблеме дефицита железа без анемического синдрома стали придавать большое самостоятельное значение, так как появились доказательства того, что клинически не манифестный дефицит играет роль в развитии таких состояний, как умственная отсталость детей и сердечная недостаточность.

Наличие железодефицитной анемии вызывает функциональные расстройства со стороны многих органов и систем ребенка. При железодефицитной анемии индекс интеллектуального развития составлял к 12 месяцам 96 (в контроле 102) а физического - 89 (контроль 100). Отмечалась корреляция между физическим и умственным развитием, выраженностью и длительностью анемии (табл. 11).

Таблица 11

Влияние железодефицитной анемии на умственное и интеллектуальное состояние детей в 12 месяцев

Показатели	Характеристика анемического синдрома		
	Тяжесть анемического синдрома		
Уровень гемоглобина	< 10,4 г/л	10,5-10,9 г/л	> 11 г/л
Индекс физического развития	86	94	98
Индекс интеллектуального развития	94	98	104
	Длительность анемического синдрома		
Длительность анемии	< 3 месяцев		> 3 месяцев
Индекс физического развития	94		86
Индекс интеллектуального развития	99		94

Дети, страдающие железодефицитной анемией даже кратковременно, и в случае ее лекарственной коррекции отстают от своих

сверстников. Так, в группе, где в 4-месячном возрасте диагностировалась анемия и в последующем проводилась ее терапия, к 12 месяцам наблюдалась картина, представленная в табл. 12.

Таблица 12

Показатели умственного и физического развития детей с железодефицитной анемией, компенсированной в первом полугодии жизни (% детей)

Показатели	Дети с анемией	Контроль
<i>Умственного развития</i>		
Толкание машины	56	77
Листание страниц книги	69	83
Имитация слов (мама, папа) в 12 месяцев	13	47
Имитация слов (мама, папа) в 15 месяцев	75	100
Два связанных смыслом слова в 12 месяцев	0	7
Два связанных смыслом слова в 15 месяцев	42	93
Узнавание собственных предметов в 12 месяцев	0	18
Узнавание собственных предметов в 15 месяцев	25	60
<i>Физического развития</i>		
Ходьба с поддержкой	85	97
Ходьба без помощи	38	67
Садится из стоячего положения	67	97
Игра в ладушки	82	97
Самостоятельно встает	64	93
Встает из сидячего положения в 12 месяцев	3	7
Встает из сидячего положения в 15 месяцев	42	80
Стоит с поддержкой на одной ноге в 12 месяцев	0	10
Стоит с поддержкой на одной ноге в 15 месяцев	8	40

Из представленных данных видно, что даже в случае компенсации железодефицитного состояния различия в умственной и интел-

лектуальной сфере сохраняются. Показано, что в 5-летнем возрасте, когда о железодефицитной анемии уже давно забыли, остаются выявленные различия в группе детей с анемией в раннем возрасте и без нее.

Важно подчеркнуть, что речь идет не о гемической гипоксии, а о недостаточности именно железа. При дефиците железа нарушается миелинизация нервных стволов, что, по-видимому, носит необратимый характер, снижается количество и чувствительность D2-рецепторов в аксонах. В исследованиях отмечено снижение электрической активности в полушариях и затылочных долях мозга.

Некоторые авторы связывают с дефицитом железа нарушения мышления, снижение когнитивных функций и памяти, развитие болезни Паркинсона и Альцгеймера. Участие железа в деятельности дофаминэнергетической и опиатной нейромедиаторных систем, в процессах миелинизации нервных стволов центральной нервной системы делает понятными неврологические проявления железодефицитной анемии.

При дефиците железа неспецифически снижается иммунитет, больные подвержены вирусным респираторным инфекциям. Показано, что дефицит железа сопровождается снижением пролиферативной активности лимфоцитов и синтеза интерлейкина 2. Кроме того, снижаются трудоспособность, концентрация внимания, существенным образом меняется качество жизни.

Еще до развития выраженной анемии дефицит железа может сопровождаться нарушением деятельности миокарда, в частности - диастолической дисфункцией, что обусловлено именно сидеропенией, а не анемией (С.Г. Горохова, 1999, 2000). Проведенное эхокардиографическое исследование функции сердца у пожилых больных с железодефицитной анемией 2-й степени тяжести показывает наличие у них диастолической дисфункции левого и правого желудочков и быстрое обратное развитие эхокардиографических изменений при назначении железосодержащего препарата Сорбифер Дурулес значительно раньше увеличения уровня гемоглобина.

Следует отметить, что в литературе весьма мало работ о связи между анемией, дефицитом железа и функционированием сердечной мышцы. Так, в работе М. Kikuchi (1999) представлены данные о том, что на фоне анемии у пожилых больных значительно выше частота суправентрикулярных и желудочковых аритмий. На фоне приема железосодержащих препаратов у них одновременно с рос-

том уровня гемоглобина отмечено изменение уровня предсердного натрийуретического гормона, частоты сердечных сокращений (ЧСС), уменьшение веса тела.

У детей гемоглобин менее 6 г/л ассоциируется с дисфункцией левого желудочка и застойными явлениями (Hayashi, 1999): высокая скорость раннего диастолического наполнения, высокий сердечный индекс за счет увеличения преднагрузки, ЧСС, снижения постнагрузки. При компенсации анемии все показатели деятельности сердца приходят к норме.

Таким образом, анализ литературы демонстрирует необходимость более детальной разработки данной проблемы - связи между дефицитом железа и функцией миокарда.

4.2.2. Анемический синдром

Анемический синдром при дефиците железа проявляется хорошо известными и неспецифическими для анемии любого происхождения симптомами:

- головокружение,
- шум в ушах,
- мелькание мушек перед глазами,
- сердцебиение,
- одышка при физической нагрузке.

Выраженность проявлений анемического синдрома в значительной степени зависит от скорости снижения уровня гемоглобина и, следовательно, от адаптации пациента. В большинстве случаев железодефицитная анемия нарастает постепенно (в отличие от острых кровопотерь), и больные хорошо адаптируются к ней; особенно женщины свыкаются со своим недомоганием, приписывая его переутомлению, психическим и физическим перегрузкам.

Нередко больные впервые обращаются к врачу в связи с такими неожиданными и вызывающими у них обеспокоенность ситуациями, как обморочные состояния и связанные с ними падения. При уменьшении содержания гемоглобина у больных с коронаросклерозом могут учащаться приступы стенокардии, значительно увеличивается потребность в нитроглицерине, отчетливо снижается толерантность к физической нагрузке. В ряде случаев стенокардитические жалобы являются ведущими в клинической картине, появляются «ишемические» изменения на ЭКГ, в связи с чем больные экс-

тренно госпитализируются с подозрением на нестабильную стенокардию или на инфаркт миокарда. В отличие от коронарогенных изменений ЭКГ при анемиях, как правило, отсутствует характерная динамика, картина остается «застывшей» на долгое время.

При появлении выраженной анемии снижается минутный объем крови (анемическое сердце), а в случаях предсуществующей сердечной недостаточности последняя на фоне развития анемии может усугубляться, становиться рефрактерной к лечению. Генерализованная тканевая гипоксия, являющаяся следствием анемии, приводит к сердечной недостаточности, протекающей с гиперкинетическим синдромом, проявляющимся ускорением кровотока, увеличением минутного объема крови, высокой фракцией выброса левого желудочка, снижением общего периферического сопротивления. Вместе с тем, не существует четких и доказательных соотношений между степенью анемии и степенью сердечной недостаточности (см. 4.2.1.).

У больных с дисциркуляторными энцефалопатиями, особенно в пожилом возрасте, на фоне развития анемии и тканевой гипоксии может наступать декомпенсация имеющегося сосудистого поражения головного мозга.

4.2.3. Особенности железодефицитной анемии в пожилом возрасте

У подавляющего большинства врачей сложилось впечатление, что в пожилом возрасте железодефицитная анемия встречается редко, что это преимущественно болезнь женщин детородного периода. Это не так. Другое дело, что на смену менструальным кровопотерям и беременности как основным этиопатогенетическим факторам этой формы анемии у молодых женщин приходят кровопотери из желудочно-кишечного тракта. В пожилом возрасте эта анемия чаще выявляется у мужчин, у которых выше частота заболеваний кишечника. Вторая причина этого заблуждения - особенности клинических проявлений железодефицитной анемии у пожилых, нестандартность клинической картины. Основными отличиями являются:

- адаптация пожилых к низкому гемоглобину;
- изменение (извращение) специфической симптоматики: очень малая выраженность проявлений гипосидероза (ломкость ногтей и волос, сухость кожи);

- множественность сопутствующей патологии (полиморбидность) и неспецифических симптомов;
- отсутствие явных кровотечений, нередко сочетание нескольких факторов, каждый из которых в отдельности не должен вызывать железодефицитную анемию (алиментарный фактор и нетяжелая хроническая инфекция, кровопотеря при эритроцитурии и синдромом недостаточности всасывания);
- преобладание в клинике желудочных расстройств тошноты, тяжести в эпигастрии, мышечной слабости, среди которых теряются симптомы анемии;
- нередко первые проявления анемии - маски других заболеваний, например стенокардия или нарастание сердечной недостаточности;
- сочетание нескольких патогенетических вариантов анемии (трудности лабораторной диагностики), например сочетание с В₁₂-дефицитной анемией (часто дефицит железа проявляется лишь при успешном лечении В₁₂-дефицитной анемии);
- нежелание пациента и персонала проводить полноценное обследование;
- гипотетическая связь анемии с медикаментами (больше склонны к этой псевдогипотезе врачи);
- неадекватное назначение противоанемических средств (совместное применение препаратов железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты), «смазывающее» клиническую картину.

В целом в пожилом возрасте симптоматика железодефицитной анемии существенно отличается от симптоматики в молодом возрасте (табл.13).

Таблица 13

**Изменения симптоматики железодефицитной анемии
с возрастом (экспертная оценка в %)**

Симптомы	Частота симптома у лиц моложе 60 лет	Частота симптома у лиц старше 60 лет
1	2	3
	Малокровие	
Головокружение	5	15
Слабость	15	10
Гипотония	1	1
Ортостазы	1	5
Одышка	1	10
Стенокардия	1	5

Продолжение табл. 13

1	2	3
	Гипосидероз	
Сухость кожи	99	20
Поражение волос	99	20
Поражение ногтей	99	20
Заеды	5	1
Извращение вкуса	20	1
Пристрастия к запахам	15	1

4.2.4. Лабораторная диагностика дефицита железа

Лабораторные исследования выполняются для выявления собственно анемии и для установления ее железodefицитной природы. Другая группа исследований направлена на определение запасов железа в организме. Эти тесты могут выполняться и при отсутствии анемического синдрома. К первой группе следует отнести рутинные анализы периферической крови и определение сывороточного железа, ко второй - исследования внутриклеточного содержания железа и большой комплекс биохимических тестов.

Основным лабораторным признаком, позволяющем заподозрить железodefицитный характер анемии, остается низкий цветовой показатель (ЦП), отражающий содержание гемоглобина в эритроците и представляющий собой расчетную величину. При дефиците железа он, как правило, становится ниже 0,85 (норма 1). Цветовой показатель рассчитывается по формуле:

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Hb} \times 3^{11}}{\text{В}}, \quad (1)$$

где

Hb - содержание гемоглобина, г/л,

В - число эритроцитов в 1 л крови.

Ошибки в подсчете ЦП связаны, в первую очередь, с неправильным определением гемоглобина и числа эритроцитов. К сожалению, нередко приходится наблюдать в результатах анализа крови, что ЦП нормален, а эритроциты «дырявые», содержат мало гемоглобина, т.е. имеет место неадекватное определение этого важного показателя.

В последнее время, в связи с широким распространением автоматов для подсчета показателей крови, часто стали рассчитывать среднее содержание гемоглобина в эритроците (среднее корпускулярное содержание гемоглобина - МСН) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (МСНС). МСН можно высчитать по формуле:

$$\text{МСН} = \frac{\text{Hb}}{\text{В}}, \quad (2)$$

где

Hb - содержание гемоглобина, г/л,

В - число эритроцитов в 1 л крови.

Анализируя формулы (1) и (2), можно прийти к простому выводу о том, что они различаются лишь множителем 3^{11} , тогда как исходные физиологические параметры идентичны. Таким образом, ЦП и МСН - величины, имеющие однонаправленное клиническое значение, различаются лишь порядком идентичных величин и легко взаимозаменяемы.

МСНС вычисляется по формуле:

$$\text{МСНС} = \frac{\text{Hb}}{\text{Ht}}, \quad (3)$$

где

Hb - содержание гемоглобина, г/л,

Ht - гематокрит, %.

Нормальное значение МСНС - 30-38 г/дл. Следует учитывать, что в автоматических анализаторах крови гематокрит высчитывается как производное от эритроцитов, а не путем центрифугирования, как это должно быть. Формула для пересчета уровня эритроцитов в гематокрит следующая:

$$\text{Ht} = \frac{11,72 + 5,045 \times \text{Эр}}{10^{11}}, \quad (4)$$

где

Ht - гематокрит, %.

Эр - число эритроцитов в 1 л крови.

Значение МСНС является производным от уровня эритроцитов и гемоглобина, т.е. величиной, чье значение изменяется аналогично ЦП и МСН. Поэтому мы считаем, что и МСН, и МСНС - дань моде, дань аппаратным методам исследования, а не новые параметры, изменившие наши представления о диагностике анемий.

Наиболее точным методом анализа содержания гемоглобина в эритроцитах остается морфологическое исследование эритроцитов. При железодефицитной анемии выявляется отчетливая **гипохромия**, характеризующаяся наличием широкого просветления в центре эритроцита, которое напоминает бублик или кольцо (**анулоцит**). В норме соотношение диаметра центрального просветления и периферического «затемнения» в эритроците соотносится, примерно, как 1:1, при гипохромии - как 2-3:1. В мазке крови больных железодефицитной анемией преобладают микроциты - эритроциты уменьшенного размера, отмечается **анизоцитоз (неодинаковая величина) и пойкилоцитоз (различные формы)** эритроцитов.

При железодефицитной анемии могут обнаруживаться и **мишеневидные эритроциты**, хотя их число составляет 0,1-1% от общего числа клеток. Обнаружение таких эритроцитов не должно вводить врача от правильного диагноза, несмотря на то, что в большинстве руководств и учебников однозначно написано, что мишеневидные эритроциты встречаются исключительно при талассемии.

Количество **сидероцитов** (эритроциты с гранулами железа, выявляемые при специальной окраске) резко снижено по сравнению с нормой вплоть до полного их отсутствия. Содержание ретикулоцитов в крови, как правило, в пределах нормы, за исключением случаев выраженной кровопотери при соответствующей патологии (обильные носовые и маточные кровотечения) или на фоне лечения препаратами железа. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменено. У некоторых больных может наблюдаться тромбоцитоз, исчезающий после коррекции анемии.

Морфологическое исследование костного мозга для диагностики железодефицитной анемии может иметь значение лишь при специальной окраске на железо для подсчета **сидеробластов** (эритроидные клетки костного мозга с гранулами железа), количество которых у больных с этой анемией значительно снижено.

Запасы железа в организме определяются с помощью нескольких методов, имеющих различную распространенность в нашей стране:

- исследование сывороточного железа;
- исследование общей железосвязывающей способности сыворотки с вычислением латентной железосвязывающей способности сыворотки;
- исследование уровня ферритина;
- исследование насыщения трансферрина;
- десфераловый тест.

Нормальные показатели содержания **сывороточного железа** у мужчин и женщин составляют 13-30 и 12-25 мкмоль/л соответственно; при железодефиците этот показатель снижен.

Проведение данного исследования требует соблюдения некоторых правил (Л.И. Идельсон). При подготовке пробирок к исследованию их необходимо обрабатывать соляной кислотой и отмывать бидистиллированной водой, так как использование для мытья обычной дистиллированной воды, содержащей незначительные количества железа, влияет на результаты исследования. Для высушивания пробирок не следует использовать сушильные шкафы: с их стенок при нагревании в посуду попадает незначительное количество железа. Сразу после взятия крови пробирку обязательно закрывают пробкой или крышечкой из алюминиевой фольги либо специальной вощеной мембраной, так как при центрифугировании в нее попадает мелкая металлическая пыль. Можно использовать и пластиковые пробирки, но некоторые требования к получению и обработке крови сохраняют свою значимость и в этом случае.

Концентрация железа в сыворотке подвержена суточным колебаниям - в утренние часы уровень железа выше. Непосредственно перед месячными и во время менструации уровень сывороточного железа выше, чем после окончания менструации. Содержание железа повышается в первые недели беременности и значительно снижается в последнем триместре. Некоторые контрацептивы повышают уровень сывороточного железа. Очень быстро повышается показатель сывороточного железа после приема железосодержащих лекарственных средств, однако этот подъем, затушевывающий истинную картину, кратковременен - 2-4 дня после однократного приема, после чего происходит возврат значений показателя к исходному уровню. Могут наблюдаться и случайные вариации в исследуемых

показателях, обусловленные, например, резким повышением мяса в рационе, накануне исследования. Все это заставляет внимательно отнестись к процедуре сбора анамнеза у этих больных.

Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), отражает степень "голодания" сыворотки и насыщения железом трансферрина. Суть метода состоит в том, что к исследуемой сыворотке добавляется избыток железа; часть его связывается с трансферрином, а несвязанная часть железа удаляется с помощью абсорбции. После этого определяют содержание железа, связанного с белком, и рассчитывают количество железа, которое может связать 1 л сыворотки. В норме ОЖСС 30-85 мкмоль/л, при дефиците железа значение показателя увеличивается.

Разница между показателями ОЖСС и сывороточного железа характеризует **латентную железосвязывающую способность сыворотки**. Отношение показателя железа сыворотки к ОЖСС, выраженное в процентах, отражает степень **насыщения трансферрина железом** (норма - 16-50%). Для железодефицитной анемии характерны повышение ОЖСС, значительное повышение латентной железосвязывающей способности и снижение процента насыщения трансферрина.

Снижение уровня **ферритина** в сыворотке является наиболее чувствительным и специфичным лабораторным признаком дефицита железа; в норме содержание ферритина составляет 15-20 мкг/л.

Десферал (десфероксамин) - комплексон, связывающий железо и выводящий его с мочой, на чем основан **десфераловый тест**. В норме после внутривенного введения 500 мг десферала с мочой выводится от 0,8 до 1,2 мг железа, в то время как у больных при наличии дефицита железа количество выделяемого с мочой железа составляет 0,2 мг и ниже. В то же время при избыточном содержании железа в запасах количество железа, выделяемого с мочой после введения десферала, превышает норму. Этот тест используется редко, чаще для диагностики гемосидероза, а не сидеропении.

4.3. Диагностический поиск при железодефицитной анемии

Последовательность диагностического поиска при подозрении на железодефицитную анемию может быть условно представлена в виде следующих этапов:

- формирование первичной диагностической гипотезы;
- определение гипохромности анемии;
- доказательства дефицита железа и исключение редких, нежелезодефицитных причин гипохромии и микроцитоза;
- определение причины дефицита железа.

4.3.1. Формирование первичной диагностической гипотезы

Уже при первой встрече у врача обычно создается обоснованное впечатление о наличии дефицита железа. Такая уверенность возникает при обнаружении классических признаков сидеропении, о которых речь шла выше (4.2.1). Вместе с тем, следует уже на этом этапе попробовать определить источники кровопотери: уточнить объем менструальных кровопотерь (о повышенной кровопотере говорит наличие сгустков, смена более 3-4 прокладок в день, выделения крови на протяжении 5 дней и более), наличие геморроидальных кровотечений, носовых кровотечений, кровоточивости десен (особенно при ношении зубных протезов). Обнаружение таких кровопотерь убеждает врача в правильности направления диагностического поиска.

При расспросе следует уточнить длительность существования проявлений сидеропении, оценить эффективность или безуспешность предшествующей терапии (обязательно уточнить, какими препаратами проводилось лечение, дозы, используемые схемы).

Нередко используется понятие «рефрактерная железodefицитная анемия», как правило, в этих случаях речь идет о неадекватной терапии железосодержащими препаратами, когда назначаются заведомо малые дозы железа!

4.3.2. Определение гипохромности анемии

Под термином гипохромность понимают снижение содержания гемоглобина в эритроците, определяемое визуально при микроскопии. Вместе с тем, гипохромность - это и снижение цветового показателя и насыщения эритроцита гемоглобином. Но главным критерием остается визуальная картина клеток.

Важнейшим тезисом является то, что **все железодефицитные анемии являются гипохромными!** В связи с этим, врач при рассмотрении результатов анализа крови должен обязательно обращать внимание не только на цветовой показатель (надо помнить, что он может быть рассчитан неправильно при ошибочном подсчете лаборантом количества эритроцитов!), но и на морфологическую картину эритроцитов, которая отражается в анализе врачом-лаборантом, просматривающим мазок, чаще - на обратной стороне стандартного бланка (например, гипохромия, микроцитоз, и т.д.). Желательно, особенно в сомнительных случаях, обсудить результаты анализа периферической крови с врачом-лаборантом и повторно совместно просмотреть мазки крови пациента.

4.3.3. Доказательства дефицита железа и исключение редких, нежелезодефицитных причин гипохромии и микроцитоза. Сидероахрестические анемии

Наличие гипохромной анемии делает весьма вероятным предположение о наличии железодефицитной анемии, однако не исключает гипохромные анемии другого происхождения. Здесь уместен и другой тезис: **не все гипохромные анемии являются железодефицитными!**

Это крайне важная позиция, так как ошибочное назначение при гипохромной анемии препаратов железа может повлечь за собой еще большую "перегрузку" запасов железа в органах и тканях, не только не оказывая никакого лечебного эффекта, но и приводя к тяжелому гемосидерозу. Основные виды гипохромных анемий (за исключением железодефицитной) следующие:

- Анемии, связанные с перераспределением железа при хронических заболеваниях (см. анемии хронических заболеваний раздел 8), в некоторых руководствах рассматривается как результат нарушения реутилизации железа.
- Анемии, обусловленные нарушением транспорта железа (атрансферринемия) - крайне редкая патология, вызываемая дефектом молекулы трансферрина. При этом, наряду с анемией, выявляется гемосидероз лимфоидной ткани.
- Анемии, связанные с нарушением утилизации железа. В клетках содержание железа повышено, но оно, вследствие возникающих

в результате наследственных дефектов активности некоторых ферментов (гемсинтетаза), не включается в молекулу гема.

- Нарушение синтеза глобина и его гемоглобинизации - гемоглобинопатии (талассемия и другие сходные заболевания - см. 7.2.1).

Анемии, при которых нарушается утилизация железа, носят название сидероахрестических (сидеро - железо, ахрезия - неиспользование). При этом общие запасы железа в организме нормальные или даже избыточные. **Врожденные сидероахрестические анемии** могут быть сцепленные с полом (реагирующие на витамин В₆-пиридоксин и не реагирующие на пиридоксин) и аутосомные. Нарушение синтеза гема связано с наследственным дефицитом ферментов, участвующих в синтезе порфиринов - основного субстрата гема. В результате нарушения образования порфиринов (протопорфирина) железо не включается в молекулу гема и фактически не используется на нужды эритропоэза. Железо откладывается в различных органах и тканях (печень, поджелудочная железа и др.), развивается гемосидероз внутренних органов. Наследственная сидероахрестическая анемия, связанная с нарушением синтеза порфиринов, диагностируется при изучении семейного анамнеза, исследовании количества сидеробластов в костном мозге, содержания порфиринов в эритроцитах, биосинтеза порфиринов *in vitro* из γ -аминолевулиновой кислоты.

Приобретенные сидероахрестические анемии могут быть первичными (идиопатическими) и вторичными, возникающими в результате воздействия некоторых медикаментов (изониазид, ПАСК, хлорамфеникол, циклосерин и др.), алкоголя, что приводит к дефициту витамина В₆, а кроме того, встречаются при свинцовой интоксикации. Диагностика В₆-дефицитной анемии основана на нормализации гемоглобина после отмены перечисленных выше препаратов или после назначения витамина В₆. Диагностике хронической интоксикации способствует исследование содержания γ -аминолевулиновой кислоты в моче, свободного протопорфирина в эритроцитах, неврологическое обследование (полиневропатия).

Могут быть и иные патофизиологические механизмы сидероахрестии, которые до настоящего времени не расшифрованы; следует помнить, что в некоторых случаях (иногда спустя 10 лет) у таких больных развивается острый лейкоз. Признаками сидероахрестических анемий являются:

- низкий цветовой показатель,

- гипохромия эритроцитов,
 - ретикулоцитопения (ретикулоцитоз при свинцовой интоксикации),
 - повышение содержания сывороточного железа.
Дополнительно можно выявить:
 - снижение общей железосвязывающей способности сыворотки,
 - высокий уровень ферритина,
 - признаки гемосидероза внутренних органов (биопсия),
 - повышенную экскрецию железа с мочой после введения десферала.
- В табл. 14 сведены основные дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий.

Таблица 14

Основные дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий

Признаки	ЖДА	САА	ТА	АХЗ
1	2	3	4	5
Клинические признаки гипосидероза	+	-	-	-
Семейные (наследственные) случаи заболевания	Могут быть	Могут быть при некоторых формах	+	-
Число ретикулоцитов	N	N или ↑ (свинцовая интоксикация)	N или ↑	N
Отношение микроцитоз (М) - гипохромия (Г)	M>Г	M>Г	M>Г	M<Г
Сывороточное железо	↓	↑	↑	↑
ОЖСС	↑	N	N	↓
Насыщение трансферрина	< 10%	> 50%	> 50%	> 10%
Ферритин сыворотки (N 30-300 нг/мл)	<12	>400	>400	30-400

Продолжение табл. 14

1	2	3	4	5
Ферритин эритроцитов (N 5-48 аг на клетку)	< 5	> 50	> 50	5-45
Непрямой билирубин	N	N	↑	N
Базофильная пунктация эритроцитов	-	+	+	-
Мишеневидность эритроцитов	±	-	+	-
Проба с десфералом	-	+	+	-
Размеры печени и селезенки	N	N или ↑	↑	Зависит от характера заболевания
Количество сидеробластов и сидероцитов	↓	↑	↑	N
Дополнительные признаки	Хронические кровопотери	Контакт со свинцом, прием определенных медикаментов	Признаки гемосидероза органов (сахарный диабет, гепатомегалия)	Признаки активного воспалительного процесса, опухоли, уремии
Эффект от лечения препаратами железа	+	-	-	±

Примечание. Обозначения: + - наличие признака, - - отсутствие признака. ± - признак может встречаться, ↑ - повышение показателя, ↓ - понижение показателя, N - нормальный уровень показателя, ЖДА - железодефицитная анемия, ТА - талассемия, АХЗ - анемии хронических заболеваний, САА - сидероахрестические анемии.

4.4. Определение причины дефицита железа

Железодефицитная анемия является лишь синдромом, осложняющим самые разные заболевания, большинство из которых - курабельны (миома матки, дисфункциональные кровотечения, язва желудка, кровоточащий геморрой и др.). Посему поиск причины железодефицитной анемии должен проводиться со всей тщательностью, базироваться на учете наиболее вероятных причин в каждом конкретном случае. Для проведения такого исследования нередко привлекаются все современные методы, включая эндоскопию, компьютерную томографию, радионуклидные и т.д.

Необходимо стремиться к тому, чтобы оставалось как можно меньше неопределенности в вопросе о причинах дефицита железа, недопустимы такие понятия и диагнозы, как «идиопатическая» или «неясной этиологии» железодефицитная анемия, так как при таком подходе врач как бы снимает с себя ответственность за поиск основной причины заболевания и ее устранение!

У женщин детородного возраста основной причиной железодефицита остаются менструальные кровопотери, повышенная потребность в железе лежит в основе дефицита железа у беременных и кормящих матерей; у мужчин - чаще кровопотери из желудочно-кишечного тракта; у детей - алиментарная недостаточность при повышенной потребности в железе (табл. 15).

Наиболее частыми причинами потерь железа в пожилом возрасте независимо от пола становятся микрокровоотечения из желудочно-кишечного тракта (эрозии и язвы желудка, полипоз, дивертикулярная болезнь, опухоли кишечника, геморрой и др.), дополнительное значение может приобретать конкурентное потребление железа бактериями при дисбактериозах, дивертикулезах. Дефициту железа может способствовать алиментарный его недостаток, нарушение всасывания (например, при хронических панкреатитах), частый забор крови на исследования, постоянные небольшие кровопотери из ротовой полости из-за проблем с зубными протезами, гематурия вследствие пиелонефрита, поликистоза почек, мочекаменной болезни, рака почки или мочевого пузыря, геморрагического цистита. У пожилых нередко можно наблюдать сочетание нескольких факторов

развития дефицита железа, каждый из которых в отдельности не должен вызывать анемию, но становится значимым в совокупности. Установление причины кровопотери и дефицита железа у пожилого пациента - обычно сложная диагностическая задача, требующая, кроме прочего, тесного сотрудничества пациента и врача.

Нередко источник потери железа установить не удается и проводится эмпирическая заместительная терапия. Многие пожилые люди отказываются от эндоскопического обследования, и врачи, к сожалению, идут у них на поводу. Такой подход не имеет оправданий, так как дефицит железа может быть достаточно ранним признаком рака кишечника (например, малигнизации кровотокающего полипа), который успешно лечится. Кроме того, в пожилом возрасте удавалось радикально помочь больным с дефицитом железа при использовании диагностической лапаротомии, которая иногда позволяет выявить «невидимый» рак кишечника с последующим удалением опухоли (Л.Д. Гриншпун).

Причины дефицита железа различаются по частоте и в зависимости от возраста (см. табл. 15).

4.4.1. Кровопотери

Хронические кровопотери занимают первое место среди причин дефицита железа. Следует разделять кровопотери, обусловленные заболеваниями, и ятрогенные кровопотери, причем и первые, и особенно вторые не всегда получают адекватную оценку в качестве причины анемии со стороны не только больных, но и врачей, которые, зачастую, не отдают себе отчета в различиях механизмов развития анемии при острых и хронических кровопотерях. Острые кровотечения снижают запасы эритроцитов в организме, и вследствие этого в зависимости, как от степени кровопотери, так и от компенсаторной активации эритропоэза могут приводить к снижению их концентрации в крови. Хронические кровопотери, даже незначительные по объему, но продолжающиеся длительное время, приводят к истощению запасов пластического материала - железа с последующим нарушением синтеза эритроцитов и развитием анемии.

Кровопотери, приводящие к дефициту железа, характеризуются небольшим объемом теряемой крови, продолжительностью, часто протекают незаметно, скрытно!

Таблица 15

Ориентировочная частота причин дефицита железа в различных возрастных группах (экспертная оценка в %)

Причины дефицита железа	Новорожденные	Под-ростки	Взрослые	Пожилые
Менструальные кровопотери	0	40	60	0
Миоматозные кропотери	0	0	5	10
Беременность, лактация	0	0	15	0
Конкурентное потребление флорой кишечника	2	0	0	5
Перераспределение железа при инфекции, опухоли	0	0,5	5	15
Интраоперационные кровопотери	0	7	2	15
Эритроцитурия	0	0	1	2
Нарушение всасывания	4	0,5	0,5	3
Алиментарная недостаточность	93	40	1	5
Желудочно-кишечные кровотечения:				
язва желудка и 12-перстной кишки	0	10	2	5
геморрой	0	0	5	5
рак кишечника	0	0	0,5	5
другие кровотечения	1	1	1	10
уточненные				
другие кровотечения	0	2	1	20
неуточненные				

Если считать, что в 1 мл крови содержится 0,5 мг железа, то ежедневная потеря 2-3 чайных ложек крови (10 мл - 5 мг железа) существенно превышает нормальные суточные потери железа и не компенсируется поступлением его из пищи.

Как уже говорилось, **маточные кровопотери** являются основной причиной железодефицитной анемии у женщин детородного возраста и могут наблюдаться при следующих состояниях:

- меноррагии различного генеза (тромбоцитопатии и др.),

- дисфункциональные маточные кровотечения,
- миома матки,
- эндометриоз,
- злокачественные опухоли матки,
- наличие внутриматочных контрацептивов,
- задержка плаценты после родов (редко).

Особого внимания заслуживает группа женщин, страдающих меноррагиями, у которых гинеколог не обнаруживает заболевания и причина меноррагии остается для него неясной. Следует помнить, что обильные менструации могут быть результатом врожденного дефекта тромбоцитов - тромбоцитопатии, которая встречается достаточно часто и сопровождается, кроме маточных, десневыми, носовыми кровотечениями, образованием синяков на коже даже при незначительной травме. У этих женщин нередко можно обнаружить нарушение строения соединительной ткани (так называемые дисплазии) - гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана, подвижность и дистопию почек, изменение формы желчного пузыря, склонность к грыжеобразованию.

Обнаружение клинических признаков тромбоцитопатии должно сопровождаться проведением исследования агрегации тромбоцитов, так как имеются различные формы этой патологии, требующие различных подходов к лечению. Одним из наиболее доступных методов терапии является прием δ -аминокапроновой кислоты в рот во время менструации (З.С. Баркаган).

Обычно врач, получив от гинеколога заключение «данных за гинекологическую патологию нет», продолжает обследование больной в попытках установить истинную природу анемического синдрома. Между тем, ситуацию может разрядить простой подсчет приблизительного количества теряемой с менструальной кровью железа. В среднем женщина во время менструации теряет около 50 мл крови (25 мг железа), что определяет двукратные, по сравнению с мужчинами, потери железа (если распределить на все дни месяца - то около 1 мг в сутки). В то же время известно, что у женщин, страдающих меноррагиями, количество теряемой крови достигает 200 мл и выше (100 мг железа и более), а следовательно, среднесуточные потери железа составляют 4 мг и более. В подобных ситуациях потеря железа за 1 месяц превышает его возможное поступление с пищей на 30 мг, а за один год дефицит достигает 360 мг.

На скорость прогрессирования анемии при маточных кровопотерях, кроме выраженности меноррагий, будет влиять исходная величина запасов железа, особенности питания, предшествующие беременности и лактация и т.д. Для оценки объема теряемой в менструацию крови необходимо уточнить количество ежедневно меняемых женщиной прокладок и их характеристики (в последнее время используются прокладки с различными впитывающими свойствами, женщина выбирает себе прокладки в зависимости от объема кровопотери), наличие большого числа крупных сгустков. Относительно небольшой, «нормальной» кровопотерей считается использование 2 прокладок в день, наличие небольших (1-2 мм в поперечнике) сгустков и малого их числа.

Кровопотери из кишечной трубки являются наиболее частой причиной железодефицитной анемии у мужчин и неменструирующих женщин. Кровопотери могут возникать на всех уровнях пищеварительной системы:

- десневые кровотечения,
- пищеводные кровотечения,
- желудочные кровотечения,
- кровотечения из тонкого и толстого кишечника,
- кровотечения из прямой кишки и ануса.

Десневые кровотечения часто являются отражением нарушения функции тромбоцитов (тромбоцитопатия, обычно сочетание с носовыми кровотечениями и синяками), стоматита, и других воспалительных заболеваний десен, могут провоцироваться у пожилых наличием зубного протеза. Десневые кровотечения наблюдаются у больных на последних стадиях хронической почечной недостаточности и обусловлены ДВС-синдромом.

Нередко причиной кровопотерь становятся **поражения пищевода**: эрозивный эзофагит (часто вследствие рефлюкса при недостаточности кардии или грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), кровотечения из варикозных вен пищевода и кардиального отдела желудка (при циррозах печени и других формах портальной гипертензии).

Острые и хронические эрозии **желудка** (нередко медикаментозной природы), язвы желудка и 12-перстной кишки, опухоли желудка (чаще кровоточат злокачественные), полипы желудка становятся источником хронических кровопотерь, связанных с патологией желудка.

Частота хронических кровопотерь из **кишечника** возрастает с возрастом за счет роста частоты дивертикулеза тонкого кишечника (не только дивертикул Меккеля), дивертикулярной болезни кишечника (часто сопровождающихся воспалением - дивертикулитами, с диапедезом эритроцитов через воспаленную стенку), опухолей тонкого кишечника (встречается относительно редко, трудно диагностируется, но хорошо поддается хирургическому лечению, причем железодефицитная анемия - и это очень важно - нередко является первым симптомом опухоли), чаще - полипоза и опухолей толстого кишечника. Относительно редко кровопотери из желудочно-кишечного тракта обусловлены терминальным илеитом (болезнь Крона), неспецифическим язвенным колитом. В настоящее время патогенез анемии при этих заболеваниях рассматривается как многокомпонентный, характерный для анемий хронических заболеваний (см. раздел 8).

Одной из самых распространенных причин дефицита железа следует признать **кровоточащий геморрой**. Нередко можно выявить трещины заднего прохода, свищи, в частности копчиковый.

Нужно напомнить, что мелена наблюдается при кровотечениях только из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: пищевода или желудка, и свыше 100 мл крови одномоментно. Мелена - результат воздействия соляной кислоты на излившуюся кровь, мелены не бывает при кровотечениях из кишечника.

Диагностическое значение часто выполняемой «реакции кала на скрытую кровь» невелико. С одной стороны, высокочувствительная реакция с бензидином (проба Грегерсена) выявляет кровопотери, превышающие 15 мл/сутки и нередко дает ложноположительные результаты (наличие в рационе мяса и рыбы, овощей и фруктов - пероксидаза кожуры), с другой, - малочувствительная реакция с гваяковой смолой (проба Вебера) оказывается положительной при суточных кровопотерях не менее 30 мл. Кроме того, возможны ложноотрицательные результаты, причиной которых может быть диета с низким содержанием шлаков и высоким содержанием витамина С.

При скрытых, оккультных кровотечениях наиболее точным методом диагностики кровотечений является **исследование с радиоактивным хромом**, когда эритроциты больного инкубируют с радиоизотопом, отмывают и вводят в кровь, предварительно количественно определив активность. Затем измеряется радиоактивность каловых масс и рассчитывается объем кровопотери. Эритроциты с

хромом не реутилизируются в кишечнике, поэтому радиоактивность кала прямо пропорциональна объему кровопотери.

К сожалению, этот метод не дает ответа на вопрос о месте и источнике кровотечения в желудочно-кишечном тракте, однако он подтверждает, что кровопотеря связана именно с ним. Поэтому обязательно должны использоваться эндоскопические методы диагностики. Следует отметить, что не всегда источник кровопотери удается установить, иногда и из-за того, что больной отказывается от инвазивных, в том числе и оперативных, методов исследования. Долг врача убедить пациента закончить диагностический поиск, так как это, в конечном счете, может привести к полному излечению от смертельно опасных заболеваний.

Носовые кровотечения, отчасти так же, как и десневые, являются причиной развития железодефицитной анемии, главным образом, у больных с геморрагическими диатезами (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, тромбоцитопатии, тромбоцитопенические пурпур, ДВС-синдром).

Редкой причиной кровопотерь являются **кровопотери в замкнутые полости и в ткани**. Такая ситуация наблюдается при **эндометриозе** - эктопическом разрастании эндометрия в мышечном и подслизистом слое матки, реже - экстрагенитально (легкие, желудочно-кишечный тракт и т.д.). Происходящие изменения в очагах эндометриальной ткани, соответственно менструальному циклу, приводят к кровотечениям в замкнутые полости, например, между мышечными и подслизистым слоем или внутрь мышечного слоя матки. При этом железо, оказавшееся в полости, повторно не используется для эритропоэза, и тем самым формируется дефицит железа. В ряде случаев эктопические очаги эндометриоза сообщаются с полостью матки и проявляются меноррагиями. Поэтому во всех случаях меноррагий следует исключать в том числе и эндометриоз. Частота эндометриоза растет и составляет у женщин детородного возраста 2-5%.

Похожая ситуация в виде кровопотерь в замкнутые полости наблюдается при **изолированном легочном сидерозе**, а также при так называемых **гломических опухолях**. В основе изолированного легочного сидероза лежит нарушение проницаемости альвеол с диапедезом в их полость эритроцитов, фагоцитирующихся альвеолярными макрофагами. Железо, поглощенное макрофагами, пре-

вращается в гемосидерин, не может реутилизироваться для эритропоэза и откладывается в легочной ткани.

Болеют изолированным легочным гемосидерозом преимущественно молодые люди, у них выявляется гипохромная анемия, иногда кровохарканье, лихорадка. При обследовании обнаруживаются рентгенологические признаки диффузного поражения легких (мелкие или крупные очаговые тени на фоне сетчатого уплотнения легочной ткани), выявляется гемосидерин в мокроте или бронхиальном лаваже. Следует исключить **вторичный легочный гемосидероз**, развивающийся из-за пропотевания крови в альвеолы при митральном стенозе, врожденных пороках сердца.

Гломические опухоли возникают в замыкающих артериях, встречающихся в некоторых артерио-венозных анастомозах, например в легких, плевре, кишечнике, желудке. Источником легочных кровотечений могут быть и аневризматические изменения сосудов при врожденных **ангиопатиях-ангиоматозах**, например Рендю-Ослера. Ангиоматозы являются следствием нарушения строения соединительной ткани и нередко сочетаются с тромбоцитопатией: у больного наблюдается сочетанная кровоточивость из десен, носа, в легких.

Гематурия как причина дефицита железа - явление относительно редкое. Она может иметь место при хроническом гематурическом нефрите (IgA-нефропатии), мочекаменной болезни, несколько чаще при поликистозе почек, внутрисосудистом перманентном гемолизе (болезнь Маркиафавы), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, геморрагическом цистите. Следует иметь в виду, что гематурия не всегда клинически манифестируется макрогематурией и часто выявляется лишь при исследовании осадка мочи. Потери крови с мочой должны быть существенными для того, чтобы развился дефицит железа. Поэтому при эритроцитурии 1-2-10 и даже 50-100 эритроцитов в поле зрения рассматривать ее как причину развития железодефицита не представляется возможным. Вместе с тем, массивная гематурия может носить эпизодический характер и ее можно определить лишь при проведении повторных неоднократных анализов мочи.

Огромную и часто недооцениваемую адекватно роль играют **ятрогенные кровопотери**. К развитию дефицита железа могут приводить частые, повторные заборы крови для исследований. Так, по нашим оценкам, у больных на программном гемодиализе ежене-

дельно забирается 10-15 мл крови на исследования или 40-60 мл в месяц. Это, примерно, равно потере 20-30 мг железа в месяц. С учетом того, что на каждой процедуре гемодиализа у больного в аппарате остается 10-30 мл крови, что адекватно кровопотере в 160-480 мл в месяц, то становится понятным актуальность сокращения ятрогенных кровопотерь у этого контингента больных.

Классической причиной дефицита железа являются **кровопускания** у больных эритремией. У них нередко развивается картина выраженного гипосидероза, гипохромия эритроцитов при парадоксально нормальном или даже повышенном числе эритроцитов, обусловленным опухолевым ростом. В таком случае, наряду с продолжающимися кровопусканиями, больным показано назначение препаратов железа.

Нередко железodefицитная анемия развивается у **доноров крови**. Разрешен забор около 400 мл крови один раз в 2 месяца, однако некоторые доноры сдают кровь чаще. Дефицит железа усугубляется при наличии других факторов риска: меноррагии, алиментарная недостаточность. В настоящее время обсуждается кровопотеря, связанная с предоперационной подготовкой, когда у пациента забирают кровь для интраоперационной аутогемотрансфузии. При этом также может проявляться «скрытый» дефицит железа.

Следует помнить и о том, что железodefицитная анемия является одним из наиболее частых примеров истерических «болезней» - истерические анемии. Анемия в этих случаях чаще всего развивается при искусственно вызываемых кровотечениях из урогенитального тракта, ротовой или носовой полости. Нам неоднократно приходилось наблюдать такую картину, причем при цистоскопии обнаруживались уретрит и шеечный цистит, что помогало адекватно оценить ситуацию. Одной из особенностей таких состояний является отказ больных от приема железосодержащих препаратов (часто они просто выбрасывают назначаемое). В одном случае после начала введения железа парентерально и появления металлического привкуса во рту, женщина срочно выписалась из клиники.

Выведение «истерички» на «чистую воду» процесс не только сложный, но и опасный, делать это нужно очень осторожно, деликатно. Истерия - психическое заболевание, а не симуляция. На уровне подсознания идет направленный поиск сочувствия, а не материальной выгоды. Люди, подверженные истерии могут убить себя,

чтобы доказать свою болезнь и оставить образ страдающего человека.

4.4.2. Нарушения всасывания железа

Нарушения всасывания железа могут быть последствиями гастроэктомии, особенно по методу Бильрот II, когда происходит выключение части 12-перстной кишки, или хронического панкреатита и обусловленного им синдрома нарушенного всасывания (мальабсорбции). В принципе все патологические состояния 12-перстной и проксимальных отделов тонкой кишки могут приводить к развитию дефицита железа: энтериты, резекция тонкой кишки.

Изолированное нарушение всасывания является редкой причиной дефицита железа, но может приобретать большое значение при сочетании с другими факторами риска. Наш опыт свидетельствует о том, что поступающее с пищей железо может утилизироваться кишечной флорой, которая накапливается у пожилых больных в дивертикулах или в мегаколоне. Такая ситуация может, видимо, наблюдаться и при дисбактериозах. В этом случае речь будет идти о развитии состояния, которое можно характеризовать как конкурентное потребление железа.

4.4.3. Повышенная потребность или повышенный расход железа

Уже упоминалось, что при беременности, лактации, в период интенсивного роста у девушек и в меньшей степени подростков мужского пола расход железа многократно возрастает и при отсутствии достаточных его запасов может сопровождаться развитием железодефицитного состояния. Риск развития анемии возрастает при повторных беременностях с перерывом менее 3 лет, даже при исходных нормальных показателях.

У беременных может наблюдаться и **гемодилуция** вследствие задержки жидкости из-за повышения секреции антидиуретического гормона, альдостерона. Эта ситуация часто встречается врачам, но, к сожалению, обычно трактуется им как анемия, и без должного обследования женщинам назначают препараты железа, которые им вовсе не показаны. Помочь разобраться в причине снижения гемоглобина поможет изучение морфологии эритроцитов (отсутствие ги-

похромии при гемодилуции) и уровня сывороточного железа (нормальный уровень или незначительное снижение при гемодилуции).

В последнее время большое внимание уделяют относительно дефициту железа при активном лечении анемий с помощью стимуляторов эритропоэза: у больных V_{12} -дефицитной анемией на фоне лечения витамином V_{12} , при применении эритропоэтина у больных с анемиями хронических заболеваний. Значительная активация кроветворения требует большего количества железа, чем может быть обеспечено имеющимися запасами и на фоне ретикулоцитарного криза, свидетельствующего об адекватности выбранной терапии, у больных появляется гипохромия и отсутствует ожидаемый прирост гемоглобина и эритроцитов.

4.4.4. Нарушения транспорта железа

Картина железодефицитной анемии без истинного дефицита железа может иметь место при снижении в крови уровня трансферрина, возникающего при гипопропротеинемиях различного генеза (нефротический синдром, нарушение белково-синтетической функции печени, синдром нарушенного всасывания, алиментарная недостаточность). Снижение концентрации трансферрина или нарушение строения его молекулы может быть генетически обусловлено. Помочь диагнозу может тщательное изучение кинетики железа.

4.5. Алиментарная недостаточность

Недостаток железа в пище способствует возникновению дефицита железа вследствие отсутствия компенсации его потерь. Наибольшее значение этот фактор имеет у детей первого года жизни, получающих питание молоком с низким содержанием железа от матери, страдающей дефицитом железа. Подобные нарушения могут иметь значения и у лиц, придерживающихся строгой вегетарианской диеты, с низким социально-экономическим уровнем жизни, у пожилых, у больных с психической анорексией. Алиментарная недостаточность играет роль, как правило, в содружестве с повышенной кровопотерей. В табл. 16 представлена среднесуточная потребность в железе здорового человека в различные возрастные периоды.

Таблица 16

**Ориентировочная среднесуточная потребность в железе
здорового человека, мг**

Возрастная группа	Суточная потребность (всасываемого железа)	Рекомендуемые нормы потребления (содержание в про- дуктах питания)
Дети до полугода	0,5	6,0
Дети от полугода до 10 лет	1,0	10,0
Юноши от 11 лет до 18 лет	2,0	12,0
Мужчины старше 18 лет	1,0	10,0
Женщины от 11 до 50 лет	2,4	15,0
Беременные (вторая половина)	6,0	30,0
Женщины в период лактации	3,0	15,0
Женщины старше 50 лет	1,0	10

4.6. Лечение железодефицитной анемии

Лечение железодефицитной анемии складывается из терапии, направленной на устранение ее причины, и компенсации дефицита железа. В некоторых случаях заболевание, лежащее в основе анемии, плохо поддается радикальному лечению (геморрагическая телеангиоэктазия, меноррагии) или не удается установить источник кровопотери (особенно в пожилом возрасте), в связи с чем приходится ограничиваться патогенетической терапией. Диета не является основой терапии больных железодефицитной анемией.

Нельзя диетой вылечить железодефицитную анемию!

Тем не менее, при дефиците железа в нее должны входить продукты, богатые железом, так как это позволяет поддерживать депо железа после прекращения курса терапии лекарственными средствами. При выборе продуктов врач и пациент должны учитывать не только содержание железа в том или ином пищевом продукте, но и степень всасывания (биодоступность) железа. Так, наибольшее количество железа содержится в мясных продуктах, но главное, что содержащееся в них железо всасывается на 25-30%. Всасывание железа, содержащегося в других животных продуктах (яйца, рыба), ниже - всего 10-15%, а из растительных продуктов (зелень, бобовые, яблоки и др.) всасывается всего 1-5% содержащегося в них железа.

В табл. 17 приводится содержание железа в различных продуктах животного и растительного происхождения.

Таблица 17

Содержание железа в продуктах

Продукт	Содержание железа, мг/100 г продукта
1	2
Алыча	1,9
Абрикосы	2,1 - 4,9
Бананы	0,7
Белок яичный	0,2
Белый хлеб	1,5
Бобы	5,5
Грибы сушеные	35,0
Грибы свежие	5,2
Греча	7,8
Груша	2,3
Какао	12,5
Капуста морская	16,0
Капуста цветная	1,4
Картофель	0,8
Кукуруза	1,0
Макароны	1,2
Манная крупа	1,0
Малина	1,6
Материнское и коровье молоко	0,05
Мед	0,9
Миндаль	4,4
Морковь	0,7 - 1,2
Мясо индюшачье	3,8 - 4,0
Мясо куриное	1,5 - 3,0
Мясо телятина	2,9
Мясо кролика	4,4
Налим	1,4
Персики	4,1
Петрушка (корень)	1,8
Печень свиная	19,0
Печень телячья	5,4 - 11,0
Помидоры	0,6
Пивные дрожжи	18,1
Пшеничная мука	3,3
Рыба морская	1,1

Продолжение табл. 17

1	2
Сазан	2,2
Салат	0,5
Свекла	1,0 - 1,4
Сердце	6,2
Скумбрия	2,3
Слива	2,1
Черешня	1,8
Шпинат	3,1
Яблоки	0,5 - 2,2
Яичный желток	7,2
Язык говяжий	5

Примечание. Две цифры приводятся по разным источникам.

В яблоках мало железа, а с учетом того, что всасывается оно в малом количестве, очевидна абсолютная бесперспективность лечения дефицита железа яблоками. Аналогична ситуация и с гранатами, в которых содержание железа столь же невелико.

В последнее время в развитых странах для некоторых групп населения (дети, подростки, женщины детородного возраста, особенно из малообеспеченных семей) стали обогащать железом хлеб, однако результаты такого подхода требуют тщательных проверок и доказательств. Обычно для компенсации диетического дефицита железа рекомендуется увеличение в диете нежирного мяса, рыбы и некоторых бобовых. Вместе с тем, изменение в питании актуально, в первую очередь, с точки зрения профилактики дефицита железа.

4.6.1. Препараты железа

Основной заместительной терапией при дефиците железа является применение лекарственных препаратов железа внутрь или парентерально. В подавляющем большинстве случаев, при отсутствии специальных на то показаний, препараты железа следует назначать внутрь.

В настоящее время используются две группы препаратов железа, содержащие двухвалентное и трехвалентное железо. Наиболее известны препараты, содержащие двухвалентное железо, которое

хорошо всасывается в кишечнике. Расчет суточной потребности в препаратах железа производится по количеству содержащегося в нем двухвалентного железа.

Считается, что для быстрого восстановления уровня гемоглобина у больных железодефицитной анемией необходимая суточная доза двухвалентного железа должна составлять 100-300 мг. Эта цифра рассчитана на основе тех представлений, что лишь 10-15% поступающего в организм железа (даже в виде специальных таблеток) всасывается. Увеличение дозы в 2 раза приводит лишь к непропорциональному незначительному увеличению поступления железа.

В табл. 18 приведены наиболее известные лекарственные препараты железа, выпускаемые в виде таблетированных форм, содержание в них других компонентов, улучшающих всасывание, количество двухвалентного железа, рекомендуемая суточная дозировка препарата.

Некоторые препараты выпускаются в виде сиропов и суспензий (табл. 19), что облегчает их назначение детям. Однако и здесь пересчет суточной дозы должен производиться с учетом содержания двухвалентного железа в единице объема.

Для лучшей переносимости препараты железа принимают во время еды. Необходимо учитывать, что под влиянием некоторых содержащих в пище веществ (танин чая, фосфорная кислота, фитин, соли кальция, молоко), а также при одновременном применении ряда медикаментов (тетрациклиновые препараты, альмагель, фосфолюгель, препараты кальция, левомицетин, пеницилламин и др.) всасывание железа может уменьшаться. Эти вещества не влияют на всасывание трехвалентного железа (Мальтофер Фол).

Основные требования к железосодержащим препаратам, применяемым в виде пероральных форм для лечения анемий, можно сформулировать следующим образом:

- адекватно ситуации высокое содержание Fe^{++} или Fe^{+++} в 1 таблетке препарата;
- хорошая биодоступность при пероральном приеме, обусловленная пролонгированностью действия, применением специальных матриц - носителей железа (Сорбифер Дурулес, Фенюльс), введением большого количества аскорбиновой кислоты, в 2-5 раз превышающей количество самого железа (Сорбифер Дурулес, Тардиферон, Ферроградумет, Ферроплекс);

**Некоторые характеристики таблетированных форм
железосодержащих препаратов**

Коммерческое название	Международное непатентованное название	Состав, форма выпуска	Фирма и страна-производитель	Содержание Fe ⁺⁺ , мг	Особые показания
1	2	3	4	5	6
Активферрин	Железа сульфат, серин	Капсулы	Меркле, Германия	34,5	
Апо-Ферроглюконат	Железа глюконат	Таблетки 300 мг	Апотек инк., Канада	33	
Бебе-Тардиферон	Железа сульфат, мукопротеоза	Драже ретард	Эгис, Венгрия	80	Регистрация аннулирована в 1996 году
Гематоген	Альбумин, молоко сгущенное, патока, сахар, ванилин, аскорбиновая кислота, железа сульфат	Плитки 30 г	УдаВита, Россия Биосинтез, ОАО, Россия	???	Регистрация аннулирована в 1998 году

1	2	3	4	5	6
Гемостимулин	Кровь сухая, железа лактат, меди сульфат	Таблетки	Россия	???	
Гемофер пролонгатум	Железа сульфат	Драже	Польфа, Польша	105	
Железа фумарат	Железа фумарат	Таблетки 200 мг	Ремедика	65	
Мальтофер Фол	Железа полиизомаль- тозат, фолиевая кислота	Таблетки жеватель- ные 100 мг /0,35 мг	Вифор, Швейцария Акрихин, Россия	100 мг Fe ⁺⁺⁺	Беременные и кормящие женщины
Сорбифер- Дурулес	Железа сульфат, аскорбиновая кислота	Таблетки 320/60 мг	Эгис, Венгрия	100	
Тардиферон	Железа сульфат, мукопротеоза, аскорбиновая кислота	Таблетки	Робафарм, Швейцария	80	

1	2	3	4	5	6
Фенюльс	Железа сульфат, аскорбиновая кислота, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, кальция пантотенат	Капсулы	Ранбакси Индия; Натко фарма, Индия	45	Беременные и кормящие женщины
Ферретаб	Железа fumarат, фолиевая кислота	Капсулы	Ланнахер	50	Беременные и кормящие женщины
Ферро-градумет	Железа сульфат	Таблетки	ICN Галеника, Югославия	105	
Ферроплекс	Железа сульфат, аскорбиновая кислота	Таблетки 50мг/30 мг	Биогал, Венгрия	10	Дети и подростки
Хеферол	Железа fumarат	Капсулы 350 мг	Алкалоид, Македония	100	

Примечание: ??? - содержание железа неизвестно.

- отсутствие или низкая частота побочных эффектов, усугубляющих как субъективное состояние больного, так и ухудшающих всасывание (например, запоры в результате образования сернистого железа, угнетающего перистальтику кишечника, диспепсия, тошнота, диарея);
- оптимальное соотношение эффективности/стоимость, что позволяет минимизировать затраты на лечение;
- терапевтическая направленность препарата только на один патогенетический вариант анемии (профилактика ошибок при проведении терапии).

Таблица 19

**Некоторые характеристики сиропов и других жидких форм
железосодержащих препаратов**

Коммерческое название	Международное непатентованное название	Состав, форма выпуска	Фирма и страна-производитель	Содержание Fe ⁺⁺
Активферрин	Железа сульфат, серин	Капли 30 мл	Меркле, Германия	В 1 мл 9,8 мг
Активферрин	Железа сульфат, серин	Сироп 100 мл	Меркле, Германия	В 1 мл 6,8 мг
Гемофер	Железа хлорид	Капли (флаконы) 10 мл	Терполь, Польша	В 1 мл 44 мг
Тотема	Железа закисного глюконат, марганца глюконат, меди глюконат	Смесь для приготовления раствора в ампулах		В 1 ампуле 50 мг
Мальтофер	Железа полиизомальтозат	Раствор для внутреннего применения (капли) 30 мл	Вифор, Швейцария	В 1 мл 50 мг Fe ⁺⁺⁺
Мальтофер	Железа полиизомальтозат	Сироп 150 мл	Вифор, Швейцария	В 1 мл 10 мг Fe ⁺⁺⁺

Расчет необходимой дозы железосодержащего препарата можно выполнить, исходя из представлений о всасывании железа, его суточной потребности и массы тела пациента. Для этого нужно воспользоваться следующей формулой:

$$\text{СКП} = \frac{\text{НСД}}{\text{СЖП}}, \quad (4)$$

где

СКП - суточное количество препарата,

НСД - необходимая суточная доза двухвалентного железа,

СЖП - содержание двухвалентного железа в единице препарата (таблетке, капсуле, капле сиропа, миллилитре).

Расчет показателя НСД можно определить, имея данные о том, что маленькому ребенку количество двухвалентного железа рассчитывают исходя из дозы 5-8 мг на кг массы тела в сутки, после 3 лет до подросткового возраста считается оптимальным 100-120 мг в сутки, а в более старших возрастных группах - 200 мг в сутки.

Особая роль отводится принципиально новой группе препаратов железа - Мальтофер, так как, в отличие от прочих, они содержат трехвалентное железо и имеют не менее выраженный эффект с точки зрения быстроты насыщения организма железом, чем препараты, содержащие двухвалентное железо (табл. 20). Скорость всасывания Fe^{+++} меньше, чем Fe^{++} , однако за сутки всасывается 30% из

Таблица 20

Скорость прироста гемоглобина при приеме различных препаратов, г/л

Вид железа	Исходный гемоглобин	Скорость прироста, г/л		
		Через 3 недели	Через 6 недель	Через 9 недель
Двухвалентное	110	117	124	125
Трехвалентное	110	113	112	120

Мальтофера против 25% двухвалентного железа с аскорбиновой кислотой. Препараты трехвалентного железа практически лишены побочных эффектов. Для лечения анемии рекомендуются следующие суточные дозы Мальтофера: 1-3 таблетки взрослым; 10-20 капель (0,5-1 мл), 20-40 капель (1-2 мл), 40-120 капель (2-6 мл), соответственно, дети до года, от года до 12 лет, дети старше 12 лет и взрос-

лые; 2,5-5 мл сиропа, 5-10 мл и 10-30 мл, соответственно, дети до года, от года до 12 лет, дети старше 12 лет и взрослые.

К сожалению, в настоящее время нет достоверных подтверждений необходимости введения тех доз препаратов, которые обозначены в инструкциях. В норме из лекарственной формы всасывается не более 10 - 12% содержащегося в ней железа. Чем больше железа содержится в препарате, тем меньше процент его всасывания: если поступает с препаратом 5 мг железа, то усваивается 45% (2,25 мг), если 50 мг - то всего 20% (10 мг), а если 100 мг - то не более 15% (15 мг). Впрочем, при дефиците железа показатель всасываемости возрастает в три раза.

Биодоступность железа повышается в присутствии аскорбиновой (примерно в 20 раз) и янтарной кислот, фруктозы, цистеина и других акселераторов. В ряде препаратов (Сорбифер Дурулес, Фенюльс) используются специальные матрицы, замедляющие высвобождение железа в кишечнике, что также способствует повышению его биодоступности за счет снижения «пиковой» нагрузки железа на слизистую кишечника. Описанные подходы к дозировкам и схемам применения железосодержащих препаратов - эмпирические и требуют дальнейшей оптимизации.

К парентеральному введению препаратов железа следует прибегать только в следующих **исключительных** случаях:

- при наличии патологии кишечника с нарушением всасывания (тяжелые энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника и др.);
- абсолютная непереносимость препаратов железа при приеме внутрь (тошнота, рвота), не позволяющая продолжать дальнейшее лечение. В настоящее время встречается редко из-за появления новых поколений препаратов (Сорбифер Дурулес, Мальтофер и др.);
- необходимость быстрого насыщения организма железом, когда больным с железодефицитной анемией планируются оперативные вмешательства;
- некоторые авторы считают, что больным с обострением язвы желудка или 12-перстой кишки, болезни Крона, неспецифического язвенного колита назначение внутрь препаратов железа нежелательно. Однако современные препараты лишены этого ограничения;

- в последнее время обсуждается парентеральное назначение железа при лечении больных эритропоэтином, когда резко, но на короткое время (2-3 ч после введения эритропоэтина) возрастает потребность в железе в связи с его активным потреблением эритроцитами.

Для определения ориентировочной дозы препарата железа, назначаемого парентерально, предложен ряд формул. Согласно одной из них (Л.И. Дворецкий), расчет курсовой дозы препарата может быть произведен с учетом массы тела больного и уровня гемоглобина, отражающего степень дефицита железа:

$$A = K \times (100 - 6 \times Hb) \times 0,0066, \quad (5)$$

где

A - число ампул препарата, содержащих 100 мг железа на курс лечения,

K - масса тела больного, кг,

Hb - содержание гемоглобина, г/%.
 Еще одна формула:

$$B = 15 \times Hb \times K \times 3, \quad (6)$$

где

B - необходимое количество железа на курс лечения, мг,

Hb - содержание гемоглобина, г/л,

K - масса тела, кг.

У взрослых не следует применять в сутки более 100 мг железа в виде парентеральных препаратов - в дозе, дающей полное насыщение трансферрина; у детей, в зависимости от возраста, доза составляет 25 - 50 мг в сутки. Превышение ее способствует развитию гемосидероза. В табл. 21 приведены характеристики железосодержащих препаратов для парентерального применения.

Парентеральные препараты железа требуют тщательного соблюдения правил их введения. Большое число реакций обусловлено быстрым внутривенным введением, тогда как эти препараты из-за их сильной кислотности необходимо вводить очень медленно, предварительно растворив и гомогенизовав в физиологическом растворе хлорида натрия, желательно капельно или с помощью инфузомата.

Таблица 21

**Железосодержащие лекарственные средства
для парентерального применения**

Коммерческое название	Международное непатентованное название	Состав, форма выпуска	Фирма и страна-производитель
Венофер	Железа (Fe ⁺⁺⁺) гидроксид сахарозный комплекс	р-р для инъекций 100 мг - 5 мл 20 мг - 1 мл	Вифор, Швейцария (ЛЕК, Словения)
Феррлецит	Железа глюконат	р-р для инъекций 62,5 мг - 5 мл, 40 мг - 3,2 мл	Рон-Пуленк, Франция
Феррум Лек	Железа полиизомальтозат	р\р для в\м инъекций, 100 мг - 2 мл	ЛЕК, Словения
Феррум Лек	Железа сахарат	р\р для в\в инъекций, 100 мг - 5 мл	ЛЕК, Словения (снимается с производства, заменяясь на Венофер)

Нельзя вводить в вену раствор быстрее, чем за 10 минут!

Обычно парентеральный препарат применяется 1-3 раза в неделю.

4.6.2. Контроль эффективности терапии. Продолжительность лечения. Осложнения

В литературе вопрос об оценке эффективности лечения препаратами железа обсуждается недостаточно. Поскольку часто препараты железа назначаются без достаточно полного обследования (практикующие врачи многих специальностей считают, что исследовать сывороточное железо вовсе не нужно, а нередко, как это было представлено выше, - и негде), эта проблема является актуальной. Если критериев оценки нет, то пациент будет вынужден принимать ненужный ему препарат долго или в недостаточной дозе. Вместе с

тем, существуют простые, точные, доступные методы контроля эффективности (табл. 22).

Уже через несколько дней больные отмечают улучшение состояние, так как железо входит в различные ферментативные реакции, обеспечивающие энергетический баланс в организме. Уменьшается слабость, повышается работоспособность. Эти «малые признаки» очень важны с точки зрения оценок эффективности терапии.

Первым объективным эффектом от приема должен стать ретикулоцитарный криз, проявляющийся значительным (в 2-10 раз) увеличением числа ретикулоцитов по сравнению с исходным значением к концу 1-й недели терапии. Отсутствие ретикулоцитарного криза свидетельствует либо об ошибочном назначении препарата, либо о назначении неадекватно малой дозы.

Повышение уровня гемоглобина, числа эритроцитов отмечается обычно на 3-й недели терапии, позже исчезают гипохромия и микроцитоз. Таким образом, контроль эффективности терапии является обязательным компонентом рационального применения железосодержащих препаратов.

Таблица 22

**Оценка эффективности терапии
железосодержащими препаратами**

Сроки оценки	1-е дни	5-8-й день	3-я неделя	4-6-я неделя
Признак	Оценка субъективных ощущений	Ретикулоцитарный криз	Прирост гемоглобина и числа эритроцитов	Исчезновение гипохромии, нормализация уровня гемоглобина

Следует отметить, что к концу 1-го месяца лечения обычно нормализуется гемоглобин (при адекватных дозах), однако насыщение депо не происходит. Поэтому рекомендуется применять половинную дозу железосодержащих препаратов (около 100 мг Fe⁺⁺ в сутки) на протяжении еще 4-8 недель. Проверить насыщение депо можно только с помощью комплексного биохимического исследования, а в связи с его реальной недоступностью для большинства пациентов, лечение проводится эмпирически.

Среди побочных эффектов на фоне применения препаратов железа внутри наиболее часто возникают диспепсические расстрой-

ства (анорексия, металлический вкус во рту, чувство переполнения желудка, давления в эпигастрии, тошнота, рвота), запоры, иногда - диарея. По нашему опыту диспепсия отмечается крайне редко при применении Сорбифера Дурулес, но у 5-10% при употреблении Ферроплекса. Диспептические явления редко встречаются при применении Мальтофера.

Развитие запоров связано с образованием в кишечнике из сероводорода сернистого железа, являющегося активным ингибитором функции толстого кишечника. У некоторых больных, особенно у детей, происходит коричневатое окрашивание зубов. Не имеет клинического значения часто появляющееся темное окрашивание стула.

Более серьезные осложнения могут возникать при парентеральном введении препаратов железа: флебиты, венозный спазм, гипотония, загрудинные боли (стенокардия), аллергические реакции (крапивница, отек Квинке, анафилактический шок), постинъекционные абсцессы, постепенно при продолжающемся лечении возможно развитие гемосидероза. Некоторые из этих осложнений связаны с нарушениями технологии внутривенного введения препарата - при слишком высокой скорости поступления раствора в вену развиваются местные и общие реакции. Менее значимыми осложнениями при применении парентеральных препаратов является появление парастезий, боли в мышцах, артралгии, лихорадка, потемнение кожи в месте инъекции.

4.6.3. Особенности терапии некоторых групп больных

С точки зрения различий в схемах и подходах к терапии, нужно выделить несколько основных групп:

- новорожденные,
- дети пубертатного возраста,
- менструирующие женщины,
- женщины в период беременности и лактации,
- пожилые пациенты.

Анемия у новорожденных и грудных детей является следствием дефицита железа у матери во время беременности и особенно в период лактации. Напомним, что железо, содержащееся в материнском и в искусственном молоке всасывается в недостаточном количестве и не может компенсировать **недостаток** его у ребенка. Необходимо, чтобы ребенок получал не менее 6 мг железа в сутки

(нормальная суточная потребность), при наличии дефицита нужно увеличивать это количество в 5-10 раз.

Для восполнения дефицита железа можно использовать специальные молочные смеси, обогащенные железом, но обязательно добавлять железосодержащие сиропы или растворы, рассчитав предварительно необходимый объем, пользуясь данными табл. 16. Кроме того, мать, имеющая дефицит железа, должна получать препараты железа как во время беременности, так и во время лактации, что будет являться в первом случае фактором профилактики дефицита железа у новорожденного, во втором - дополнительным фактором терапии.

Как и в период новорожденности, дефицит железа в период быстрого роста является следствием некомпенсированного в первые годы жизни сниженного запаса железа, «унаследованного» от железодефицитной матери. Скачкообразное увеличение расходов железа быстрорастущим организмом, появление менструальных кровопотерь усугубляют относительный дефицит его. Поэтому в пубертатный период желательнее использовать диетопрофилактику дефицита железа, а при появлении признаков гипосидероза - назначать препараты железа.

В случае, когда причиной дефицита железа становятся менструальные кровопотери, мало провести однократный курс заместительной терапии - через несколько месяцев будет рецидив. Поэтому таким женщинам назначают поддерживающую профилактическую терапию, обычно индивидуально подбирая дозу препарата. Рекомендуется прием железосодержащих препаратов с высоким содержанием двухвалентного железа с первого дня менструации в течение 7-10 дней. Некоторым женщинам достаточно проводить такую поддерживающую терапию раз в квартал или раз в полгода, но обязательно должен быть достигнут консенсус между врачом и пациенткой о сущности анемии, методах терапии, важности профилактики. Все это значительно повышает комплайнс.

В период беременности и последующей лактации у всех женщин значительно снижаются запасы железа. Исходя из этого, ВОЗ рекомендует во второй половине беременности назначать препараты железа с профилактической целью. Обычно для этого используются комбинированные препараты с относительно невысоким содержанием двухвалентного железа (30-50 мг), включающие витамины, в том числе фолиевую кислоту и витамин В₁₂. В России в настоящее время

мя зарегистрировано достаточно большое число таких препаратов, однако нередко их назначают для лечения железодефицитной анемии и необоснованно применяют в других группах больных. На наш взгляд, применение таких комбинированных препаратов не обосновано даже с учетом мнения ВОЗ, поскольку, и это везде подчеркивается, рекомендации ВОЗ адресованы, в первую очередь, слабо развитым странам (африканские страны, Индия, Афганистан и др.), где беременные женщины голодают и не могут получить достаточного количества витаминов из пищи. Отечественная гематологическая школа придерживается мнения, что без должного обоснования назначать «лишние» лекарственные средства нецелесообразно. Впрочем, это - точка зрения.

Следует предотвратить применение железосодержащих препаратов для парентерального введения у беременных, за исключением описанных выше редких ситуаций. Ничего не добавляя к эффективности терапии, они, вместе с тем, приносят двойной риск осложнений: у женщины и у плода. В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии следует, в первую очередь, проанализировать адекватность назначаемых доз (возможно, их следует увеличить) адекватность выполнения женщиной предписанных назначений (комплаинс). Отрицательное влияние на эффективность терапии могут оказывать запоры, поносы, повторные рвоты. Кроме того, «ложная анемия» может быть следствием гидремии (разведение крови), нередко наблюдаемой у беременных (для подтверждения необходимо исследовать объем циркулирующей крови, оценить соотношение объема циркулирующей плазмы к объему циркулирующих эритроцитов, гипохромию эритроцитов и содержание сывороточного железа). Анемия наблюдается и при нефропатии (гестозе), при хронических инфекциях (в данном случае чаще - мочевыводящих путей); в случае упорной анемии, особенно в сочетании с субфебрилитетом, лимфоаденопатией, беспричинной потливостью необходимо исключить наличие туберкулеза. В этих случаях речь идет об анемии хронических заболеваний (см. раздел 8).

Беременным *при выявленной железодефицитной анемии* назначают на весь оставшийся период беременности препараты, содержащие большое количество двухвалентного железа (100 мг), например Сорбифер Дурулес, в период лактации (при отсутствии большой кровопотери в родах и менструальных потерь и при полной

компенсации анемии) можно перейти на препараты с более низким содержанием железа (например Фенюльс, Актиферрин).

Чаще всего беременные женщины охотно выполняют предписания по коррекции анемии, однако они должны четко знать, что отказ от приема железосодержащих препаратов при наличии у них анемии отрицательно отразится на здоровье будущего ребенка.

Пожилые больные не требуют специфических схем лечения железодефицитной анемии и обычно быстро отвечают на назначенную терапию. Неэффективность терапии в этой группе нередко связана с запорами, обусловленными дисбактериозом, нарушениями перистальтики, а нередко - и приемом железосодержащих препаратов. Конкурентное потребление поступающего с пищей железа флорой кишечника не позволяет этому элементу всасываться в достаточном количестве, создавая иллюзию неэффективности. В нескольких подобных случаях нам удавалось справиться с ситуацией, добавив к терапии адекватную дозу лактулозы - сильного слабительного, устраняющего дисбактериоз (З.Н. Аксюк). Этот препарат в виде сиропа титруется по эффективности (до появления стула) путем удвоения дозы, принимаемой натощак каждый час, начиная с одной столовой ложки. При некоторых заболеваниях (например при циррозе печени) эффективной бывает доза в 50-100 мл. После получения стойкого эффекта дозу лактулозы уменьшают вдвое.

Дефицит железа может развиваться у больных с V_{12} -дефицитной анемией при назначении им адекватной терапии. В таких случаях после ретикулоцитарного криза долго не наблюдается прирост гемоглобина или кривая прироста останавливается. Одновременно появляются микроциты, гиперхромия эритроцитов сменяется гипохромией. Причиной этого является резкое усиление эритропоэза при недостаточных исходных запасах железа. Ситуация обычно легко разрешается назначением таблетированных препаратов железа.

4.6.4. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология железосодержащих препаратов (П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов)

В последнее время большое внимание стали привлекать стоимостные показатели в терапии и доступность тех или иных медикаментов. Разница в цене на железосодержащие препараты может достигать 10-15 раз, очевидно, что больных и врачей волнует соотноше-

ние стоимости и получаемого положительного эффекта. Зарегистрировано огромное число препаратов, однако многие из них вообще отсутствуют в продаже. Врач, назначая пациенту терапию, должен быть уверен в доступности определенного им лекарственного средства.

В качестве примера приведем данные наличия и стоимости таблетированных форм препаратов на 12.02.2000 г. в аптеках Москвы (данные получены из Интернет, сайт mosmed.ru - выборка из 12 аптек не может претендовать на репрезентативность и носит ориентировочный характер) (табл. 23).

Таблица 23

**Доступность железосодержащих препаратов в г. Москве
(mosmed.ru 12.02.2000 г., выборка из 12 аптек)**

Наименование препарата	Количество таблеток (драже) в 1 упаковке	Средняя цена упаковки, руб.	Средняя цена 1 таблетки, руб
Актиферрин	20	68,1	3,40
Актиферрин	50	164,49	3,29
Гемофер пролонгатум	30	47,65	1,58
Гипотардиферон	30	150,89	5,03
Мальтофер	30	250	8,3
Сорбифер Дурулес	50	67,83	1,36
Тардиферон 80	30	126,57	4,22
Фенюльс	10	22,73	2,27
Ферроградумет	30	61,82	2,06
Ферро Фольгамма	20	85,85	4,29
Ферроплекс	100	62,64	0,63

Из представленных данных видно, что стоимость одной таблетки и стоимость упаковки - суть вещи различные. Вместе с тем, уже говорилось, что эффективность данных препаратов прямо пропорциональна содержанию в них двухвалентного железа. Поэтому для оценки показателя стоимость/эффективность цена должна быть приведена к количеству железа, содержащемуся в 1 таблетке (табл. 24).

Таблица 24

Стоимостные характеристики железосодержащих препаратов, руб.

Наименование препарата	Количество двухвалентного железа в 1 таблетке	Средняя цена 1 таблетки	Стоимость 100 мг двухвалентного железа
Актиферрин-20	34,5	3,40	9,86
Актиферрин-50	34,5	3,29	9,53
Гемофер пролонгатум	105	1,58	1,505
Гипо-тардиферон	80	5,03	6,29
Сорбифер Дурулес	100	1,36	1,36
Тардиферон 80	80	4,22	5,275
Фенюльс	45	2,27	5,044
Ферроградумет	105	2,06	1,962
Ферроплекс	10	0,63	6,3

Таким образом, среди всех проанализированных препаратов наиболее дешевым, с точки зрения коэффициента стоимость/эффективность, является Сорбифер Дурулес. Нами были проанализированы стоимостные соотношения в других городах России (Пермь, Воронеж) и показано, что цены на лекарства, в среднем

Таблица 25

Число аптек, торгующих железосодержащими препаратами в 3 регионах (по данным Интернета 12.02.2000 г.)

Наименование препарата	Москва pharm.mos.ru	Пермь leks.perm.ru	Воронеж ар- тека.voronezh. ru
Актиферрин-50	15	0	0
Актиферрин-20	62	7	1
Гемофер (драже)	26	0	0
Гемофер пролонгатум	0	6	0
Сорбифер Дурулес	47	7	7
Тардиферон 80 (драже)	22	0	1
Тардиферон драже-ретард	23	0	0
Фенюльс	62	12	9
Ферроплекс	66	11	5
Ферроградумет	0	0	9

отличаются от московских лишь на 5-7%, сохраняя стоимостные различия на лекарственные средства, аналогичные московским. В табл. 25 представлена доступность различных лекарственных средств в 3-х российских регионах. Таким образом, создается впечатление, что наиболее доступными, с точки зрения частоты продаж, в различных регионах России являются Актиферрин, Сорбифер Дурулес, Фенюльс и Ферроплекс. Из них два препарата - Фенюльс и Ферроплекс являются дешевыми: первый - по стоимости 1 упаковки, второй - по стоимости 1 таблетки. Актиферрин - один из самых дорогих по стоимости 1 таблетки и самый дорогой по коэффициенту стоимость/эффективность, а Сорбифер-Дурулес по последнему коэффициенту - самый дешевый.

4.6.5. Применение препарата Сорбифер Дурулес (П.А. Воробьев, С.Г. Горохова)

Анализ отечественной и зарубежной научной литературы показывает, что проблеме применения железосодержащих препаратов в настоящее время уделяется неоправданно мало внимания, практически отсутствуют работы, в которых сравниваются эффекты двух лекарственных средств или плацебо. Вместе с тем, за последние годы опубликовано несколько работ, посвященных использованию Сорбифера Дурулес.

Так, Л.И. Дворецкий с соавт. (1999) изучал результаты применения Сорбифера Дурулес у 30 молодых больных (главным образом, женщин с меноррагиями). Было продемонстрировано, что повышение уровня гемоглобина и эритроцитов наблюдалось уже к концу 1-й недели терапии, причем максимальная скорость прироста гемоглобина (1,92 г/л в сутки) наблюдалась на 1-й неделе, к 4-й неделе скорость прироста снизилась до 1,59 г/л в сутки. З.С. Баркаган (2000) использовал Сорбифер Дурулес в терапии железодефицитных анемий в различных возрастных группах, в том числе у беременных женщин, и отметил его высокую эффективность и малое число побочных эффектов.

Нами изучалось влияние Сорбифера Дурулес на течение анемии у пожилых больных у 30 больных железодефицитной анемией в возрасте от 61 до 91 года (средний возраст - $70,6 \pm 2,3$ лет).

Диагноз железодефицитной анемии ставился на основании комплексного анализа уровня гемоглобина, эритроцитов, цветового по-

казателя, железа сыворотки крови. Для выявления причин дефицита железа использовался весь комплекс современных диагностических мероприятий, за исключением исследования объема кровопотери с радиоактивным хромом. В 13 случаях потери железа были связаны с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язва желудка у 1 пациента, хронический гастрит, в том числе на фоне сердечной недостаточности, у 9 человек, цирроз печени с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода у 3). В 3 случаях дефицит железа объясняется длительной эритроцитурией (у 2 - хронический пиелонефрит, рак простаты). У 2 пациентов были носовые кровотечения, у 2 - отмечено нарушения всасывания, у 9 - можно было предположить алиментарную недостаточность железа. В 1 случае дефицит железа появился при успешном лечении B_{12} -дефицитной анемии.

У 19 больных отмечались сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой системы (инфекционный эндокардит, сердечная недостаточность, компенсированная ишемическая болезнь сердца), органов дыхания (острые очаговые пневмонии, хронические неспецифические заболевания легких).

Все больные получали Сорбифер Дурулес в суточной дозе, соответствующей 200 мг Fe^{++} (по 1 капсуле, содержащей 100 мг Fe^{++} 2 раза в день). Оценка эффективности препарата проводилась по динамике клинической картины и данных лабораторного исследования в соответствии с принятым дизайном исследования, представленным в табл. 26. В исследовании оценивались время достижения клинко-гематологического эффекта и побочные эффекты от приема препарата.

Таблица 26

Дизайн исследования эффективности препарата Сорбифер Дурулес у больных пожилого и старческого возраста

Показатель	Предварительное обследование	День лечения			
		5-7-й	12-14-й	19-21-й	25-28-й
Гемоглобин	+	+	+	+	+
Эритроциты	+	+	+	+	+
Ретикулоциты	+	+	+	+	-
Железо сыворотки	+	-	+	+	-

Улучшение клинического состояния больных, выразившееся в уменьшении слабости, одышки, бледности кожных покровов и слизистых, отмечено уже в конце 1-й недели терапии препаратом Сорбифер Дурулес. Динамика уровней гемоглобина, ретикулоцитов, сывороточного железа представлена в табл. 27.

Таблица 27

**Динамика средних показателей
гемоглобина, эритроцитов, железа сыворотки
при лечении анемии препаратом Сорбифер Дурулес
у больных пожилого и старческого возраста
(n=30, M±m)**

Показатель	Срок исследования		
	До лечения	7-14-й день лечения	15-21-й день лечения
Гемоглобин, г/л	91,13±2,73	102,5±2,53*	116,55±1,58*
Эритроциты x10 ¹² /л	3,5±0,1	3,8±0,12*	4,08±0,09*
Железо сыво- ротки, мкмоль/л	7,51±0,26	11,22±0,99*	12,55±0,36*

Примечание: * - показатели достоверно отличающиеся от исходных (p<0,01).

В среднем прирост гемоглобина на 2-й неделе лечения составил 11,6%, на 3-й - 27,66%, увеличение общего числа эритроцитов произошло соответственно на 2-й - на 8,8% и на 3-й неделе на 19,65%, а увеличение уровня сывороточного железа на 3-й неделе лечения Сорбифером Дурулес составило 73,88%.

За 3 недели наблюдения повышение гемоглобина было отмечено у 29 из 30 (96,7%) больных, при этом нормализация уровня гемоглобина достигнута у 10 (34,5%). У 16 пациентов гемоглобин повысился до 110-120 г/л, у 3 - он поднялся до уровня 90-110 г/л. В 12 (41,4%) случаях эффект был достигнут на 2-й неделе лечения, в 17 (58,6%) - на 3-й неделе. Отсутствие эффекта наблюдали только у 1 больного, у которого дефицит железа наблюдался на фоне прогрессирующей уремии.

Быстрота достижения эффекта была, на наш взгляд, важной особенностью лечения препаратом Сорбифер Дурулес. Использование «традиционных» препаратов железа (например Ферроплекса) позволяет получить первый результат лишь через 4-6 недель лечения. Именно поэтому нередко, к сожалению, в практике прибегают к порочному методу - переливанию эритроцитарной массы как методу быстрой коррекции анемии, который, как правило, не эффективен и опасен возможностью заражения вирусными инфекциями, в первую очередь, гепатитами. Эта практика поддерживается мифом о наличии «рефрактерной» к лечению железodefицитной анемии.

Рефрактерность железodefицитной анемии обусловлена неадекватностью назначаемой терапии!

То, что повышение гемоглобина и общего числа эритроцитов может быть уже на 2-й неделе лечения Сорбифером Дурулес является, с одной стороны, большим преимуществом данного препарата и, с другой, - позволяет пересмотреть привычные «нормативные» сроки коррекции анемии таблетированными железосодержащими средствами. Важнейшим и ранним критерием эффективности лечения должен стать ретикулоцитарный криз, наблюдаемый к концу 1-й недели адекватного лечения анемии. В нашем исследовании он был отмечен у 22 (73,3 %) из 30 больных. Число ретикулоцитов увеличивалось на 7-14-й день приема Сорбифера Дурулес как минимум в 3 раза (максимально до 45⁰/₁₀₀).

При анализе побочных эффектов при приеме препарата Сорбифер Дурулес был отмечен запор у 3 (10%) больных, других осложнений (тошнота, рвота, понос, боли в эпигастрии) выявлено не было. Это свидетельствует о хорошей переносимости Сорбифера Дурулес больными пожилого и старческого возраста и делает возможным проведение необходимого в ряде случаев более длительного курса терапии.

Таким образом, Сорбифер Дурулес зарекомендовал себя в этой группе больных как препарат с высокой эффективностью, хорошей переносимостью и практически полным отсутствием осложнений, влияющих на комплайнс.

5. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂

Анемия, связанная с недостатком в организме витамина В₁₂, известна давно. Раньше это заболевание являлось фатальным и приводило к смерти больного, спустя короткое время (часто - несколько недель) после выявления. Так как в этот период лечению это заболевание не поддавалось (переливание крови в то время не делалось), одно из первых названий этого заболевания - злокачественная анемия. Однако никакого отношения к опухолям эта патология не имеет.

В₁₂-дефицитная анемия - одна из самых частых патологий системы кроветворения. Ее частота возрастает с возрастом и составляет у молодых лиц около 0,1%, у пожилых до 1%, а после 75 лет встречается почти у 4% доживающих до этих лет. Вместе с тем, по нашим данным, частота В₁₂-дефицитной анемии в России существенно отличается от мировой - в 100 раз ниже! Мы полагаем, что это обусловлено частым необоснованным применением витамина В₁₂ при самых различных заболеваниях, в первую очередь, - нервной системы, причем в подавляющем большинстве случаев нет никаких доказательств его эффективности.

5.1. Обмен витамина В₁₂ и патогенез анемии

Главные открытия в области патогенеза, нашедшие отражение в современной терапии В₁₂-дефицитной анемии, были сделаны в конце 20-х - середине 40-х годов нашего века. Почти одновременно был обнаружен внешний и внутренний факторы. Внешний фактор, содержащийся во многих продуктах, сегодня называется витамином В₁₂, а внутренний - по имени ученого, открывшего его существование - фактором Касла. Витамин В₁₂ - это комплекс (кобаламин), включающий в себя атом кобальта. В организме содержится два кобаламиновых кофермента: один участвует в метаболизме нуклеиновых кислот, другой - в процессе синтеза и регенерации миелина. Витамин В₁₂ содержится в продуктах питания, богатых белком: мясе, яй-

цах, молоке, сыре, бобовых; особенно много его в печени и почках. При кулинарной обработке и в процессе переваривания пищи витамин В₁₂ высвобождается и связывается вначале с белками слюны, защищающими его от воздействия желудочного сока. В кишечнике витамин В₁₂ освобождается из этой связи и связывается с внутренним фактором; комплекс <<витамин В₁₂ - внутренний фактор>> медленно всасывается в подвздошной кишке. Однако около 1% поступающего в кишечник витамина В₁₂ может всасываться и без связи с внутренним фактором.

В плазме крови витамин В₁₂ связывается с транскобаламином, причем в крови циркулирует лишь 0,1% от общего количества этого вещества в организме, наибольшее его содержание обнаруживается в печени. Выделение кобаламина происходит преимущественно с желчью, небольшое количество удаляется с мочой. Часть удаляемого витамина В₁₂ всасывается обратно, реализуя печеночно-кишечный кругооборот. При отсутствии всасывания, например при отсутствии части кишечника, запасы этого витамина могут истощаться в 3-5 раз быстрее.

Всего за сутки может всасываться около 6-9 мкг витамина В₁₂. Одновременно с мочой ежедневно выводится 2-5 мкг, т. е. в организме задерживается около 4 мкг в сутки. Запасы витамина В₁₂ у человека составляют 2-5 мг (в 1000 раз больше суточного потребления), причем этого запаса хватает на 3-5 лет нормального существования; лишь спустя несколько лет после полного прекращения поступления витамина В₁₂, появятся признаки заболевания (такая ситуация возможна, например, после полного удаления желудка, когда, очевидно, прекращается выработка внутреннего фактора).

Витамин В₁₂ нужен для синтеза ДНК, являясь по сути катализатором в этой реакции. Именно каталитические свойства производных витамина В₁₂ приводят к тому, что потребность в нем столь мала - в процессе синтеза витамин В₁₂ не расходуется, а циклично вступает в реакции как активное вещество.

Кроме того, витамин В₁₂ участвует в обмене жирных кислот, при его дефиците образуется и накапливается токсичная метилмалоновая кислота.

Пожалуй, основной причиной развития дефицита витамина В₁₂ в пожилом возрасте является атрофический гастрит, при котором прекращается (или значительно уменьшается) синтез внутреннего фактора обкладочными клетками желудка. Именно вариант В₁₂-

дефицитной анемии, обусловленный атрофическим гастритом, называется пернициозной анемией. Следует отметить, что между нарушением выработки внутреннего фактора и снижением выработки других компонентов желудочного сока (в том числе соляной кислоты и пепсина) нет параллелизма. Так, часто встречающиеся состояния ахлоргидрии на фоне атрофии слизистой оболочки желудка в молодом возрасте не сопровождаются, как правило, снижением синтеза внутреннего фактора и развитием V_{12} -дефицитной анемии.

С другой стороны, атрофический гастрит обнаруживается у 70-80% лиц пожилого возраста, причем у большинства из них снижена продукция внутреннего фактора. Однако дефицит витамина V_{12} у них не развивается (на момент обследования). Следовательно, необходимо сочетание нескольких факторов, которое может привести к развитию этого заболевания.

Многие обращают внимание на "семейственность" в развитии дефицита витамина V_{12} на фоне атрофических явлений в желудке - до 20-30% больных имеют родственников с подобным заболеванием. Кроме того, средний возраст появления V_{12} -дефицитной анемии среди больных, имеющих семейную предрасположенность, составляет 51 год, тогда как среди других пациентов - 66 лет.

Существуют работы, в которых обосновывается роль иммунных механизмов в развитии атрофического гастрита и снижении синтеза внутреннего фактора. Различные иммунные дефекты - наличие антител к обкладочным клеткам желудка, к самому внутреннему фактору, иммунокомплексные отложения в стенке желудка и т.д. обнаруживаются у 24 из 25 больных. Однако обнаружение этих изменений еще не говорит о том, что именно иммунные механизмы ответственны за развитие атрофии слизистой - это могут быть и "санационные" иммунные реакции, подобные таковым при самых различных заболеваниях - антитела к миокардиоцитам при остром инфаркте миокарда (именно при нем, а не при синдроме Дресслера), антитела к эритроцитам при внутрисосудистом гемолизе при острой почечной недостаточности, антительная реакция при посткардиотомическом синдроме и т.д. Иммунные механизмы могут играть ведущую роль в развитии V_{12} -дефицитной анемии, по видимому, у молодых пациентов (чаще это молодые женщины).

Вторая причина, которая может иметь существенное значение у пожилых, - прекращение поступления витамина V_{12} с пищей. Не секрет, что в пожилом возрасте появляются пристрастия к раститель-

ной пище, иногда полный отказ от мясных продуктов, яиц, молока и его производных. Нередко эти диеты носят "идеологический" характер, например у вегетарианцев, или у людей с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, но иногда отсутствие полноценного питания обусловлено материальными или социальными проблемами.

Нарушение всасывания витамина B_{12} в тонком кишечнике может быть связано как с поражением самого кишечника, так и с его отсутствием - резекцией. Нарушения всасывания встречаются при тяжелом хроническом энтерите, при целиакии (наследственная патология, проявляющаяся невозможностью переваривания клейковины, содержащейся в хлебе, с развитием изнуряющих поносов), тропической спру. Все эти заболевания достаточно тяжелы и в пожилом возрасте встречаются относительно редко.

Наконец, последней, весьма важной причиной развития B_{12} -дефицитной анемии является конкурентное потребление витамина в кишечнике микрофлорой или паразитами. Такое состояние может быть обусловлено инвазией широким лентецом, синдромом слепой петли (при наложении кишечно-желудочного анастомоза остается отрезок 12-перстной кишки, по которому отсутствует пассаж пищи и в нем собирается большое количество микрофлоры), множественным дивертикулезом кишечника. Микробные колонии потребляют огромное количество витамина B_{12} (в них идет синтез большого количества ДНК), и для организма хозяина витамина не хватает. Аналогично можно рассматривать в качестве дополнительного этиологического фактора и дисбактериоз с тяжелыми запорами, столь характерный для пожилых больных.

Из перечисленных заболеваний наиболее значимым представляется сочетание двух - снижение выработки внутреннего фактора при инволютивном атрофическом гастрите и потребление большей части или всего поступающего с пищей витамина B_{12} избыточной массой микробов кишечника, накапливающейся при запорах и дивертикулезе.

Как уже говорилось, недостаток витамина B_{12} приводит к нарушению синтеза ДНК в ядрах клеток. Наиболее делящейся, а следовательно, наиболее чувствительной к нарушениям синтеза ДНК является популяция клеток кроветворения. Среди последних чаще делятся полипотентные клетки-предшественницы, являющиеся материнскими клетками для трех ростков кроветворения - тромбоцитар-

ного, гранулоцитарного и эритроцитарного. Поэтому нарушения при дефиците V_{12} касаются как количества, так и качества клеток именно этих трех рядов, о чем речь пойдет ниже.

Нарушения синтеза жирных кислот, накопление токсичных метаболитов сопровождаются поражением периферической нервной системы, иногда клиникой поражения боковых и задних стволов спинного мозга.

5.2. Клиническая картина

Клиническая картина V_{12} -дефицитной анемии складывается из поражения системы кроветворения и нервной системы. Прочие симптомы и синдромы (поражение желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т.д.) либо являются этиологическим фактором развития заболевания, либо отражают наличие и тяжесть поражения костного мозга.

Костномозговое поражение. В результате нарушения клеточного деления уменьшается синтез клеток в трех ростках - эритроидном, гранулоцитарном и тромбоцитарном и развивается трехростковая цитопения. Одновременно качественно изменяются форма и структура клеток. Эритроидные созревающие предшественники становятся очень крупными (мегалобласты), в них содержится много гемоглобина, их гораздо больше, чем в норме (костный мозг насыщен эритроидными клетками, которые имеют интенсивную синюю окраску - "синий костный мозг"), видны делящиеся эритробласты (чего нет в норме), ядра мегалобластов всех рядов имеют нежную сетчатую структуру, что характерно для более ранних предшественников. Однако большинство этих клеток не созревает и погибает еще до выхода в кровь - феномен неэффективного эритропоэза, внутрикостномозгового гемолиза. Этим гемолизом обусловлено появление гипербилирубинемии за счет не прямой его фракции и легкой желтушности кожи и склер.

Вышедшие в кровь эритроциты большие (макроциты и мегалоциты), насыщены гемоглобином - гиперхромны - высокий цветовой показатель, высокое среднее содержание гемоглобина в эритроците, определяется отсутствие центрального просветления в эритроците при его микроскопии. В эритроцитах нередко можно обнаружить остатки ядерных субстанций - кольца Кебота, тельца Жолли, характерна базофильная пунктация эритроцитов (элементы РНК). Коли-

чество эритроцитов может быть очень небольшим, нередко наблюдается всего около миллиона эритроцитов в 1 мл крови. Количество ретикулоцитов при этом может быть нормальным, сниженным или повышенным и не играет диагностической роли.

Современные анализаторы крови, основанные на подсчете частиц определенных размеров с измерением среднего объема эритроцита, демонстрируют при V_{12} -дефицитной анемии относительно большой разброс этого показателя, хотя кривая носит мономодальный характер. При скрининг-обследовании макроцитоз в пожилом возрасте встречается относительно часто, однако лишь незначительная часть его обусловлена дефицитом витамина V_{12} .

Нейтрофилы при V_{12} -дефицитной анемии становятся более крупными, изменяется структура ядра зрелых клеток - обнаруживается гиперсегментация их ядер. В нормальном сегментоядерном нейтрофиле имеется три-четыре сегмента, при описываемой патологии в большинстве клеток имеется до пяти-шести сегментов. Количество нейтрофилов обычно снижено, что может сопровождаться относительным лимфоцитозом при умеренной лейкопении; агранулоцитоз (менее 750 нейтрофилов в 1 мл крови) не описывается, хотя встречается в нашей практике.

Тромбоцитопения носит умеренный характер, редко бывает глубже 100×10^9 /л тромбоцитов. Функции тромбоцитов сохраняются нормальными, поэтому кровоточивость наблюдается редко.

Уровень эритропоэтина при этой анемии нормален, нормален и уровень железа (если речь не идет о синдроме уменьшенного всасывания или грубых диетических нарушениях), однако с началом терапии уровень последнего может снижаться из-за включения его в активно синтезирующийся гемоглобин.

Поражение нервной системы проявляется картиной периферической полиневропатии: ватность в ногах, ощущение постоянного холода, ползающих мурашек, онемения конечностей, нарушения чувствительности, изредка - боли в голених, покалывания. Этот симптомокомплекс носит название "фуникулярный миелоз" и встречается практически у всех больных с V_{12} -дефицитной анемией. Однако выявляется он лишь при подробном, тщательном опросе: большинство больных на проявления полиневропатии не обращает внимания - у стариков всегда мерзнут ноги.

Редко отмечаются более глубокие нарушения - парезы и периферические параличи, нарушения глубокой чувствительности, ис-

чезновение вибрационной и болевой чувствительности, нарушения функции тазовых органов, обоняния и вкуса, атрофия мышц.

При В₁₂-дефицитной анемии могут наблюдаться такие явления, как судорожные припадки, галлюцинации, нарушения памяти и ориентации в пространстве. Как правило эти симптомы вызваны гипоксией мозга на фоне тяжелой анемии, а не собственно поражением центральной нервной системы.

5.3. Диагностика В₁₂-дефицитной анемии

Для диагностики В₁₂-дефицитной анемии большое значение имеют выявление характерных симптомов заболевания и оценка гематологической картины. Формирование первичной диагностической гипотезы происходит на основании оценки клинической картины заболевания.

5.3.1. Клиническое обследование

При первом знакомстве с больным обращает на себя внимание относительно небольшое количество жалоб при глубокой анемии - никакая другая анемия не дает так мало жалоб. Например, при дефиците железа жалоб много уже при снижении гемоглобина до 100-110 г/л, при выраженном гемолизе состояние больных обычно тяжелое, при анемии хронических заболеваний имеется большое количество жалоб, часто не связанных с анемией. А при В₁₂-дефицитной анемии больных к врачу могут привести и родственники, заметившие выраженную бледность.

Нередко больной обращается к врачу с сердечно-сосудистыми проблемами, обусловленными гемической гипоксией миокарда: увеличение частоты приступов стенокардии, появление стенокардии покоя, нарушения ритма сердца, нарастание сердечной недостаточности. Учитывая высокую частоту В₁₂-дефицитной анемии у пожилых, мы считаем, что всем подобным больным необходимо делать анализ крови с обязательным просмотром мазков крови для выявления макроцитоза.

Следует отметить, что больные с этой анемией, как правило, не истощены, наоборот, можно говорить о склонности к полноте. С возрастом вес человека уменьшается, однако видно, что ранее больные имели несколько повышенный вес. Одновременно не замечено

связи с сахарным диабетом, частота которого высока у лиц с повышенной массой тела.

При осмотре обращает на себя внимание пергаментный цвет кожи с субиктеричностью. Вид этой кожи настолько характерен, что позволяет предполагать диагноз уже при первом взгляде на больного. Редко встречается геморрагический синдром, если он и есть, то минимален, протекает по петехиальному типу.

Можно выявить небольшое увеличение селезенки, однако этот признак не обязателен, а увеличение размеров органов, как правило, незначительно. Многие больные отмечают наличие нарушений функции кишечника - запоры, вздутия, урчание и т.д. Рентгенологически и при гастроскопии практически всегда обнаруживается атрофический гастрит, при исследовании секреторной функции желудка - ее снижение. Естественно следует обратить внимание на присутствие в анамнезе оперативных вмешательств - гастрозэктомии, удаления тонкого кишечника - и попытаться выявить их объем.

Признаки глоссита - малиновый увеличенный язык - обнаруживаются достаточно редко - лишь у четверти больных, а описанный классиками лакированный язык - лишь у десятой части. Глоссит может выявляться и при других анемиях, поэтому его обнаружение не играет существенной диагностической роли.

Уже говорилось о почти обязательном обнаружении поражения периферической нервной системы - фуникулярном миелозе. Признаки полиневропатии устанавливаются при тщательном опросе больного и неврологическом исследовании, включая подробные исследования чувствительности.

5.3.2. Гематологическое обследование

Следующим за клиническим осуществляется проведение гематологического обследования. В общем анализе крови обнаруживаются глубокая (иногда до 25-40 г/л) анемия, повышенный цветовой показатель. Увеличены средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроците. Число лейкоцитов и тромбоцитов умеренно снижено, уровень ретикулоцитов обычно близок к норме, хотя может быть изменен в любую сторону.

Микроскопически в мазке крови видны макроциты и мегалоциты; эритроциты имеют округлую форму, они различного размера, без центрального просветления. Нередко обнаруживаются нормоциты,

тельца Жолли и кольца Кебота, специфическим признаком является обнаружение базофильной пунктации эритроцитов. Уменьшено число нейтрофилов, сами клетки иногда увеличены в размерах, в большинстве из них обнаруживается гиперсегментация ядер.

Продолжается дискуссия о необходимости проведения стеральной пункции и морфологического исследования костного мозга. Конечно, проще всего назначить больному инъекции витамина В₁₂, однако не всегда имеется полная описанная клинико-гематологическая картина, да, и если она налицо, то диагноз не абсолютно точен.

Мегалобластное кроветворение можно обнаружить только при исследовании морфологии костного мозга, других методов диагностики нет!

Конечно, бывают ситуации, когда стеральная пункция по тем или иным причинам невозможна (например категорический отказ больного от этого исследования), в этом случае приходится устанавливать диагноз на основании косвенных признаков. Но следует помнить, что в 10-15% случаев под видом В₁₂-дефицитной анемии скрываются другие заболевания: острые и хронические лейкозы, предлейкоз (миелодисплазия), инфекции и др. В качестве примера приведем историю болезни пациента Г.И.Ф., 83 лет, который находился под нашим совместным наблюдением в отделении гематологии и интенсивной терапии (научный руководитель профессор А.В. Пивник) ГНЦ РАМН.

Заболел остро 26.05.97 когда впервые отметил подъем температуры тела. Без особенного эффекта длительно принимал анальгин, который, как известно, нередко вызывает гаптенный агранулоцитоз. Лихорадка до 38,5° С, потливость оставалась. Появилась выраженная слабость, исчез аппетит, пациент за месяц похудел на 10 кг. В начале июня был госпитализирован в ГКБ N 60 г.Москвы, где был заподозрен септический процесс (в посеве крови от 06.06.97 выделен эпидермальный стафилококк, чувствительный к пенициллину, линкомицину, тетрациклину, диоксидину).

В течение месяца пациенту проводили терапию антибактериальными препаратами (ампиокс, затем клафоран, гентамицин, берликорт, далацин, диоксидин). В этот период больной был комплексно обследован, среди диагностических концепций обсуждалась и возможность туберкулеза, однако, на основании отсутствия видимых очагов фтизиатром эта диагностическая концепция была отвергнута. Обсуждался диагноз В₁₂-дефицитной анемии, проводился короткий курс цианокобаламином, однако ретикулоцитарный криз не был получен и препарат был отменен.

Учитывая выраженные изменения крови (агранулоцитоз, панцитопения) на фоне неясной лихорадки, для дальнейшего обследования больной 25 июня 1997 года был переведен в Гематологический научный центр РАМН (ГНЦ).

При поступлении в ГНЦ состояние расценено как средней тяжести. Слегка загружен. В контакт вступает неохотно. Температура тела 38,3°C. Умеренно бледен, тургор кожи снижен. На слизистой полости рта видно грибковое поражение в виде белых налетов. Периферические лимфоузлы не увеличены. Специфической патологии со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, эндокринной и нервной систем физикальными методами не было обнаружено.

При многократных исследованиях в крови была найдена стойкая панцитопения: эритроциты - $2,29 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 60 г/л, цветовой показатель - 0,78, лейкоциты - $0,8 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы - 3%, сегментоядерные - 8%, лимфоциты - 87%, моноциты - 2%, нормобласты 1:100, тромбоциты - $36 \times 10^9/л$, ретикулоциты - 27%.

В моче (в динамике) удельный вес 1005-1015, реакция мочи кислая или слабо щелочная, белок от следов до 0,025 г/л, глюкозы нет, желчные пигменты слабо положительные, уробилин не значительно выше нормы или норма, небольшое количество плоского эпителия, лейкоциты 1-3 в поле зрения, эритроциты единичные в препарате, гиалиновые цилиндры 0-1 в поле зрения.

Фибриноген крови 2,0 г/л, протромбиновый индекс 93%, общий белок 67 г/л, альбумины 38 г/л, глобулины 29 г/л, мочевины 5,6 ммоль/л, креатинин 0,08 ммоль/л, мочевая кислота 0,16 ммоль/л, билирубин 27 мкмоль/л, прямой - 22 мкмоль/л, холестерин 5 ммоль/л, калий - 3,1 ммоль/л, натрий 129 ммоль/л, кальций 2,24 ммоль/л, щелочная фосфатаза - 225 ммоль/л, АСТ - 61 ммоль/л, АЛТ - 117 ммоль/л, ЛДГ - 685 ммоль/л, сиаловая кислота - 300, серомукоиды - 0,50, С-реактивный белок +++, ферритин сыворотки 6100 мкг/л, ферритин гемолизата 286,3 мкг/Нв, сывороточное железо 70,5 мкмоль/л, трансферрин 2,6 г/л, общая железосвязывающая способность сыворотки - 117,3, уровень меди 12 мкмоль/л.

Исследования RW, на ВИЧ и маркеры гепатитов отрицательные.

В миелограмме раздражение красного ростка до 76,2 %, за счет оксифильных нормобластов, мегакариоцитов - большое количество, клетки эритроидного ряда напоминают мегалобласты.

В трепанате костного мозга - картина гипоплазии костного мозга. Анализ повторного пунктата костного мозга: миелоциты - базофилы 0,2%, эозинофилы 0,4%, нейтрофилы 7,8%; метамиелоциты 3,8%; палочкоядерные - эозинофилы 0,2%, нейтрофилы 3,4%; сегментоядерные - базофилы 0,2%, нейтрофилы 3,2%; красный росток 76,2%; большое количество мегакариоцитов, плазматические клетки 2,2%.

При цитогенетическом исследовании аномального клона не обнаружено, кариотип 46, XY (на 20 метафаз).

Исследование крови на наличие противозэритроцитарных антител: прямая проба Кумбса отрицательная. Иммуноглобулины на поверхности эритроцита: Ig G - 388, Ig A - 597, Ig M - 1, C1q - 18, C3 - 16,4.

Результаты иммунохимического анализа крови: Ig G 112, Ig A 205, Ig M 175, Ig E 355, каппа/лямбда 1,3, криоглобулинов нет, циркулирующие иммунные комплексы в следовых количествах.

При ультразвуковом исследовании печень не увеличена, лоцировалась на 1,5 см выше реберной дуги. Максимальный размер правой доли 15,0 см, толщина правой доли 9,8 см, толщина левой доли 6,5 см, контуры ровные, эхогенность незначительно повышена, воротная вена - 1,2 см, желчный пузырь 10,8x2,0 см. Селезенка расположена обычно, размеры 12,6x4,7 см. Почки расположены обычно, нельзя исключить микролиты.

При рентгенографии в легочной ткани очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, определяются признаки диффузного пневмосклероза, эмфиземы легких, корни тяжисты, уплотнены, обычных размеров.

При гастроскопии - картина хронического субатрофического гастрита. При компьютерной томографии очаговых изменений в органах и лимфоузлах не выявлено.

Сцинтиграфия костного мозга, печени, селезенки: накопление радиоферментного препарата в центральных отделах костной системы без повышения его в периферических отделах. В печени - накопление препарата снижено в правой доле с диффузно-равномерным снижением по всей поверхности, в селезенке - накопление в пределах нормы.

В посевах крови из вены и из подключичного катетера роста микрофлоры не обнаружено; в посевах из зева высевались эпидермальный стафилококк, энтеробактерии, *E. coli*, кандиды, в моче однократно выявлена неферментирующая палочка, бактериальный индекс 5×10^5 .

Учитывая то, что у больного в течение 2 месяцев наблюдались лихорадка и панцитопения, при тщательном обследовании источника бактериальной неспецифической инфекции не выявлено, данных за опухолевый процесс нет, был сформулирован диагноз: диссеминированный гематогенный туберкулез (первичный очаг не выявлен), осложненный панцитопенией. Причины изменений в крови не находили своего объяснения, было очевидно, что они не связаны с V_{12} -дефицитной анемией, так как при лечении витамином V_{12} ретикулоцитарный криз не был получен, не обнаружено признаков гемобластоza, гемолиза, апластической анемии, уремического поражения костного мозга.

Для подтверждения диагноза "туберкулез" кровь больного была направлена в лабораторию биотехнологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН. При иммуноферментном (ИФА) исследовании выявлен высокий (в 3,5 раза выше нормы) титр антител к микобак-

терии туберкулеза (ИФА+++ - резко положительна, $U=3,4$ при норме 0,9). Антигенов микобактерии не обнаружено. При полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей выявить специфические участки РНК микобактерий, получен отрицательный результат.

Учитывая наличие противотуберкулезных антител, не находящую других объяснений длительную лихорадку, сопровождающуюся интоксикационным синдромом, похуданием с 3.07.97 больному было назначено 3 туберкуло-статика: рифампицин по 0,3 один раз в день, этамбутол по 0,4 три раза в день, фтивазид по 0,5 два раза в день. На протяжении 1-й недели терапии выраженного эффекта не наблюдалось, лихорадка оставалась. Единственным положительным признаком явились незначительное улучшение психического статуса (больной перестал высказывать бредовые мысли) и уменьшение потливости. Эти малые признаки заставили продолжить неэффективную, на первый взгляд, терапию. Лишь 13.07.97 (через 10 дней от начала специфической терапии!) нормализовалась температура тела, и в состоянии пациента появились отчетливые положительные изменения: стало больше сил, восстановился аппетит, исчезли ознобы и потливость.

14.07.97 на коже появилась сыпь по типу крапивницы (ранее крапивница отмечалась при назначении диоксидина). Был отменен этамбутол и дополнительно назначены диазолин и димедрол. Реакция на коже и зуд стали значительно меньше. При повторном иммунохимическом исследовании от 22.07.97 резко повышен Ig E (более 1000), уровень остальных иммуноглобулинов - без динамики.

Продолжение лечения осложнилось развитием типичного геморрагического васкулита с преимущественной локализацией на коже нижних конечностей. Проводимая терапия (гепарин, дезагреганты) не давала отчетливого положительного эффекта. Вскоре появилась клиника илеофemorального тромбоза слева.

В этот период фибриноген колеблется от 3,0 до 1,5 г/л, тромбиновое время в пределах нормы, протромбиновый индекс - от 84 до 107 %, АЧТВ с тенденцией к укорочению в последних анализах (33 с при контроле 40 с), антитромбин III в пределах нормы, положительные паракоагуляционные тесты.

Состояние было расценено как реакция на рифампицин с развитием геморрагического васкулита, хронического ДВС-синдрома 2-3-й степени тяжести. Рифампицин был отменен. Еще через несколько дней появились жидкий стул, вздутие живота, снизилось АД, выросла одышка, отмечалась загруженность. При исследовании кала дизентерия и сальмонеллез не подтвердились, выявлены изменения микрофлоры, характерные для дисбактериоза.

Изменения в крови сохранялись: уровень лейкоцитов колебался от 0,8 до $2,1 \times 10^9$ /л, гемоглобин - 60-83 г/л, тромбоциты - $29-83 \times 10^9$ /л, РОЭ - 30-56 мм/ч.

Состояние прогрессивно ухудшалось, хотя лихорадочный синдром не рецидивировал. 2.08.97 больной был переведен в реанимационное отделение, а 3.08.97 на фоне нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности наступила смерть.

Основной вопрос, который был поставлен перед патологоанатомами: подтвердить или отвергнуть наличие туберкулеза. Можно было предположить, что эта задача осложнится проведенной на протяжении не менее 3 недель массивной противотуберкулезной терапией. Тем не менее, в лимфатическом узле был найден очаг с гнойным расплавлением, при микроскопии обнаружены специфические признаки туберкулезного поражения - гранулемы с наличием клеток Пирогова-Ланганса.

Таким образом, после патологоанатомического исследования диагноз можно сформулировать следующим образом: гематогенно-диссеминированный туберкулез (лихорадка, похудание, интоксикационный синдром, гепатопатия, высокий титр специфических антител, специфическая гранулема в лимфатическом узле), метатуберкулезная панцитопения, иммунокомплексный васкулит с развитием ДВС-синдрома (кожные высыпания, илеофеморальный тромбоз, поражение кишечника, повышение уровня Ig E, положительные паракоагуляционные тесты при нормальном уровне факторов свертывающей и противосвертывающей системы).

Проводя стерильную пункцию у пожилых, следует помнить о возможности склерозирования и запустевания костного мозга в этом возрасте, в связи с чем иногда приходится производить повторные исследования. Вероятность аспирации костного мозга больше при проколе грудины в ее середине. Иногда полезно сделать две-три траскции иглой, не вынимая ее из кости для того, чтобы образовалась клеточная масса, которую можно аспирировать. Кроме того, иглу, в случае отсутствия в шприце следов костного мозга, нужно вынимать, создавая в шприце постоянное отрицательное давление поршнем. В остальном техника проведения этой, в общем несложной, амбулаторной процедуры обычна. Следует с сожалением отметить, что в нашей стране амбулаторно стерильная пункция выполняется разве что только в специализированных гематологических центрах и крупных многопрофильных больницах; в поликлинических учреждениях и в большинстве больниц районного уровня стерильная пункция не выполняется (см. раздел 1).

В костном мозге следует найти типичные мегалобластные клетки - это крупные клетки с синей цитоплазмой и нежносетчатым ядром, видимым в клетках на всех стадиях созревания. Мегалобластов так много, что они нередко покрывают почти все поля зрения, из-за чего создается специфический синий фон. Нередко видны делящиеся

мегалобласты. Увеличены в размерах и созревающие клетки нейтрофильного ряда, могут быть изменения ядер мегакариоцитов с появлением в них сетчатой структуры.

В типичных случаях картина костного мозга настолько ярка, что дает право почти безошибочно ставить диагноз. Однако картина может быть стертой, если больной получил хотя бы одну инъекцию витамина В₁₂ или принял таблетки с ним или фолиевой кислотой, - в костном мозге можно вообще не обнаружить мегалобластного кроветворения. Скорость изменения морфологической картины после введения витамина В₁₂ весьма высока - уже через несколько часов исчезают мегалобласты из костного мозга.

Мегалобластозидное (не мегалобластное !) кроветворение можно обнаружить и при анемии, сопутствующей хронической почечной недостаточности, и при предлейкозе (миелодиспластический синдром), и при приеме некоторых лекарств (противосудорожные препараты). Картина костного мозга в этих случаях отлична от классической картины при В₁₂-дефицитной анемии, но и при этой анемии может не быть всех костномозговых признаков. Таким образом, исследование костного мозга, являясь обязательным этапом диагностики, не является окончательным ее этапом.

Убедиться в правильности поставленного диагноза можно только на основании эффекта от терапии. Этот эффект проявляется в нарастании ретикулоцитов через несколько дней после начала лечения. Для выявления ретикулоцитарного криза ретикулоциты исследуют до начала введения витамина В₁₂ (или не позже, чем на следующий день после начала терапии) и через 4-7 дней после начала лечения. Наличие ретикулоцитарного криза определяется как существенное - в два и более раз - увеличение числа ретикулоцитов по сравнению с исходным показателем.

Конечно, существуют современные методы исследования и уровня витамина В₁₂ в крови, и определения его всасываемости в кишечнике, и выведения с мочой. Как правило эти исследования выполняются с использованием радионуклидных методик, однако в нашей стране они реально не доступны из-за высокой стоимости. Кроме того, их диагностическая значимость не выше, чем всех предыдущих методик, поэтому традиционно они не применяются в отечественном здравоохранении.

5.4. Дифференциальная диагностика при В₁₂-дефицитной анемии

Дифференцировать В₁₂-дефицитную анемию приходится со всеми возможными вариантами анемий - как первичных, так и вторичных. Конечно, с возрастом уменьшается частота гемолитических анемий, но нарастает частота анемий хронических заболеваний: паранеопластических, обусловленных инфекцией (в частности туберкулезом), уремической анемии. Кроме того, могут развиваться аналогичные явления и при приеме противосудорожных препаратов (например, при лечении паркинсонизма) и цитостатиков (цитарабин, 5-фторурацил, метотрексат). Поэтому, обследуя больного, следует исключать все перечисленные заболевания и ситуации.

В нашей практике дважды произошла ошибка в дифференциальном диагнозе у пожилых больных, страдающих туберкулезом. В одном случае диагноз был быстро верифицирован при внимательном изучении рентгенологических снимков легких, и назначенная терапия оказалась эффективной, во втором - прижизненная диагностика, на наш взгляд, оказалась запоздалой, и больной погиб (см. описание выше). Туберкулез, особенно у пожилых, часто маскируется под различные заболевания, и выявляемые при этом изменения в крови (цитопенический синдром, лейкомоидные реакции) заставляют исключать лимфопролиферативные гемобластозы, лимфогранулематоз, острый лейкоз, миелодиспластический синдром. Среди сообщений о гематологических масках туберкулеза описывается метатуберкулезный панмиелофтиз.

В заключение еще раз надо сказать, что

в типичных случаях диагностика В₁₂ - дефицитной анемии проста, но недоучет всех имеющихся сведений или их отсутствие может исказить правильность диагноза.

5.5. Терапия В₁₂-дефицитной анемии

Лечение В₁₂-дефицитной анемии является благодарной задачей. Известен и доступен дешевый препарат, как правило, отсутствуют осложнения от терапии, быстро достигается эффект и, при правильной профилактике, исключаются рецидивы заболевания.

Для проведения лечения используют парентеральное введение оксикобаламина или цианокобаламина. Оксикобаламин значительно лучше задерживается в организме - около 70-80% от введенного количества, тогда как при введении цианокобаламина в эквивалентной дозе в организме остается лишь 30%. Такая разница обусловлена тем, что оксикобаламин значительно лучше связывается с белками плазмы, чем цианокобаламин. Поэтому для восстановления запасов витамина В₁₂ в организме (2-5 мг) необходимо ввести не более 6-10 мг оксикобаламина или 15-30 мг цианокобаламина.

Введение больших «ударных» доз (1000 мкг и более одномоментно) неэффективно, так как при таких концентрациях в крови связи препарата с белком не происходит и он практически весь удаляется с мочой. Поэтому введение этих препаратов желательно производить небольшими дозами, не более 400-500 мкг в сутки. Следовательно, курс лечения составляет не менее 2 недель для оксикобаламина и 4 - для цианокобаламина.

После окончания терапии проводят профилактику рецидива заболевания - периодически вводят препараты витамина В₁₂. Для определения количества вводимого препарата следует учитывать физиологическую потребность - около 4 мкг витамина в сутки. Таким образом, короткий курс по 200 мкг в инъекции оксикобаламина следует проводить не реже, чем один раз в полгода, количество инъекций - не менее 5. При профилактике цианокобаламином в той же дозе количество инъекций возрастает, примерно, в 2 раза. Проведение повторных профилактических курсов обязательно в течение всей оставшейся жизни пациента.

Впрочем, приведенные здесь цифры - расчетные, ими следует пользоваться только ориентировочно, хотя общие принципы терапии остаются неизменными. Следует еще раз напомнить об опасности назначения витамина В₁₂, фолиевой кислоты, сырой печени, поливитаминов до начала обследования, до выполнения стерильной пункции. Несвоевременное применение этих методов может привести к тому, что диагноз не будет поставлен вообще или он окажется неверным.

Отдельно стоит вопрос о заместительной (гемотрансфузионной) терапии при тяжелой анемии. Больные с дефицитом витамина В₁₂ могут впасть в анемическую кому, лечение которой бесперспективно. Развитие комы происходит очень быстро, никаких существенных признаков начала этого осложнения определить не удастся. Поэто-

му в случае глубокой анемии врач должен самостоятельно решать вопрос о необходимости однократного переливания эритроцитной массы. Помочь выбору может появление у пациента нарушений гемодинамики - снижения артериального давления, тахикардии, быстрого нарастания сердечной недостаточности, появления головокружений и ортостазов. Желательно перед проведением трансфузии эритроцитов выполнить исследование крови на содержание сывороточного железа, так как в последующем может развиваться дефицит железа, и нужно иметь исходные параметры для ретроспективного анализа.

Одновременно с дефицитом витамина В₁₂ практически не наблюдается дефицит фолиевой кислоты, поэтому назначение этих препаратов одновременно нецелесообразно. Более того,

лечение фолиевой кислотой без назначения витамина В₁₂ при этой анемии может значительно ухудшить течение заболевания .

Относительно препаратов железа такой жесткости нет - встречаются сочетания дефицита витамина В₁₂ и дефицита железа. Уже говорилось, что дефицит железа может развиваться на фоне успешного лечения витамином В₁₂ за счет активизации синтеза гемоглобина. В этих случаях показано применение таблетированных форм препаратов железа по обычным схемам.

Описанное лечение эффективно у всех больных. Уже после первых инъекций больные отмечают существенное улучшение самочувствия, через неделю нарастает число ретикулоцитов, а спустя три недели, постепенно нарастает и число эритроцитов. Обычно нормализация показателей красной крови происходит спустя месяца-два. Относительно долго восстанавливается неврологическая картина, причем некоторые симптомы фуникулярного миелоза могут оставаться длительное время.

Отсутствие эффекта от применения витамина В₁₂ свидетельствует о неправильном диагнозе .

6. ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Фолиеводефицитная анемия близка по своему патогенезу к В₁₂-дефицитной анемии, однако ее можно отнести к относительно редким формам анемии, хотя в некоторых специфических группах больных (например среди алкоголиков) она может встречаться достаточно часто, превышая частоту дефицита витамина В₁₂.

6.1. Обмен фолиевой кислоты и патогенез анемии

Фолиевая кислота содержится в зеленых овощах, фруктах, печени, сухих дрожжах. Суточная потребность в ней колеблется от 25-100 мкг у детей до 200 мкг у взрослых. При беременности и кормлении грудью потребность в фолиевой кислоте увеличивается в 1,5-2 раза. Всасывается фолиевая кислота в тонком кишечнике (80% поступившего с пищей количества), в эпителии происходят биохимическое превращение и связывание с транспортными белками. Транспортируется фолиевая кислота, главным образом, в печень (1/3 от общего количества). Общее содержание фолатов в организме около 70 мг, концентрация в крови 3-21 нг/мл, в эритроцитах более стабильная концентрация 160-640 нг/мл (разброс зависит от методов определения, а может быть обусловлен приемом пищи). Суточная потребность в фолатах 50-100 мкг, с мочой теряется около 10 мкг/сутки, общие потери составляют 60-90 мкг/сутки.

Причины дефицита фолиевой кислоты различны. Первая группа причин - недостаточное поступление фолатов в организм:

- недостаточное содержание их в рационе (мало сырых овощей и фруктов, полное парентеральное питание, хронический алкоголизм),
- нарушение всасывания при синдроме мальабсорбции, приеме некоторых лекарственных препаратов (фенитоин, барбитураты, циклосерин, оральные контрацептивы),
- конкурентное потребление микрофлорой кишечника при синдроме слепой петли или при глистной инвазии,

- специфические приобретенные или врожденные нарушения всасывания.

Вторая группа причинных факторов представлена нарушениями утилизации (прием антагонистов фолиевой кислоты - метотрексата, пириметамина, триамтерена, триметоприма, некоторых противосудорожных средств, врожденная или приобретенная ферментативная недостаточность, алкоголизм, недостаточность витамина В₁₂, цинга)

Третья группа причин связана с повышенной потребностью в фолиевой кислоте:

- беременность, грудной возраст,
- повышенный метаболизм,
- некоторые злокачественные опухоли,
- резкое усиление кроветворения,
- удаление фолиевой кислоты при гемодиализе (молекула относительно небольшого размера и свободно проходит через диализную мембрану).

По данным В.М. Ермоленко, через мембрану диализатора у больных, получающих лечение гемодиализом, теряется 16 мкг/сутки (а поскольку гемодиализ проводится через день, то реальные потери в 2 раза меньше), через брюшину при перитонеальном диализе - 2 мкг/сутки, что сопоставимо с нормальными потерями у здорового человека. Как показывает наша практика, значение дефицита фолиевой кислоты при хроническом диализе явно преувеличено, мегалобластное кроветворение практически не наблюдается у этих больных, хотя в пунктате и обнаруживаются «мегалобластоподобные» клетки, отличающиеся от истинных мегалобластов.

6.2. Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика при дефиците фолиевой кислоты

Клинические проявления анемического синдрома при фолиеводефицитной анемии, в основном, не отличаются от таковых при В₁₂-дефицитной анемии. Единственным важным исключением является отсутствие специфической неврологической патологии. Вместе с тем, у алкоголиков, как правило, наблюдается алкогольная полиневропатия, которая может вводить врача в заблуждение и направлять диагностический поиск по ложному пути в сторону В₁₂-дефицитной анемии.

Картина крови характеризуется трехростковой цитопенией, гиперхромией эритроцитов и макроцитозом. Картина костного мозга аналогична таковой при дефиците витамина В₁₂ - мегалобластное и «неэффективное» кроветворение, синий костный мозг, делящиеся эритрокарициты. Уточнение диагноза возможно с помощью определения уровня фолатов в сыворотке крови или, что точнее, в эритроцитах, однако эти методы в России практически не используются, и, соответственно, не доступны.

Дифференцировать фолиеводефицитную анемию приходится, главным образом, с В₁₂-дефицитной анемией, реже - с миелодиспластическим синдромом. Здесь могут помочь две позиции:

1. Дефицит фолиевой кислоты - редкое заболевание, за исключением специфических групп больных - алкоголиков, принимающих определенные препараты. В подавляющем большинстве случаев в общеклинической практике приходится сталкиваться с В₁₂-дефицитной анемией (очевидно, что речь идет о мегалобластной форме анемий).
2. При наличии мегалобластного кроветворения через неделю после начала изолированного применения витамина В₁₂ должен наблюдаться ретикулоцитарный криз, в случае его отсутствия можно думать о дефиците фолатов. Для подтверждения этой гипотезы необходимо назначить фолиевую кислоту и оценить ретикулоцитарный криз через неделю от начала приема.

Следует помнить, что назначение фолатов при В₁₂-дефицитной анемии может вызвать ретикулоцитарный криз, резко ухудшить состояние больного (вплоть до его смерти), но никогда не приведет к коррекции анемии и, тем более, к устранению неврологических нарушений.

Поэтому оценку эффективности терапии при неясной мегалобластной анемии и отсутствии достаточной информации надо начинать с назначения именно витамина В₁₂.

Если не подтвердилось наличие дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, то следует исключать миелодиспластический синдром, для чего необходим сложный комплекс исследований, включающий цитогенетические и цитохимические анализы, иммунофенотипирование. Такое обследование доступно лишь в специализированных гематологических учреждениях.

6.3. Лечение фолиеводефицитной анемии

Лечение данной формы анемии проводят путем назначения фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сутки внутрь. В некоторых случаях (при беременности, в детском возрасте) возможно проведение профилактических курсов этим препаратом, однако серьезных доказательств эффективности этой профилактики нет. Прием фолиевой кислоты больными на хроническом гемодиализе не оправдан.

7. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Разрушение эритроцитов - гемолиз - происходит как в сосудистом русле (внутрисосудистый гемолиз), так и вне его - внесосудистый гемолиз. Основная масса эритроцитов разрушается в макрофагах селезенки (иногда ее называют кладбищем эритроцитов), меньше - печени и костного мозга. В селезенке имеется открытый кровоток, и эритроциты, выходя за пределы сосудистого русла, проходят через паренхиму, плотно соприкасаясь с содержащимися в ней клетками. При нарушениях мембраны эритроцитов, внутренней структуры клетки (в частности за счет измененных форм гемоглобина), наличия на поверхности эритроцитов антител клетки разрушаются.

Нормальная продолжительность жизни эритроцитов - 120 дней, обычно имеется баланс между числом разрушающихся клеток (примерно 10% в день) и числом созревающих в костном мозге молодых эритроцитов. При повышенном кроверазрушении активация эритропоэза - за счет выброса и воздействия эритропоэтина - может возрастать в сотни раз, что находит отражение в росте числа ретикулоцитов на 2-3 порядка. В ситуации, когда напряженный эритропоэз не обеспечивает компенсацию кроверазрушения (гемолиза), и возникает гемолитическая анемия. В последнее время обсуждается так называемый апластический криз, связанный с кратковременным «выключением» эритропоэза при инфицировании парвовирусом В19 (см. 9.3).

Скорость развития гемолитической анемии может быть различной - от нескольких минут и часов (острая) до нескольких дней (хроническая), причем в последнем случае нередко носит постоянный характер, иногда - рецидивирующий. Острый гемолитический криз сопровождается лихорадкой, ознобом и болями в пояснице (поражение почек), в животе (болезненность селезенки и печени), нарушениями сознания, шоком. Быстро нарастает желтуха, в основном, за счет непрямой фракции билирубина.

В крови обнаруживается очень высокий ретикулоцитоз, появляются нормобласты, анизопойкилоцитоз, при внутрисосудистом гемолизе могут наблюдаться фрагментированные эритроциты. В кост-

ном мозге быстро увеличивается относительное содержание клеток эритроидного ряда, отмечаются признаки неэффективного эритропоэза, внутрикостномозговой гибели эритроидных клеток. Этот феномен объясняется тем, что при активации эритропоэза высокая пролиферация эритрона дает большое количество молодых, но несовершенных клеток, которые, в силу обстоятельств и дефектности, не дозревают до взрослого состояния и погибают на стадиях морфологически распознаваемых клеток. При этом, в отличие от обычного соотношения клеток красного ряда, где относительно мало ранних предшественников и относительно много зрелых клеток, пирамида переворачивается в обратную сторону: относительно много молодых клеток и меньше - более зрелых.

Гемолитические анемии разделяют по признаку врожденности и приобретенности. В табл. 28 представлены основные группы гемолитических анемий.

Таблица 28

Основные виды гемолитических анемий

Признак	Вид анемии
Наследственные	Микросфероцитоз (Минковского - Шоффара)
	Овалоцитоз
	Стоматоцитоз
	Акантоцитоз
	Дефицит Г-6-ФДГ
	Другие энзимопатии
	Талассемии
	Серповидно-клеточная анемия
Приобретенные	Другие гемоглобинопатии
	Внутрисосудистый гемолиз при ДВС-синдромах
	Иммунные гемолитические анемии
	Гиперспленизм
	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы - Микели)
	Механический гемолиз (клапан сердца, маршевая анемия и др.)
	Отравление гемолитическими ядами (уксусная кислота, укусы змей и др.)
Гипофосфатемия	

7.1. Внутрисосудистый гемолиз

Внутрисосудистый гемолиз является одной из наиболее частых причин гемолитических состояний, хотя чаще всего он играет дополнительную роль в развитии анемий хронических заболеваний. Среди основных причин внутрисосудистого гемолиза на первое место надо поставить ДВС-синдром. Образование вокруг эритроцита фибринового облака, появление фибриновых перемычек между эритроцитами, агрегация эритроцитов приводят к сладж-явлению (в прямом переводе – заиливанию, заболачиванию крови). Клетки теряют способность к деформации, не могут внедриться в капиллярную сеть и механически разрушаются нитями фибрина в мелких сосудах и в артериоларно-венулярных шунтах.

При просмотре мазков крови можно обнаружить огромное число фрагментированных эритроцитов, иногда их число достигает 100%. Эти клетки непродолжительное время циркулируют в крови, а затем погибают. Диагноз ДВС-синдрома ставится, во-первых, ситуационно: он в обязательном порядке развивается при шоке, сепсисе, синдроме длительного сдавления, острой почечной недостаточности и т.д.; во - вторых, базируется на обнаружении в крови повышенной концентрации продуктов паракоагуляции, разнонаправленных изменениях во всех звеньях гемостаза - гипо и гиперагрегации тромбоцитов, изменениях коагуляционного компонента, снижении антикоагулянтной и фибринолитической активности. При активном ДВС-синдроме наблюдается тромбоцитопения.

Внутрисосудистый гемолиз наблюдается и при отравлении гемолитическими ядами, в частности, при суицидальных или случайных отравлениях уксусной кислотой. При этом в крови все эритроциты могут быть разрушены, при центрифугировании кровь не разделяется на две части, а представляет из себя гомогенную вязкую краснокоричневую массу - "лаковая" кровь. К сожалению, в такой ситуации терапевтические мероприятия, даже с полной заменой крови, оказываются малоэффективными.

Еще одной причиной внутрисосудистого разрушения эритроцитов является маршевый гемолиз, наблюдаемый у солдат при длительных переходах, у бегунов-марафонцев. При этой форме разрушение эритроцитов связано с механическими воздействиями на них в сосудах стоп. Высвобождающийся при внутрисосудистом гемолизе клеточный детрит активирует свертывание крови и при выраженном ге-

молизе может развиваться тяжелый ДВС-синдром с поражением микроциркуляции «шоковых органов» - почек, легких и др.

Нам пришлось анализировать несколько историй болезни спортсменов-марафонцев, умерших непосредственно после соревнования. Имевшаяся клинико-лабораторная картина была характерна для острого тяжелого гемолиза и ДВС-синдрома с развитием острой почечной недостаточности. По нашему мнению, такое течение заболевания было обусловлено не только массивным гемолизом, но и тяжелым эксикозом. Эти наблюдения позволили предложить для профилактики развития нарушений предварительно (до соревнования) вводить спортсменам свежезамороженную аутоплазму. При этом не только достигается гемодилюция, что само по себе уже не плохо, но и вводится дополнительное количество естественных антикоагулянтов, фибринолитиков, антиагрегантов, улучшающих реологию и микроциркуляцию. По имеющимся у нас сведениям, предложенный вариант «кровавого допинга» с успехом был применен у ряда советских спортсменов - олимпийских чемпионов.

Небольшой механический гемолиз, редко имеющий существенное клиническое значение, развивается у больных с искусственным клапаном сердца. Внутрисосудистый гемолиз наблюдается и при укусах ядовитых змей.

Снижение уровня фосфатов в крови (*гипофосфатемия*) наблюдается при алкоголизме в период абстиненции, у больных с уреимией на гемодиализе, принимающих антациды, при сахарном диабете, при парентеральном питании и нарушениях в возмещении жидкости при проведении гемодиализации (гемофильтрации), при тяжелом дыхательном алколозе. В результате грубых изменений метаболизма, снижения 2,3-дифосфоглицерата происходит сдвиг влево кривой диссоциации оксигемоглобина, уменьшается утилизация глюкозы, снижается АТФ, в большом количестве образуется молочная кислота. Эритроциты теряют способность к деформации, что сопровождается их разрушением. В качестве лечения больным назначают фосфаты.

При внутрисосудистом гемолизе важным признаком является обнаружение повышенного содержания свободного гемоглобина в плазме крови. Наряду с повышением непрямого билирубина можно обнаружить гемоглобинурию и гемосидерурию (чего не бывает при внутриклеточном, внесосудистом гемолизе). Увеличение селезенки не характерно.

7.2. Внесосудистый («внутриклеточный») гемолиз

Внесосудистый («внутриклеточный») гемолиз происходит, главным образом, в селезенке. Достаточно часто он является следствием **гиперспленизма**: увеличения селезенки с усилением ее фильтрационно-гемолитической функции за счет механического увеличения «клеточного сита». В отличие от других гемолитических анемий, при гиперспленизме обычно наблюдаются лейкопения и тромбоцитопения, механизм развития которых идентичен гемолизу.

Причиной гиперспленизма чаще всего являются гепатиты, циррозы печени и другие заболевания, сопровождающиеся длительным и стойким увеличением селезенки. Эритроциты секвестрируются в паренхиме, сокращается их продолжительность жизни, активируются процессы утилизации образующегося из гемоглобина билирубина. Степень анемизации коррелирует с размерами селезенки: по некоторым данным, увеличение длинника селезенки на 2 см приводит к снижению уровня гемоглобина на 1 г/л. Обычно анемия выражена умеренно. Диагноз основывается на обнаружение увеличенной селезенки и трехростковой цитопении в сочетании с ретикулоцитозом. Лечение направлено на заболевание, вызвавшее спленомегалию, собственно анемический синдром, как правило, не требует коррекции.

Другая группа гемолитических анемий - с внесосудистым механизмом кроворазрушения - обусловлена эритроцитарными дефектами: **мембранопатии, анемии, связанные с нарушенным метаболизмом в эритроцитах - энзимопатии**. При мембранопатиях имеются наследственные дефекты в цитоскелете эритроцитов, сопровождающиеся нарушением формы эритроцитов. Среди них выделяют **овалоцитоз** - редкое аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, при котором эритроциты имеют характерную овальную форму. Выраженная анемия наблюдается нечасто, селезенка, как правило, увеличена, поэтому методом лечения анемии является спленэктомия. Из-за повышенного гемолиза может наблюдаться образование желчных камней, что вызывает необходимость холецистэктомии. В случае этой операции рекомендуется провести одномоментную спленэктомию, даже в отсутствие выраженной анемии.

Несколько чаще встречается и тяжелее протекает доминантно наследуемый **сфероцитоз** (в нашей стране чаще используется

термин **микросфероцитоз**, так как эритроциты уменьшаются в размере за счет своей сферичности). Изменения в структуре белков клеточной мембраны приводят к ее натяжению с образованием сфер вместо двояковогнутых дисков, что, в свою очередь, сопровождается нарушением способности эритроцитов к деформации. Такие эритроциты секвестрируются в селезенке, приводя к ее увеличению, небольшой желтухе и холелитиазу. Обычно анемия выражена умеренно. Однако могут наблюдаться гемолитические кризы, обусловленные, например, инфекцией, в частности парвовирусом В19, при которых имеется картина острого гемолиза с выраженной анемизацией. Построению диагностической гипотезы способствует выявление деформаций скелета - башенный череп, полидактилия, связанных с компенсаторным и постоянным расширением плацдарма кроветворения в период роста костей (островки кроветворения находятся, в основном, в плоских костях).

Длительно существующая гипербилирубинемия приводит к развитию желчекаменной болезни. Напомним, что обычно при расспросе удается выявить несколько больных в семье, часто это люди с преходящей беспричинной желтухой, холелитиазом. Пенетрантность гена бывает невысока, поэтому в семье не всегда имеется заболевание. В диагностике помогает обнаружение отрицательных проб Кумбса, повышенной осмотической резистентности эритроцитов, морфологическое исследование крови, выявление наследственности в заболевании.

Лечением данной анемии признается спленэктомия, которая всегда должна сочетаться с холецистэктомией. Нужно помнить, что многие пациенты с микросфероцитозом обращаются к хирургам с холециститом, при этом обычно, к сожалению, не вызывает удивления их относительно молодой возраст (30-40 лет), преходящие желтухи. Недооценка этих факторов, бездумное объяснение всего симптомокомплекса дискинезией желчных путей ведет к тому, что в последующем, при постановке правильного диагноза, больному вынуждены проводить повторную операцию по удалению селезенки.

После спленэктомии обычно уменьшается симптоматика болезни, хотя дефект эритроцитов остается.

Еще одной морфологически распознаваемой мембранопатией является **стоматоцитоз**, который характеризуется уменьшением центрального просветления в эритроците до размеров щели. Причиной является нарушение проницаемости мембраны эритроцитов

для одновалентных катионов при сохраненной проницаемости для двухвалентных катионов и анионов. Это состояние может быть следствием врожденного дефекта и нередко наблюдается в течение 2 недель после приема алкоголя. Осмотическая резистентность таких эритроцитов понижена, повышена секвестрация в селезенке. При просмотре мазка крови определяется до 20-30% стоматоцитов. В случае наследственной выраженной анемии и развития холеликтаза прибегают к спленэктомии и холецистэктомии.

Энзимопатии разделяют на дефекты *гликолитического пути* и дефекты *гексозомонофосфатного шунта* обмена глюкозы. Нарушения гликолиза наследуются аутосомно-рецессивно и клинически проявляются только у гомозигот. Чаще наблюдается недостаточная активность пируваткиназы. Возможно, что в результате нарушения утилизации нарушается содержание в эритроцитах АТФ и деформируемости эритроцитов. Гемолиз носит постоянный характер и незначительно корректируется спленэктомией.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы основной дефект гексозомонофосфатного пути гликолиза. Эта аномалия сцеплена с X-хромосомой и проявляется либо у мужчин, либо у гомозиготных женщин, в случае гетерозиготности степень выраженности заболевания может быть различной. Высока распространенность болезни среди негров - у 10% черного населения США. В белой расе патология встречается значительно реже.

Гемолиз развивается в тот момент, когда эритроциты контактируют с лекарственными препаратами, вызывающими образование перекиси водорода, окисление гемоглобина и мембран эритроцитов. Такими лекарствами являются примахин, салицилаты, сульфаниламиды, нитрофураны, фенацетин, некоторые производные витамина К. Аналогичным эффектом могут обладать и конские бобы. Разрушается обычно 25% циркулирующих эритроцитов, редко - больше, процесс гемолиза преимущественно реализуется среди старой популяции эритроцитов.

Гемолитические кризы, не спровоцированные приемом лекарственных средств, наблюдаются при лихорадках, острых вирусных и бактериальных инфекциях, при диабетическом ацидозе. Заболевание возникает неожиданно, могут наблюдаться невыраженная желтуха, гематурия, но могут быть и острые нарушения функции почек. Так, нам пришлось наблюдать 26-летнюю женщину, поступившую в клинику с острой почечной недостаточностью, внезапно развившей-

ся на фоне неспецифической вирусной инфекции и приема неустановленного антипиретика. Дифференциальный диагноз проводился с острым гломерулонефритом, который крайне редко манифестирует острой почечной недостаточностью. Однако выраженная анемия, гипербилирубинемия без большого повышения трансаминазной активности заставили нас предположить наличие дефицита Г-6-ФДГ, что и было впоследствии подтверждено исследованиями уровня фермента.

Анемия сопровождается ретикулоцитозом. В крови могут появляться тельца Гейнца, эритроциты с краевыми дефектами. Появляющиеся молодые эритроциты содержат достаточное количество Г-6-ФДГ и могут не лизироваться в присутствии провоцирующих гемолиз лекарств - кроверазрушение может практически остановиться. Поэтому тесты на носительство дефекта Г-6-ФДГ, связанные с гемолитическими тестами, могут быть отрицательными непосредственно после гемолитического эпизода. Более рациональным является определение активности фермента.

Лица, имеющие дефект Г-6-ФДГ, должны исключить применение указанных лекарственных средств.

7.2.1. Гемоглобинопатии

Одной из частых причин гемолиза, особенно в средиземноморских странах, являются гемоглобинопатии. Чаще других встречаются серповидно-клеточная анемия и талассемия.

Исторически серповидно-клеточная анемия оказалась первой болезнью, при которой было продемонстрировано наличие у больных другого, отличного от нормального, гемоглобина. **Серповидно-клеточная анемия** встречается практически только у чернокожих жителей Африки. Гемоглобин S (Hb S) не утилизируется малярийным плазмодием, и при заболевании малярией эритроциты, содержащие патологический гемоглобин, не являются пищевой площадкой для этого возбудителя. Видимо, это и послужило причиной естественного отбора лиц, носителей дефектного гена и накоплением их в популяции.

Различают гетерозиготную (у 8-13% негров) и гомозиготную форму (у 0,3%). Гомозиготы имеют тяжелую гемолитическую анемию и раньше редко доживали до взрослого возраста. Гетерозиготы обыч-

но здоровы, гемолитический криз развивается у них лишь в момент снижения парциального давления кислорода.

В HbS глутаминовая кислота замещается на валин в положении 6 β -цепи. HbS имеет меньшую электрофоретическую подвижность, чем HbA. HbS менее растворим, чем обычный гемоглобин. Выпадая в осадок (превращаясь в гель), он меняет структуру эритроцита. Последний принимает серповидную форму и не может проходить через капиллярное русло, вызывая инфаркты органов. Попадая в селезенку, эритроциты разрушаются.

У гомозигот в клинической картине сосуществуют признаки хронического гемолиза и инфарктов органов. Тяжелые кризы происходят на фоне инфекции. Характерны жалобы на боли в трубчатых костях, в кистях и стопах, эпизоды артралгии с лихорадкой, асептический некроз головки бедренной кости. Могут быть приступы абдоминалгий, болей в спине, инсульты. В большинстве случаев имеют место тяжелые инфекции, прогрессирует дыхательная и почечная недостаточность, иногда бывает приапизм.

Изменения кроветворения приводят к нарушениям строения скелета, которые проявляются как фенотипически, так и на рентгенограммах в виде расширения диплоических пространств в костях черепа, структура напоминает ход «солнечных лучей».

Печень и селезенка увеличены, однако с возрастом повторные инфаркты приводят к фиброзу и уменьшению их размеров. Размер сердца увеличивается, развивается картина легочной гипертензии. Характерен холелитиаз.

В мазке крови число серповидных клеток с заостренными краями обычно небольшое, однако даже единичные клетки позволяют заподозрить этот диагноз. Увеличить число серповидных клеток можно, герметизировав каплю крови под покровным стеклом с помощью вазелина, через некоторое время парциальное давление кислорода в такой капле снижается, и клетки приобретают характерную форму. Для подтверждения диагноза проводят электрофорез гемоглобина. В крови гомозигот обнаруживается практически только HbS в сочетании с различным количеством HbF, тогда как у гетерозигот встречается как HbS, так и HbA, причем последнего больше, чем первого (часть эритроцитов содержит патологический гемоглобин, причем, вероятно, они подвержены более быстрому гемолизу, чем вторая часть «здоровых» эритроцитов, содержащих нормальный гемоглобин A). Для выявления гомозиготного носительства у плода произ-

водят пренатальную диагностику с помощью полимеразной цепной реакции.

Гетерозиготные носители дефектного гена серповидно-клеточной анемии практически здоровы до момента попадания в условия сниженного парциального давления кислорода: подъем в горы, полет на самолете, тяжелая физическая нагрузка. В этом случае часть эритроцитов, носителей HbS разрушается, возникает тяжелый гемолитический криз со всеми своими проявлениями, вплоть до острой анурии и смерти. Сложность диагностики состоит в том, что после гемолиза в крови может остаться незначительное число патологических эритроцитов и даже описанные выше методы исследования, включая электрофорез гемоглобина, могут не дать диагностически значимого ответа в остром периоде.

У гетерозиготных больных даже без тяжелых гемолитических кризов наблюдается поражение почек в виде гипостенурии и периодических спонтанных гематурий (чаще из левой почки), возможно, обусловленных некрозами сосочков. Прогноз, в целом, благоприятный, и многие больные не подозревают о наличии у них гемоглобинопатии.

Причинами смерти гомозиготных пациентов, чья продолжительность жизни в условиях современной медицины, позволяющей лечить возникающие осложнения, возросла до 40 лет, являются тромботические процессы (тромбозы легочной артерии, окклюзии других сосудов), почечная недостаточность, тяжелые инфекции (пневмонии, сепсис).

До недавнего времени не существовало радикальных методов терапии этого заболевания. При необходимости больным переливают донорские эритроциты, особенно важно это при беременности или при подготовке больных к операции, показана эффективность при длительно незаживающих язвах на ногах. Много работ выполнено по проведению обменного переливания крови. При выраженном гемолизе необходим плазмаферез. Проводится антикоагулянтная терапия. Вместе с тем, в последнее время появились сообщения об успешной пересадке костного мозга, однако этот метод требует изучения отдаленных последствий.

Гетерозиготные пациенты практически не нуждаются в терапии, за исключением гемолитических кризов, когда необходимо проводить терапию ДВС-синдрома, плазмаферез.

Талассемия является одной из наиболее распространенных гемоглобинопатий и одной из самых частых наследственных аномалий у человека. Как и серповидно-клеточная анемия, носительство этого гена «защищает» от малярии. Выделяют **β -талассемию** и **α -талассемию**, что соответствует снижению синтеза определенной цепи глобина. В целом *талассемию можно определить как патологию, связанную с нарушением баланса в скорости синтеза различных цепей глобина, причем сами по себе эти цепи являются нормальными.*

β -талассемия - аутосомно-доминантно наследуемая патология. У гетерозиготных больных имеются признаки нетяжелой микроцитарной анемии (малая талассемия), при гомозиготности развивается большая талассемия. При **α -талассемии** может быть несколько вариантов наследования, так как синтез α -цепей глобина кодируется двумя парами генов. При этом гетерозиготность по одному из генов (α -талассемия-2) не сопровождается клиническими проявлениями («немая талассемия»); при гетерозиготности по двум генам или гомозиготности по одному из них клиника аналогична таковой при малой форме талассемии. Гомозиготность по обоим генам, кодирующим α -цепь, не совместима с жизнью, так как такой гемоглобин не способен выполнять кислородо-транспортную функцию.

Клинические проявления заболевания при всех формах сходны, но варьируют по своей выраженности - при малой форме они выражены менее, при большой талассемии признаки заболевания максимальны. Как и при других наследственных гемолитических анемиях, имеются выраженные изменения лицевого скелета, черепа, длинных трубчатых костей (что сопровождается их переломами). На снимках видны расширения губчатого слоя при истончении коркового слоя, трабекулярная структура черепа может иметь вид «солнечных лучей». Физическое и половое развитие ребенка может сильно замедляться, характерен низкий рост.

Постоянный гемолиз способствует гемосидерозу печени (цирроз), миокарда (сердечная недостаточность), развитию холелитиаза. Характерна спленомегалия, иногда селезенка достигает значительных размеров.

В крови обнаруживается относительно нормальное число эритроцитов при существенном снижении концентрации гемоглобина. Выражена гипохромия эритроцитов, наблюдается мишеневидность клеток - в центре эритроцита имеются концентрические кольца про-

светлений и затемнений. Повышен уровень билирубина, сывороточного железа и ферритина. В костном мозге обилие ядросодержащих предшественников эритроцитов, мишеневидных клеток и мелких эритроцитов с диффузной базофильной пунктацией. При малой талассемии выявляется слабая микроцитарная гипохромная анемия при повышенном содержании сывороточного железа и ферритина.

Для подтверждения диагноза используют электрофоретическое исследование гемоглобина. При гомозиготной β -талассемии в эритроцитах до 90% - гемоглобина F, и более 3% - гемоглобина A₂. Повышение уровня гемоглобина A₂ позволяет диагностировать гетерозиготную форму β -талассемии. Процентное соотношение гемоглобинов F и A₂ при α -талассемии остается нормальным, диагноз основывается на последовательном исключении других гипохромных анемий.

При большой талассемии продолжительность жизни ограничена двумя десятилетиями, при малой форме она не отличается от продолжительности жизни у других людей.

Малая талассемия не нуждается в лечении. Терапия большой талассемии направлена на устранение проявлений гемохроматоза: назначаются комплексоны - десферал, для связывания и ускорения выведения железа из организма. Иногда, особенно при спленомегалии, выполняют спленэктомию, что уменьшает степень гемолиза.

Наряду с описанными выше гемоглобинопатиями, существует достаточно большое число различных видов этой патологии. Как правило, частота этих гемоглобинопатий в популяции невысока, основным методом диагностики остается электрофорез гемоглобина.

7.2.2. Иммунные гемолитические анемии

Эта группа заболеваний связана с появлением в крови больного антител против эритроцитов. Классификация иммунных анемий представлена в табл. 29.

К **несовместимости по Rh-фактору** относится ситуация, когда у матери Rh-фактор отрицателен, а у плода - положителен. Уровень антиRh-антител во время первой беременности, если женщина раньше не получала Rh-положительных эритроцитов (переливания крови, аборт), равен нулю, так как на протяжении всей нормально протекающей беременности кровь плода не проходит через плацентарный барьер и не смешивается с кровью матери. Поэтому первая

Таблица 29

Классификация иммунных гемолитических анемий

Вариант анемии	Вид анемии
Изоиммунные	<ul style="list-style-type: none"> • Новорожденных при несовместимости матери и плода по Rh-фактору • Новорожденных при несовместимости матери и плода по АВ0-системе • Пострансфузионная несовместимость по Rh-фактору, АВ0-системе или иным факторам
Гетероиммунные	<ul style="list-style-type: none"> • Лекарственные • Обусловленные инфекцией (чаще - вирусной)
Аутоиммунные	<ul style="list-style-type: none"> • С неполными тепловыми агглютинаинами • С тепловыми гемолизинами • С холодowymi агглютинаинами • Холодовая гемагглютининовая болезнь • Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

беременность, как правило, безопасна. При попадании в момент родов через разорвавшиеся сосуды плаценты в кровоток матери эритроцитов плода, содержащих Rh-фактор, у нее начинается выработка антиRh-антител - сенсibilизация. Другим источником Rh-положительных эритроцитов могут быть аборт и переливания Rh+ крови.

В последующую беременность, при наличии сенсibilизации, женщина начинает вырабатывать большое количество антител. С одной стороны, при плацентарной недостаточности эта антителенная активность может приводить к тяжелым иммунным процессам у плода, вплоть до внутриутробной его гибели. С другой, - в момент родов антитела матери через разорвавшуюся плаценту попадают в кровь новорожденного и вызывают у него гемолиз - гемолитическую болезнь новорожденного.

Выраженность гемолиза может быть очень значительной, высокий уровень билирубина оказывает токсическое влияние на головной мозг, что нередко приводит к смерти новорожденного.

Диагностика резус-конфликта проводится у Rh-отрицательных матерей с помощью исследования уровня Rh-антител. Это наиболее надежный показатель.

Резус-конфликт легче профилактировать, чем лечить. При возникновении конфликта уже в конце первой беременности женщине необходимо начать введение Rh-антител. **При их наличии в крови все эритроциты плода будут немедленно уничтожены и сен-**

сенсибилизации матери не произойдет! Эта методика используется в мире уже около 40 лет, однако в нашей стране до сих пор широко не применяется. Единственным ограничением для ее применения является предшествующая сенсибилизация матери резус-антигенами. В этом случае введение экзогенных антител не эффективно.

Если все же у матери выявлены антитела к резус-фактору, то в этом случае на протяжении всей беременности проводится плазмаферез. За один сеанс удаляют 0,7-0,9 л плазмы, замещая ее физиологическим раствором хлорида натрия. Применение некристаллоидных плазмозаменителей дополнительно опасно развитием осложнений! Обычно проводят 2-3 сеанса через 1-3 дня. Повторные процедуры проводят при необходимости, в случае повышения титра антител.

Особенно важен уровень антител накануне родов, так как именно в родах происходит массивное перемещение их через плаценту.

Поэтому необходимо с помощью плазмафереза постараться снизить его до нормальных или субнормальных величин. Если уровень антител не снижается, то это свидетельствует о наличии шунта между кровотоком матери и плода и является плохим прогностическим признаком.

Если не удалось снизить уровень антител у матери или он не был определен по тем или иным причинам, то можно оценить уровень антител у новорожденного в первые минуты после родов. Если антитела определяются, то гемолитическая болезнь неизбежна. В случае невозможности определения антител у плода и уверенности в развитии гемолиза можно приступить к плазмаферезу у новорожденного сразу после родов. В этом случае плазмаферез проводится с максимально полным удалением плазмы и замещением удаленного объема донорской плазмой. Следует помнить, что в процессе процедуры удаления плазмы происходит дилуция, поэтому после удаления половины объема циркулирующей плазмы исходная концентрация веществ снижается до 20-30% и дальнейшая эксфузия становится малоэффективной. Следовательно, с точки зрения очищения плазмы от избытка каких-либо веществ рекомендуется проводить плазмаферез прерывистым методом, например 2 раза в день. В перерыве между процедурами происходит перемещение плазмы из внесосудистых пространств, из микроциркуляторного

русла, отток введенных плазмозаменителей в ткани, и концентрация патологических веществ возрастает.

В том случае, если у новорожденного развилась желтуха, прибегают к немедленному плазмаферезу. Принципы проведения процедуры аналогичны описанным выше. Если плазмаферез не доступен (т.е. персонал не владеет техникой его проведения), то проводится обменное переливание донорской крови.

Несовместимость матери и плода по АВ0-системе бывает редко и обычно не диагностируется во время беременности. Этот диагноз становится вероятным при развитии тяжелой гемолитической болезни новорожденного при исключении резус-конфликта. В таких случаях проводится плазмаферез по описанной выше методике, а если персонал не может его выполнить, - заменное переливание донорской крови.

Отдельно стоит вопрос о переливании **несовместимой донорской крови или ее компонентов**. Гемолиз сам по себе не очень велик, но запускается ДВС-синдром с развитием уже механического внутрисосудистого гемолиза, блокадой почек, печени, легких. В этих случаях необходимы немедленный плазмаферез с удалением около 1 л плазмы и замещением одногруппной свежезамороженной донорской плазмой, введение гепарина или низкомолекулярных гепаринов. Контроль эффективности ДВС-синдрома определяют по снижению уровня продуктов паракоагуляции (растворимые комплексы фибрин-мономеров).

Среди **аутоиммунных гемолитических анемий** выделяют связанные с тепловыми антителами, холодовыми агглютинидами, сенсбилизацией к комплементу. Наличие антител определяют с помощью прямой пробы Кумбса (наличие антител на поверхности эритроцитов приводит к связыванию добавляемых антител и преципитации) или непрямой пробы Кумбса, когда выявляются антитела, находящиеся в крови больного, и преципитирующие эритроциты сенсбилизированного барана. Выраженность прямой пробы Кумбса коррелирует с количеством антител, фиксированных на поверхности эритроцитов, меньше - со степенью гемолиза. Непрямая проба Кумбса, выявляющая антитела к эритроцитам в крови, не всегда свидетельствует об иммунном гемолизе: это могут быть аллоантитела, образующиеся при беременности, при гемотрансфузиях.

Идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия или гемолитическая анемия с тепловыми антителами встречается

ся чаще у женщин, являясь самой частой гемолитической анемией. Заболевание начинается остро, манифестируется гемолитическим кризом, нередко тяжелым, иногда быстро приводит к смерти. Уровень гемоглобина снижается за считанные часы до 20-30 г/л. Часто заболевание развивается после перенесенной инфекции, но может наблюдаться и среди полного здоровья. Преобладающий в клинической картине лихорадочный синдром, желтуха заставляют подозревать развитие гепатита. Не помогают верному диагнозу и увеличение печени и селезенки. В крови - сфероцитоз, полихроматофилия, высокий ретикулоцитоз, повышение билирубина преимущественно за счет непрямой фракции. Трансаминазная активность практически отсутствует, что помогает исключить гепатит. Диагноз подтверждается постановкой прямой пробы Кумбса, выполняемой при 37 С.

В пунктате костного мозга наблюдаются раздражение красного ростка, иногда - мегалобластоидное кроветворение (не путать с мегалобластным кроветворением при B_{12} -дефицитной анемии). Стернальная пункция диагностического значения не имеет.

Течение заболевания может быть острым или хроническим.

Тепловые антитела появляются вследствие системной красной волчанки, при хроническом лимфолейкозе, лимфомах и после приема некоторых лекарственных средств (α -метилдопа, L-дофа). Нередко причиной их появления становятся гаптены, в частности пенициллины, цефалоспорины, в этих случаях антитела направлены против комплекса антибиотик-мембрана эритроцита и исчезают вскоре после отмены препаратов.

Выделяют 3 варианта антительных реакций:

- положительные анти-IgG и отрицательные к C_3 компоненту комплемента (идиопатическая гемолитическая анемия, лекарственные формы);
- положительные обе реакции (системная красная волчанка, возможен при идиопатической гемолитической анемии, но не наблюдается при лекарственных формах);
- отрицательные реакции к IgG и положительные к C_3 фрагменту комплемента (идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия, иногда при лекарственных формах).

Гемолиз реализуется в селезенке, поэтому не отмечаются гемоглинурия и гемосидеринурия, зато существенно повышен уровень непрямого билирубина, трансаминаз.

Лечение **лекарственных форм гемолитической анемии** начинают с отмены лекарственного препарата, вызвавшего гемолиз. При наличии гаптена проводят плазмаферез для быстреего удаления его из кровотока. Время циркуляции в крови большей части гаптенов составляет всего несколько часов, поэтому проведение плазмафереза целесообразно лишь в первые часы заболевания. При применении α -метилдопы ее просто отменяют. Эффективность глюкокортикостероидов при данной форме анемии не подтверждена.

Для лечения **аутоиммунной гемолитической анемии** назначают большие дозы стероидов (100 мг преднизолона в сутки), что в 30% случаев позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания. В случае рецидива заболевания или невозможности быстрого (несколько недель) прекращения стероидной терапии показана спленэктомия, которая эффективна еще у 30% больных. В случае неэффективности описанных методов лечения назначают длительную стероидную терапию, иногда прибегают к применению циклоспорина, цитостатиков. В определенном проценте случаев эффективен плазмаферез, его следует проводить всегда, когда имеются картина острого тяжелого гемолиза и неэффективность описанной выше терапии.

Следует воздерживаться от гемотрансфузий, которые, увеличивая на короткое время кислородотransпортную функцию крови, усиливают, вместе с тем, гемолиз и связанные с ним осложнения.

Болезнь холодových антител - это гемолитическая анемия, вызванная антителами (холодовые агглютинины), вступающими в реакцию при температуре ниже 37° , и даже - ниже 30° С. Клинически проявляется острой формой (нередко связанной с инфекцией - микоплазменной, инфекционным мононуклеозом) или хронической (при идиопатическом варианте, при хроническом лимфолейкозе и других лимфопролиферативных заболеваниях).

В клинической картине, наряду с признаками гемолитической анемии (обычно умеренной), нередко выявляется криоглобулинемия: акроцианоз и боли в кончиках пальцев при снижении температуры окружающей среды (синдром Рейно). В крови могут обнаруживаться агрегаты эритроцитов, отмечаются все биохимические признаки гемолиза.

Спленэктомия практически не влияет на гемолиз, глюкокортикостероиды мало эффективны. Необходимо воздерживаться от пере-

охлаждения. Некоторым эффектом обладает плазмаферез, иногда - иммуносупрессивная терапия.

Специфической формой холодового варианта гемолитической анемии является **пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (синдром Доната - Ландштейнера)**. При этом заболевании гемолиз развивается спустя минуты или часы после небольшого, даже локального охлаждения (например литья холодной воды). Аутогемолизины фиксируются на мембране эритроцитов в условиях пониженной температуры, а внутрисосудистый гемолиз развивается при нормальной температуре тела. Часто заболевание обусловлено инфекциями: сифилисом, неспецифическими вирусными заболеваниями.

Клиническая картина характерна для острого гемолитического внутрисосудистого криза с болями в пояснице, животе, ногах, появлением мочи цвета «мясных помоев» или темно-коричневой, рвотой, поносом, головной болью. В моче - гемоглобинурия и гемосидеринурия. В крови - ретикулоцитоз, признаки ДВС-синдрома, иногда - картина острой почечной недостаточности.

Лечение сводится к исключению холодовых воздействий. Спленэктомия не эффективна, так как гемолиз носит внутрисосудистый характер. В остром периоде показано проведение плазмафереза, антикоагулянтной терапии. Иммуносупрессивная терапия дает определенный эффект, но ее применение должно быть ограничено случаями тяжелых рецидивирующих гемолитических кризов.

Для **пароксизмальной ночной гемоглобинурии (синдрома Маркиафавы - Микели)** характерны гемолитические кризы и эпизоды гемоглобинурии. Причина заболевания, вероятно, связана с приобретенным дефектом строения эритроцитарной мембраны с повышенной чувствительностью к нормальному комплементу. Этот дефект, по всей вероятности, является результатом соматической мутации на ранних этапах клеточной дифференцировки (возможно, на уровне стволовых клеток), так как одновременно с эритроцитами появляется нестабильность мембраны тромбоцитов и лейкоцитов, со снижением числа этих клеточных элементов.

Клиническая картина напоминает описанную выше, за исключением того, что гемоглобинурия (моча черного цвета) более выражена во время сна. Нередко наблюдаются нарушения микроциркуляции в брызжеечных сосудах с развитием выраженных абдоминалгий. Потери железа с мочой могут стать причиной дефицита железа,

при этом почки могут быть перенасыщены гемосидерином. Нередко наблюдаются лейкопения и тромбоцитопения, картина ДВС-синдрома, склонность к тромбозам.

Течение заболевания кризовое, болеют преимущественно лица среднего возраста. Гемолитические кризы провоцируются инфекциями, приемом препаратов железа, вакцинациями, физической нагрузкой, иногда менструациями.

Диагноз устанавливается на основании выявления сниженной кислотной устойчивости эритроцитов (тест Хэма) и гемолиза при добавлении глюкозы (тест Гартмана).

Лечение глюкокортикостероидами в дозе 20-40 мг в сутки оказывается эффективным более, чем у половины больных. При необходимости можно переливать отмытые донорские эритроциты, воздерживаясь от плазматрансфузий, которые могут усилить гемолиз. Гепарин может усилить гемолиз, но он абсолютно показан в случае развития ДВС-синдрома. При дефиците железа необходимо назначение препаратов железа. При применении такой терапии некоторые больные живут годами.

8. АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В последнее время большое внимание врачей и исследователей привлекли «вторичные» анемии, сопровождающие различные заболевания: опухоли, инфекции, иммунокомплексные системные васкулиты (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), хроническую почечную недостаточность. Обсуждались различные патогенетические механизмы их развития: перераспределение железа, снижение уровня эритропоэтина, «токсические» влияния, иммунный и неиммунный гемолитический компонент и т.д. Однако стало очевидно, что патогенез этих анемий выглядит гораздо более сложным. Поэтому иногда эту группу анемий называют **анемиями со смешанным патогенезом**: имеется сочетание двух и более факторов. Эти факторы можно сгруппировать следующим образом:

- активация ингибиторов эритропоэза,
- повышенное потребление железа незритроидными клетками, в том числе бактериями,
- внутрисосудистый гемолиз, обусловленный ДВС-синдромом
- кровопотери,
- ингибция эритропоэза цитостатиками и (или) радиоактивным облучением.

Наличие ингибиторов эритропоэза известно давно: уже в начале XX века публиковались работы о наличии в вытяжке из селезенки активности, вызывающей анемию у подопытных животных. Ингибиторы эритропоэза - это большое число разнообразных веществ, общим свойством которых является торможение созревания эритроцитов. Выделяют ингибиторы эритропоэза, действующие на уровне клеточного микроокружения, межклеточного взаимодействия, например туморонекротический фактор, цитокины и воздействующие на макроуровне, являющиеся, по своей функциональной активности антагонистами эритропоэтина, в частности среднемолекулярные токсины. Подобный механизм развития анемии хорошо известен у больных с хронической почечной недостаточностью, у малоподвижных людей (например, долго находящихся в постели после опера-

ции или у космонавтов при длительных космических полетах), при спуске с высокогорья.

В последнее время в открытой печати появился ряд работ по так называемой «гиподинамической анемии». Эти состояния чаще всего бывают ятрогенными и наблюдаются у лиц, длительно находящихся в состоянии полной неподвижности, например в условиях специальных многомесячных экспериментов по гиподинамии. Для профилактики такой анемии у космонавтов, у которых аналогом неподвижности является невесомость, где даже плавное движение приводит к перемещению в пространстве и работа скелетной мускулатуры прекращается (даже той, которая отвечает за осанку, поддержание равновесия и т.д.), используют тренажеры, заставляя работать различные группы мышц. Кстати, кроме анемии, при длительной гиподинамии развивается тяжелый остеопороз.

Представляется, что для профилактики гиподинамической анемии необходимо не просто выполнять физическую нагрузку, а выполнять ее в условиях сниженного парциального давления кислорода, так как именно гипоксия провоцирует выброс эритропоэтина. Содержание CO_2 во вдыхаемом воздухе можно повысить с помощью маски, надеваемой во время тренировки. Такая методика, насколько нам известно, используется при тренировке некоторых спортсменов.

Важным, с точки зрения понимания патогенеза некоторых вариантов анемий хронических заболеваний, является разделение ингибиторов эритропоэза по размеру молекулы на низкомолекулярные, среднемолекулярные и высокомолекулярные субстанции. Размер молекул определяет прохождение этих веществ через диализную мембрану при наиболее ярком представителе этого класса анемий - уремической анемии. Средне- и высокомолекулярные субстанции задерживаются и накапливаются в организме, обуславливая развитие патологических синдромов, в частности анемии.

При определении уровня эритропоэтина (не по его активности, а истинного содержания) уровень этого гормона при анемиях хронических заболеваний оказывается нормальным или слегка повышенным. Однако, сравнивая этот относительно невысокий уровень с уровнем эритропоэтина при апластической анемии, ряд авторов пришел к ошибочному мнению, что анемия в этих случаях обусловлена снижением, а точнее, «неадекватно низким по отношению к степени анемии» уровнем эритропоэтина. Так, В.М. Ермоленко (1999), на основании собственных данных, пишет: «...у больных с

ХПН уровень ЭРП был в среднем таким же, как у здоровых, но значительно сниженным по сравнению с большими апластической анемией и такими же показателями гематокрита.» **Кто определил эту степень адекватности? Кто и когда вывел форму корреляции между гемоглобином (гематокритом) и активностью эритропоэтина?**

Как бы то ни было, такая гипотеза послужила основанием для создания лекарственного средства - «эритропоэтин», которым в настоящее время лечат анемию хронических заболеваний.

На самом деле, анемию хронических заболеваний развивают в результате сочетания нескольких патогенетических механизмов. Например, анемия при тяжелом ДВС-синдроме обусловлена внутрисосудистым гемолизом и кровопотерей, а при присоединении острой почечной недостаточности могут играть дополнительную роль аутоиммунный механизм и повышение уровня ингибиторов эритропоэза. При тяжелых инфекциях, с одной стороны, имеет место перераспределение железа в организме (увеличенное потребление макрофагами, бактериями), с другой, - внутрисосудистый гемолиз, обусловленный ДВС-синдромом. Перераспределение железа вряд ли носит приспособительный характер, как полагают некоторые авторы (снижение уровня железа якобы может замедлять рост бактерий), а скорее означает небольшой резерв железа в организме, который быстро исчерпывается в этой стрессорной ситуации, приводя человека в состояние анемизации и низкого уровня окислительно-восстановительных реакций. Дефицит железа приводит к снижению иммунитета (см. 4.2.1).

Анемии хронических заболеваний имеют следующие характерные черты:

- нормохромные эритроциты обычных размеров и форм,
- отсутствие (как правило) лейкоцитопении и тромбоцитопении или разнонаправленные изменения их концентрации,
- нормальный или слегка повышенный уровень ретикулоцитов,
- неизменная цитологическая картина костного мозга (иногда при почечной недостаточности обнаруживаются клетки, напоминающие мегалобласты),
- расширение плацдарма кроветворения,
- замедление скорости созревания эритроцитов,
- умеренно уменьшенная средняя продолжительность жизни эритроцитов,

- нормальный или слегка повышенный уровень эритропоэтина в крови,
- высокая, ингибирующая клеточный рост активность сыворотки крови,
- нормальный уровень в крови витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Диагностика анемий хронических заболеваний должна проводиться в два этапа:

1 - выявление анемического синдрома;

2 - определение основных патогенетических механизмов его развития у каждого больного.

Если решение первой задачи не вызывает вопросов, то второй - является необычным и достаточно сложным, требующим не только стандартных подходов, но и, если угодно, применения дедуктивных методов. К сожалению, не все можно исследовать, многое врачу приходится домысливать, используя свои знания и представления. Рассмотрим некоторые наиболее часто встречающиеся варианты анемий хронических заболеваний.

8.1. Анемический синдром при гемобластозах

Анемический синдром при гемобластозах (острые и хронические лейкозы, лимфопролиферативные солидные опухоли) является закономерным явлением. Однако даже здесь имеются различные механизмы его развития в зависимости от формы заболеваний, от стадии болезни.

В дебюте большинства острых лейкозов основная роль в развитии анемии принадлежит костномозговой недостаточности, обусловленной подавлением нормального кроветворения злокачественным клоном клеток (не только и не столько механическим вытеснением опухолевыми разрастаниями, но и, по-видимому, нарушениями регуляции межклеточных взаимодействий в зоне костномозгового микроокружения, возможно - выделением факторов, ингибирующих пролиферацию нормальных клеточных предшественников).

Для острого промиелоцитарного лейкоза характерно развитие тяжелого ДВС-синдрома с появлением геморрагий, внутрисосудистого гемолиза. У некоторых больных с острым лейкозом большее значение в анемизации получает геморрагический синдром, связанный с глубокой тромбоцитопенией.

Активная цитостатическая терапия не вызывает полной остановки эритропоэза, вместе с тем, является сильнейшим дополнительным фактором анемизации этих пациентов. Иммуный гемолиз более свойственен лимфопролиферативным опухолям (хронический лимфолейкоз, лимфомы, лимфосаркомы) и может носить весьма выраженный характер, заставляя применять специфическую терапию, направленную не столько на лечение собственно опухоли, сколько на компенсацию гемолиза.

8.2. Анемия при хронической почечной недостаточности

Показательным является развитие стойкой анемии у больных с хронической почечной недостаточностью. Она наблюдается в 100% случаев терминальной фазы болезни, являясь абсолютно надежным признаком диагностики этого состояния. Иногда у пациентов наблюдается сгущение крови, что приводит к определению нормальных показателей гемоглобина и эритроцитов, однако в этих случаях, особенно на фоне успешного начала терапии гемодиализом, «внезапно» развивается анемия. Следует упомянуть, что при хронической почечной недостаточности анемия может быть очень глубокой, достигая значений 25 и даже 18 г/л гемоглобина (эритроцитов менее $1 \times 10^{12}/л!$), однако чаще уровень гемоглобина колеблется в пределах 60-80 г/л.

8.2.1. Патогенез анемии при хронической почечной недостаточности

В основе уремической анемии лежит угнетение эритропоэза за счет повышения в крови токсических субстанций, в большей степени - среднемолекулярных токсинов. Впервые такие данные были получены еще в 1953 г., а около 20 лет назад было показано наличие в крови уремиков большого количества ингибитора эритропоэза, относящегося к веществам с относительно высокой молекулярной массой: 47 000-150 000 D (M.N. Freedman, 1983). В этой связи нельзя согласиться с мнением В.М. Ермоленко (1999), что «косвенным свидетельством утраты интереса к ингибиторам эритропоэза является заметное уменьшение публикаций по этой проблеме в последние 5-7 лет». Напротив, работы в этой сфере становятся более точными,

вопрос этот стал для всех очевиден, но отдельные авторы предпочитают не замечать приводимых фактов.

Показательна работа Т.А. Сарычевой (2000) оценивавшей эритропоэз при уремии. На 59 интактных мышах (четыре группы) определяли пролиферативную активность эритроидных клеток костного мозга по включению H^3 -тимидина при введении мышам (1) сыворотки уремических больных, (2) среднемoleкулярной фракции сыворотки, (3) сыворотки здоровых лиц, (4) физиологического раствора (табл. 30)

Таблица 30

Изменение парциальных индексов метки (ИМ) H^3 -тимидина различных эритроидных клеток костного мозга мышей (Т.А. Сарычева, 2000)

Вводимый материал	ИМ проэритробластов	ИМ базофильных эритробластов	ИМ полихроматофильных эритробластов
Физиологический раствор	72,7±5,8	53,9±2,6	33,9±4,5
Нормальная сыворотка	68,6±11,5	50,8±4,8	32,1±2,1
Уремическая сыворотка	44,7±10,5	30,4±6,6	20,4±4,4
Фракция средних молекул из уремической сыворотки	41,7±9,6	27,7±3,9	15,8±0,8

Отчетливо видно, что уремическая сыворотка и ее среднемoleкулярная фракция в 1,5 - 2 раза снижали пролиферативную активность клеток эритробластического ростка. В этой же работе автор оценивал влияние и крупномoleкулярной фракции уремической сыворотки (табл 31).

Интересно, что недиализируемая фракция высокомолекулярных веществ сыворотки крови здоровых людей содержит факторы, угнетающие эритропоэз, но в сыворотке больных с уремией ингибирующая активность этой фракции более, чем в 1,5 раза выше. Автор делает закономерный вывод, что различные вещества с ингибиторной активностью потенцируют действие друг друга и приводят, в конечном счете, к глубокому подавлению эритропоэза. Этот вывод, основанный на экспериментальных данных, подтверждает наши по-

ложения, сделанные более 15 лет назад и базировавшиеся на клинических наблюдениях (см. 8.2.2).

Таблица 31

Пролиферативная активность эритроидных клеток костного мозга интактных мышей после введения высокомолекулярных недиализируемых соединений (ВМНС) сыворотки крови больных с уреимией по общему ИМ H^3 -тимидину (Т.А. Сарычева, 2000)

Материал	ИМ в 1-е сутки	ИМ на 2-е сутки
Физиологический раствор	22,0±4,5	-
Нормальная сыворотка	22,8±3,6	24,2±4,1
ВМНС нормальной сыворотки	13,3±1,1	17,8±0,18
ВМНС уреимической сыворотки	8,81±0,85	11,2±1,3

Из дополнительных факторов анемизации, особенно в период, когда пациент получает лечение программным гемодиализом, нужно выделить кровопотерю с постепенным развитием дефицита железа. В эритроцитах содержится почти 2/3 запасов железа, поэтому снижение числа эритроцитов, обусловленное другими причинами, снижает и потребность в железе: у уреимических больных объем запасов железа в эритроцитах составляет половину от аналогичной величины здорового человека, так как эритроцитов у этой категории больных в 2 раза меньше. Поэтому «скрытый дефицит» железа не проявляется характерной для такого состояния гипохромией эритроцитов, но последняя закономерно появляется сразу после начала стимуляции эритропоэза.

По нашим расчетам, в диализаторе после окончания гемодиализа, вне зависимости от типа используемого диализатора и гепаринизации крови, обязательно остается около 10-15 мл крови, у отдельных больных кровопотеря достигает 50-70 мл. Обычная программа гемодиализа - 3 раза в неделю, следовательно, в неделю теряется до 30-45 мл, а в месяц - 120-180 мл крови. К этому нужно добавить еще несколько десятков мл крови, регулярно забираемой у больных на исследование.

Еще одной важной составляющей формирования анемии у больных с хронической почечной недостаточностью является ДВС-синдром с присущей ему кровоточивостью и внутрисосудистым гемолизом.

8.2.2. Клинико-лабораторная характеристика анемии при хронической почечной недостаточности

Важным, но не решенным вопросом является адаптация больных с хронической почечной недостаточностью к низким цифрам гемоглобина. Больные, получающие лечение гемодиализом, ведут относительно малоподвижный образ жизни, и потребность в кислороде у них понижена. Малоподвижность, как уже говорилось, является самостоятельным фактором анемизации, что реализуется через механизм ингибиции эритропоэза.

Анемия при хронической почечной недостаточности носит нормохромный нормоцитарный характер, количество ретикулоцитов может быть различным. Нередко большое число эритроцитов фрагментировано. В костном мозге обнаруживается неэффективный эритропоэз (много ранних предшественников и относительно мало поздних эритрокариоцитов), иногда - мегалобластоидные клетки. Диагностического значения пункция костного мозга и трепанобиопсия не имеют. При уремии постепенно кроветворение «захватывает» большие площади костной ткани, эритроциты созревают со скоростью в 2 раза медленнее обычного, нарушена их гемоглобинизация. Нередко отмечается тромбоцитопения (которую отчасти объясняют развитием внутрисосудистого свертывания крови), лейкопения, иногда - глубокая, достигающая степени агранулоцитоза. В некоторых случаях наблюдается стойкий лейкоцитоз с выраженным сдвигом влево, вплоть до миелоцитов, не являющийся результатом инфекции. Трехростковая цитопения заставляет предполагать наличие общих, неспецифических механизмов подавления клеточной дифференцировки при уремии.

Наличие ДВС-синдрома доказывается как клинической картиной (сочетание тромбозов и геморрагического синдрома, нарушениями микроциркуляции с развитием полиорганных функциональных нарушений), так и обнаружением характерных лабораторных изменений: тромбоцитопения, различные нарушения агрегации тромбоцитов, повышение уровня продуктов паракоагуляции, снижение фибринолиза. Б.А. Айнабековой (1988) при уремии выявлена относительно высокая корреляция между нарушением деформируемости эритроцитов и вязкостью крови ($r=0,7$) и уровнем фибриногена ($r=0,5$) при относительно низкой корреляции с уровнем креатинина ($r=0,13$) и мочевины ($r=0,15$). Автор делает вывод, что имеется связь

между нарушениями гемостаза (ДВС-синдром) и микроциркуляции, с одной стороны, и анемией, - с другой. При просмотре нами мазков крови фрагментация эритроцитов составила от 25 до 80%, что еще раз подтверждает - внутрисосудистый механический гемолиз, обусловленный внутрисосудистой коагуляцией, при этой патологии играет существенную роль. Кроме того, ДВС-синдром сопровождается кровотечениями различной степени выраженности - от небольших десневых и носовых, до профузных маточных и желудочно-кишечных.

Особенностью ДВС-синдрома при хронической почечной недостаточности является его хроническое течение, чаще - малая выраженность симптоматики. Наряду с носовыми, десневыми, маточными, желудочными кровотечениями, имеются необычные проявления в виде тромбозов шунтов, фистул, диализных колонок, развития фибринозного перикардита и иногда - кровотечения в полость перикарда. При лабораторном исследовании обнаруживается извращение активности тромбоцитов (либо гипо-, либо гиперагрегация) иногда - на фоне умеренной тромбоцитопении (при амилоидозе наблюдается высокий - до $800 \times 10^9/\text{л}$ - тромбоцитоз при выраженной гипоагрегации), высокий уровень продуктов паракоагуляции, резкое снижение фибринолиза как за счет снижения уровня плазминогена, так и за счет высокого уровня антиплазминов, высокий уровень антиромбина III и фибриногена.

8.2.3. Лечение анемии при хронической почечной недостаточности

В додиализный период, при снижении клубочковой фильтрации не ниже 15 мл/мин/м^2 , как правило, специального лечения анемии не проводится. Современная консервативная терапия почечной недостаточности основывается на представлениях о роли хронического ДВС-синдрома, приводящего к нарушениям микроциркуляции и активирующего фибропластические процессы за счет фактора роста тромбоцитов. На все описанные механизмы влияет применение низкомолекулярных гепаринов (в небольших, так называемых профилактических дозах, например, фраксипарин 0,3 в сутки), антиагрегантов (нами, совместно с Б.А. Айнабековой, 1988, изучены эффекты трентала). В последнее время активно изучается нефропротективное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермен-

та и антагонистов АТ₁-рецепторов, которое связывают с повышением антитромботических свойств сосудистой стенки, ингибированием роста фибробластов. Эти препараты назначаются больным амбулаторно, на длительные сроки, фактически пожизненно.

С точки зрения анемии, имеет значение терапия ДВС-синдрома. Наряду со снижением уровня креатинина, мочевины, приростом клубочковой фильтрации, на фоне такого лечения отмечались улучшение деформируемости эритроцитов и тенденция к повышению уровня гемоглобина. В течение 6 лет мы наблюдали за больным с подагрической нефропатией, приведшей к выраженной почечной недостаточности, когда на протяжении длительного времени удавалось компенсировать уремию комплексной терапией ДВС-синдрома, при этом, на первом этапе лечения (около полугода) наблюдался прирост гемоглобина с 85 до 115 г/л, с последующей его стабилизацией на этом уровне. Специальных исследований по влиянию терапии ДВС-синдрома в консервативную стадию хронической почечной недостаточности на анемию не проводилось.

При появлении уремического зуда, полиневропатии, тяжелой гипертонии больным с высоким эффектом применяли плазмаферез. За 1 сеанс удалялось около 0,8 л плазмы, замещение осуществлялось физиологическим раствором натрия, 5 - 10% глюкозой. Сеансы проводились через 1-2 дня, по 5 процедур подряд. Динамика гемоглобина в этой группе нами также не изучалась, однако, как будет видно далее, плазмаферез играет существенную роль в коррекции анемии у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Более важным является коррекция анемии у больных, получающих лечение программным гемодиализом. Очевидно, что необходимо всемерно уменьшать ятрогенные кровопотери. Для снижения объема кровопотери в диализаторе был предложен и апробирован метод последовательного дробного очищения колонки от крови. Для этого используется 400 мл физиологического раствора хлорида натрия. Обычно, при прекращении процедуры в аппарат вводится физиологический раствор, который и очищает от остатков крови. По предложенной нами схеме вначале кровь вытеснялась из колонки воздухом при низкой скорости роликового насоса (70-100 мл в минуту); воздух пропускаться через стерильный марлевый тампон, смоченный спиртом. Когда в венозной магистрали появлялся воздух, она перекрывалась зажимом ниже "ловушки" воздуха, а в колонку

начинали вводить 100-150 мл физиологического раствора. Из «ловушки» на кровопроводящей магистрали, расположенной на венозном ее отрезке, воздух стравливался через специальный выпуск. Когда в венозной магистрали показывался физиологический раствор с остатками крови, он вводился больному (с магистрали снимался зажим, прекращалось стравливание воздуха). Затем вновь колонка освобождалась воздухом от раствора, как описано выше, и очищалась второй порцией физиологического раствора. При таком способе в колонке остается в 3-10 раз меньше крови, чем при обычной методике, одновременно удается уменьшить объемы вводимого в больного раствора - вместо обычных 400 мл до 200-250 мл.

Нужно уменьшать объемы крови, забираемой на исследование, используя микрометоды, тщательно оценивая необходимость выполнения тех или иных видов анализа. Кроме того, можно воспользоваться тем, что у больных обычно кровь забирают во время процедуры гемодиализа, в этом случае можно отстаивать кровь в шприце. Для этого необходимо изготовить специальное приспособление: фиксатор для магистрали и шприца. Игла вводится в просвет магистрали через коннектор, кровь набирается в шприц. Не вынимая иглы, медсестра фиксирует шприц на стойке иглой вниз. Обязательно нужно закрепить шток поршня в верхнем положении, так как в магистрали давление всегда отличается от атмосферного (в зависимости от положения коннектора до или после насоса оно либо отрицательное, либо положительное), и этим давлением поршень может перемещаться вверх или вниз.

Кровь отстаивается 15-20 мин (в магистрали она гепаринизирована, поэтому не сворачивается), затем осевшие эритроциты выдавливаются в просвет магистрали, а плазма забирается на исследование. Для большинства биохимических исследований может быть использована плазма.

Лечение ДВС-синдрома проводится небольшими дозами прямых антикоагулянтов (гепарин по 2,5 тыс. ЕД 4 раза в сутки под кожу живота, низкомолекулярные гепарины - фраксипарин по 0,3 1 раз в сутки под кожу живота), дезагрегантами. Такая терапия уменьшает тромботическую активность, резко уменьшается частота тромбозов фистул и шунтов, диализаторов во время процедуры. При появлении геморрагического синдрома больным переливают свежезамороженную плазму, иногда в больших объемах - до 500-700 мл одно-

моментно. Трансфузии плазмы производятся струйно. Критерием прекращения трансфузии является прекращение кровотечения.

Интересны наблюдения А. Linton с соавт. (1977), показавшие с помощью меченных Cr^{51} эритроцитов, что в группе с низкими показателями красной крови повышена кровопотеря через кишечник вследствие геморрагического гастрита и немой язвы. Эта патология напрямую связана с ДВС-синдромом и обусловлена нарушениями микроциркуляции в слизистой оболочке с последующим ее изъязвлением. Устранение этих кровопотерь, по данным авторов, позволило у отдельных больных повысить гематокрит на 21-67% от исходного.

В некоторых случаях ДВС-синдрома, когда очевидно, что в крови находится большое количество прокоагулянтов или продуктов паракоагуляции (септические состояния, активный аутоиммунный процесс и др.), показано проведение плазмафереза, но в этом случае желательно часть удаленного объема (300-500 мл) замещать донорской свежезамороженной плазмой.

Мы впервые предложили и использовали плазмаферез с антианемической целью (1983-1991). Предпосылкой для разработки схемы лечения уремической анемии плазмаферезом послужили представления о том, что средние и крупные молекулы, каковыми являются ингибиторы эритропоэза, не удаляются через диализную мембрану. Антианемический эффект плазмафереза оценивался у 37 больных с хронической почечной недостаточностью, получавших лечение программным гемодиализом.

Необходимо отметить, что, по нашему мнению, одним из наиболее важных аспектов антианемической терапии является адекватность гемодиализа. Признаками адекватности гемодиализа считаются стабильно удовлетворительное самочувствие больного, отсутствие тяжелой гипертонии, гипергидратации, полиневропатии и кожного зуда, уремического перикардита, геморрагического синдрома. При адекватном гемодиализе показатели красной крови стабилизируются на определенном индивидуальном для каждого пациента уровне. В результате многолетних наблюдений создалось впечатление, что стабильный уровень гемоглобина в пределах 65-70 г/л легко переносится пациентами и не сопровождается нарастанием тяжести их состояния. Анемия при этих показателях не требует коррекции гемотрансфузиями.

Нужно еще раз подчеркнуть - без адекватного диализа анемию можно не лечить. Сокращение диализного времени с 15 до 12 ч в неделю снижает уровень гемоглобина в среднем с 95 до 85 г/л (W. Geerlings at al. 1993). Напомним, что часть ингибиторов эритропоэза имеет малый размер и удаляется при гемодиализе.

Обсуждаемые пациенты получали лечение гемодиализом с использованием пластинчатых диализаторов ДИП 02-02 с мембраной «купрофан». Обычно наблюдалась тенденция к постепенной прогрессии анемии, гемоглобин, несмотря на стабильное состояние и относительно удовлетворительное самочувствие, постепенно снижался, что требовало проведения повторных (1-2 раза в месяц, а иногда и чаще) гемотрансфузий. В отделении всегда было сдержанное отношение к переливанию эритроцитов, поэтому больные, вошедшие в исследование, получили не более 5-6 трансфузий.

Еще одним критерием отбора больных для анализа противоанемического действия плазмафереза являлось отсутствие каких либо дополнительных "причин" для глубокой анемии (сепсис, перикардит, тяжелая артериальная гипертония и сердечная недостаточность). В этих случаях и при низких показателях уровня гемоглобина - (менее 60 г/л) к терапии присоединялся плазмаферез. Исследование носило открытый нерандомизированный характер, вместе с тем, закономерности развития анемического синдрома при хронической почечной недостаточности настолько известны, отрицательная динамика анемии у пациентов прослеживалась на протяжении нескольких месяцев до исследования, что плацебо эффект можно было исключить заранее.

Объем удаленной плазмы составлял 600-800 мл за одну процедуру или в целом за 5 сеансов - около 3-4 л. Плазмаферез совмещался с гемодиализом (обе процедуры выполнялись одновременно по разработанной нами методике), процедуры плазмафереза проводили с частотой 2 раза в неделю, на протяжении 2,5 недель выполняли 5 процедур. Основной плазмозамещающей средой был 0,9% раствор натрия хлорида, объем удаленной плазмы замещался в соотношении 1:1 (это делалось специально, чтобы не возникло мысли, что стимуляция эритропоэза может быть обусловлена донорской плазмой, хотя, как мы видели ранее в экспериментах на мышцах, донорская сыворотка умеренно подавляет эритропоэз). Оценивался уровень креатинина, мочевины, общего белка и альбу-

мина: концентрация азотистых шлаков достоверно снижалась, а белковых субстанций - существенно не менялась.

Результатом терапии плазмаферезом явилось нарастание уровня гемоглобина у 17 из 25 больных, относительная стабилизация процесса снижения показателей красной крови и отказ от повторных гемотрансфузий у 8 больных (табл 32).

Таблица 32

Динамика показателей красной крови у больных с хронической почечной недостаточностью, получавших хронический гемодиализ на фоне плазмафереза ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1 (n=17)		Группа 2 (n=8)	
	до плазмафереза	после плазмафереза	до плазмафереза	после плазмафереза
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	1,55 \pm 0,09	2,1* \pm 0,09	1,84 \pm 0,18	1,66 \pm 0,14
Гемоглобин г/л	52,3 \pm 3,4	64,2* \pm 3,2	60,2 \pm 4,3	52,5 \pm 4,5

Примечание. Знаком * обозначены показатели, статистически отличающиеся от исходных ($p < 0,05$).

Первым признаком эффекта плазмафереза, стимулирующего эритропоэз, был ретикулоцитарный криз - увеличение, в среднем, в 2 раза количества ретикулоцитов - с $32,0 \pm 2,14$ до $62,7 \pm 4,61\%$ ($p < 0,05$). Здесь следует отметить, что процедура была растянута во времени на 2-3 недели и, в отличие от ситуации с применением железа или витамина B_{12} при соответствующих анемиях, трудно было определить день, от которого следует отсчитывать дату для проведения повторного исследования ретикулоцитов. Возможно, если бы ретикулоциты определялись ежедневно или через день, то показатели ретикулоцитарного криза были бы более четкими.

Прирост гемоглобина и эритроцитов отмечался через 2-3 недели после проведения серии плазмаферезов: при расчете по цифрам максимального прироста гемоглобин увеличился с 55,5 до 59,2 г/л (на 6,7%), эритроцитов с 1,62 до $1,85 \times 10^{12}/л$, т.е. на 14,2% ($p < 0,05$). Важно отметить, что нарастание уровня гемоглобина и эритроцитов начиналось не сразу после окончания плазмафереза, а спустя 10-20 дней после его окончания (табл. 33) или через 25-30 дней после первой процедуры.

Таблица 33

Динамика показателей красной крови у больных с хронической почечной недостаточностью, получавших хронический гемодиализ на фоне плазмафереза на протяжении месяца от начала терапии (n=25, M±σ)

Точки исследования	Эритроциты $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин г/л
До плазмафереза	1,62±0,02	55,5±1,67
5 дней после плазмафереза	1,62±0,6	55,0±3,17
10 дней после плазмафереза	1,85*±0,1	58,8*±3,3
20 дней после плазмафереза	1,85*±0,08	59,2*±3,0

Примечание. Знаком * обозначены показатели, статистически отличающиеся от исходных ($p < 0,05$)

В некоторых случаях прирост гемоглобина и эритроцитов продолжался на протяжении 2-3 месяцев с последующей стабилизацией уровня на субнормальном уровне.

В качестве примера приведем историю болезни пациента В., которому на момент первого знакомства в 1984 г. было 36 лет. Хроническим гломерулонефритом латентного течения страдал с 1978 г., неоднократно лечился стационарно. С 1980 г. стало повышаться артериальное давление до 250/150 мм рт.ст., одновременно появилась протеинурия до 1,5^г, а с осени 1983 г. - повышенный до 0,8 ммоль/л креатинин. С 27/Х 1984 г. в отделении гемодиализа ГКБ № 7 начата терапия гемодиализом через артериовенозную фистулу по программе 12-15 ч в неделю. С 24 декабря 1984 г. больной был переведен на амбулаторный диализ.

На протяжении нескольких месяцев отмечались стабильные уровни гемоглобина и эритроцитов - в пределах 45-55 г/л и 1,7-2,1* $10^{12}/л$ соответственно. Гемотрансфузии не проводились. В связи с оставшейся анемией больному с 21 марта по 9 апреля 1985 г. выполнено 5 процедур плазмафереза с общей эксфузией 4000 мл плазмы и замещением физиологическим раствором хлорида натрия.

Непосредственно на фоне плазмафереза отмечен прирост уровня ретикулоцитов с 54 до 90‰, через некоторое время отмечалось увеличение гемоглобина и эритроцитов с 48 до 54 г/л и 1,5 до 1,8 * $10^{12}/л$ соответственно. Затем на протяжении 3 месяцев отмечалось неуклонное увеличение этих показателей и к июню 1985 г. гемоглобин составил 110 г/л, а эритроцитов - 4,0* $10^{12}/л$. Больной продолжал находиться под наблюдением до 1988 г., получая амбулаторно лечение гемодиализом. Все эти годы уровень гемоглобина оставался стабильным около достигнутых на фоне лечения плазмаферезом величин.

Особенно отчетливо прирост гемоглобина отмечался в другой проанализированной группе пациентов, которым гемодиализ проводился с использованием аппаратуры "FRESENIUS" (6 человек): с 70,4 до 111,2 г/л. Представляется, что здесь большую роль сыграла высокая эффективность диализа на высокопорозных мембранах, позволяющих удалять среднемолекулярные токсины.

В целом, нами, на большом клиническом материале (более 300 больных) показана высокая эффективность такой терапии.

В последние 10 лет в терапии анемии при почечной недостаточности большое значение приобрел рекомбинантный эритропоэтин - аналог природного гормона, синтезирующегося в различных органах и различными клетками, в том числе в почках, в печени, в макрофагах. Основной его функцией, как хорошо известно, является быстрая стимуляция эритропоэза при снижении парциального давления кислорода в крови (кропотеря, гемолиз, подъем в горы и т.д.). При хронических гипоксических состояниях уровень эритропоэтина постепенно нормализуется, он нормален и при уремии.

Впервые эритропоэтин был выделен и воспроизведен в 1977 г. M.I. Yake. Применение его рекомбинантной формы в качестве средства терапии анемии при хронической почечной недостаточности было разрешено лишь в 1987 г., хотя начало экспериментального применения в клинике относится к 1985 г. (J.W. Eschabach). С 1990 г. эритропоэтин применяется для лечения ВИЧ-инфицированных больных, а с 1993 г. - для терапии анемии у больных с онкологической патологией. С 1996 г. показания к его применению расширены и на больных с послеоперационными кровопотерями, и для стимуляции эритропоэза для предоперационной заготовки аутокрови. На наш взгляд, это не оправдано, так как во время операции и непосредственно после нее целесообразно иметь некоторую гемодилюцию, улучшающую микроциркуляцию, и, соответственно, репаративную активность, местный иммунитет, снабжение тканей кислородом. Гемоконцентрация, наоборот, ухудшает все эти параметры, стимулируя стазы и микротромбообразование.

Интересно, что, оценивая антианемический эффект эритропоэтина при опухолях, большинство исследователей описывают не столько прирост гемоглобина, наблюдаемый у этих пациентов, сколько улучшение качества их жизни. В исследовании R. Abels (1993), выполненном на 413 больных с анемией на фоне рака легкого, продемонстрировано, что при назначении эпоэтина α пациентам,

не получавшим цитостатическую терапию, в течение 8 недель в дозе 100 МЕ/кг веса тела подкожно 3 раза в неделю, при сравнении с группой, которой вводилось плацебо, был достигнут статистически недостоверный прирост гемоглобина, при выраженном и достоверном улучшении показателей качества жизни; при терапии в дозе 150 МЕ/кг веса тела по той же схеме, но на протяжении 12 недель и у больных, получавших цитостатическую терапию, прирост гемоглобина был статистически выражен и гематокрит поднялся на 6%.

В настоящее время при уремии «...безудержный оптимизм сменился более взвешенным подходом, в соответствии с которым у 40-60% получающих эритропоэтин не удается повысить гематокрит более 30%, несмотря на адекватные дозы препарата.» (В.М. Ермоленко, 1999). Чувствительными к эритропоэтину считается лишь 20-25% пациентов, у которых существенный прирост показателей красной крови достигается при применении дозы эритропоэтина менее 105 МЕ/кг в неделю, 60-70% отвечают на дозу 105-450 МЕ/кг в неделю и 10-15% больных требуют дозы, превышающей 450 МЕ/кг в неделю. Последняя группа называется резистентной к эритропоэтину.

Следует напомнить, что, чем выше доза вводимого эритропоэтина, тем выше частота осложнений - артериальная гипертония, тромбозы, прогрессирование атеросклероза, что, отчасти (плюс высокая стоимость) ограничивает назначение больших доз.

Считается, что резистентность анемии при хронической почечной недостаточности к применению эритропоэтина в значительной степени связана с дефицитом железа. У больных на гемодиализе кровопотери достигают 10 мл в сутки (около 3 мг железа), что может в некоторой степени компенсироваться увеличением поступления железа с пищей, но постепенно должно приводить к оскудению его запасов. При назначении эритропоэтина потребность в железе возрастает почти в 10 раз. Естественно, такая высокая потребность не может быть удовлетворена за счет пищевого железа, при этом необходимо назначать препараты железа, имеющие высокое содержание железа в одной таблетке (не менее 100 мг), высокую биодоступность (благодаря включению в препарат аскорбиновой кислоты, созданию специальных матриц). Более подробно вопросы использования железосодержащих препаратов изложены в разделе 3.5.

Отдельно стоит вопрос о необходимости использования препаратов железа в виде парентеральных растворов. Представления о том, что всасывание железа из таблетированных форм при почеч-

ной недостаточности не достаточно, не имеет никаких доказательств, и поэтому неубедительно. Соображения по применению парентеральных препаратов железа приведены в разделе 3.5.

К сожалению, до настоящего времени во многих отечественных диализных центрах едва ли не единственным средством лечения анемии остается гемотрансфузия. Обычно врачи прикрываются тем, что у них нет бюджетных средств для покупки эритропоетина. Это может являться слабым утешением для больных, которые заражаются гепатитом в 100% случаев, у них возникает настоящая «наркотическая зависимость» от гемотрансфузий, так как на фоне повторных переливаний блокируется собственный эритропоэз. Наши многолетние наблюдения отчетливо свидетельствуют о том, что без гемотрансфузий уровень гемоглобина стабилизируется на индивидуальном уровне (обычно около 70-80 г/л, что достаточно для обеспечения удовлетворительного качества жизни в условиях ограниченной из-за болезни физической активности), при проведении повторных гемотрансфузий прогрессивно снижаются показатели красной крови.

Очевидно, что вообще отказаться от гемотрансфузий нельзя. Переливания эритроцитарной массы показано при острой кровопотере, превышающей 600-800 мл в объеме 1 мл эритроцитов на 3-5 мл кровопотери. Если речь идет о кровопотере, обусловленной ДВС-синдромом (носовые профузные кровотечения, желудочно-кишечные, маточные), то в этом случае необходимо перелить достаточное для гемостаза количество свежезамороженной плазмы и только потом обсуждать введение эритроцитов. Кроме того, возникает вопрос о переливании эритроцитов при быстром снижении уровня гемоглобина и появлении дополнительных осложнений (инфекции, гипертонический криз и др.), когда нарастают клинические признаки гипоксии (одышка, сердцебиение, низкая сатурация, появление стенокардии).

**Каждая гемотрансфузия
требует обсуждения и обоснования!**

Нужно помнить, что в развитых странах гемотрансфузии не проводились и до применения эритропоетина, а больные жили многие годы на хроническом гемодиализе.

При уремической анемии нет показаний для применения витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. В настоящее время не используется для лечения препараты кобальта, утратили свое значение андрогены,

хотя ранее, в 60-70-х годах было выполнено немало работ (как экспериментальных, так и клинических) по стимуляции эритропоэза при уремии с помощью андрогенных стероидов.

Здесь интересно привести неожиданные наблюдения по влиянию растительного препарата Хофитол, являющимся экстрактом листьев артишока, на анемию. Более 300 лет назад была показана эффективность препаратов из артишока, обладающего мочегонным, дезинтоксикационным, антиоксидантным, цитопротективным, противовоспалительным, метаболическим эффектом. При начальных стадиях хронической почечной недостаточности на фоне приема хофитола отмечается прирост диуреза на 60-70%, сопровождаемый вначале увеличением уровня азотистых шлаков, а затем нарастает экскреция мочевины на 30% от исходного (Н.А. Лопаткин с соавт., 1976, А.А. Попова с соавт., 1977, П.А. Воробьев, 1998 и др.). Одновременно хофитол приводит к увеличению желчеотделения, экскреции холестерина, связывает токсические продукты экзогенного и эндогенного происхождения и обладает слабым андрогенным эффектом. Вместе с тем, нет данных о механизмах снижения уровня азотистых шлаков при применении хофитола; обсуждается два пути - непосредственное влияние на азотистый обмен и косвенный эффект за счет увеличения диуреза.

В качестве рабочей гипотезы при проведении исследования было принято мнение, что хофитол непосредственно влияет на азотистый обмен. Для исключения мочегонного действия были отобраны больные с анурией, получающие лечение программным гемодиализом не менее 3 месяцев до включения в исследование.

Была сформулирована цель: оценить влияние хофитола на уровень азотистых шлаков (мочевина, креатинин) у больных с терминальной почечной недостаточностью, длительно получающих лечение программным гемодиализом, с одновременной оценкой его влияния на общий статус пациентов, функциональные показатели печени, красной крови.

Все больные с любым заболеванием почек в стадии терминальной почечной недостаточности получали лечение гемодиализом амбулаторно по программе 3 раза в неделю по 4 ч. На момент включения в исследование были исключены следующие состояния: гепатит в остром периоде, сепсис, острая пневмония, неконтролируемая артериальная гипертензия, нарастающая сердечная недостаточность II-III стадии. Время предполагаемой жизни на момент включения оце-

нивалось врачом не менее, чем 4 месяца. У больного получали согласие на введение препарата.

Хофитол вводили внутривенно после окончания каждой процедуры гемодиализа (3 раза в неделю) в дозе 20 мл. Лечение продолжалось 60 дней.

Перед началом исследования у пациента на протяжении месяца не менее 2 раз исследовались следующие показатели крови:

- уровень мочевины,
- уровень креатинина,
- уровень калия,
- уровень натрия,
- уровень ионизированного кальция,
- уровень щелочной фосфатазы,
- уровень гемоглобина,
- уровень лейкоцитов,
- РОЭ.

Последнее исследование выполнялось не позднее, чем за 7 суток до начала применения хофитола. Предварительно оценивался статус больных по следующим симптомам, характеризующим выраженность почечной недостаточности и интоксикации: слабость, тошнота и рвота, нарушения ночного сна, зуд кожи, боли в ногах, симптом "беспокойных ног", нарушения походки, нарушение аппетита, запоры, вздутия живота, боли в животе. Для объективизации оценка каждого признака проводилась в баллах по 5-балльной шкале: отсутствие признака оценивалось в 0 баллов, а его максимальная выраженность - в 5 баллов. Результаты сводились в таблицу. Кроме того, изучались побочные эффекты и осложнения от приема препарата.

Хофитол был включен в комплексное лечение 10 больных с хронической почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ на протяжении от 2 до 9 лет (в среднем 5 лет) и удовлетворяющих перечисленным выше критериям. Контроль составили 10 пациентов, получающих гемодиализ в среднем 3,4 года. Отбор проводился случайным образом, группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания.

При анализе результатов обратило на себя внимание значительное улучшение самочувствия больных, сопровождающееся уменьшением проявлений интоксикационного синдрома: уменьшение тошноты, рвоты, улучшение сна, уменьшение кожного зуда. Улуч-

шился аппетит, больные смогли существенно расширить диету, исчезло вздутие живота, нормализовался стул (у тех, у кого эти симптомы были) (табл. 34). Кроме того, несколько уменьшились проявления полиневропатии (симптом "беспокойных ног", нарушения походки).

Таблица 34

**Изменение симптомов уремии при применении хофитола
(баллы от 0 до 5, абсолютные цифры)**

Признак	Балльная оценка	
	до начала терапии	после окончания терапии
Слабость	2,9	2,0
Тошнота и рвота	2,2	0,5
Нарушения ночного сна	1,8	0,9
Зуд кожи	1,5	0,3
Боли в ногах, симптом «беспокойных ног»	2,1	1,0
Нарушения походки	0,6	0,3
Нарушение аппетита	1,6	0,8
Запоры	0,7	0,3
Вздутие живота	1,1	0,1

В контрольной группе больных, не получавших хофитол, динамика клинических симптомов практически отсутствовала. Лабораторные данные сведены в табл. 35.

Таблица 35

**Изменение лабораторных показателей у больных с уремией
при применении хофитола (абсолютные цифры)**

Параметр	Группа больных			
	исследуемая		контрольная	
	до начала лечения	через 2 месяца лечения	исходно	через 2 месяца
Креатинин	1,09	1,12	0,86	0,95
Мочевина	25,98	26,37	28,36	24,95
Гемоглобин	87,3	95,7	86,2	91,0
Щелочная фосфатаза	328	262,3	194,2	210,2

Таким образом, существенного влияния на показатели уремии хофитол в этой группе больных, не оказал, что является отрицанием рабочей гипотезы о непосредственном влиянии хофитола на азотистый обмен. Кроме того, отмечалась тенденция к повышению гемоглобина, причем уровень гемоглобина повысился у 7 пациентов опытной группы и 8 - контрольной. Такая динамика свойственна больным и отражает адекватность экстракорпорального очищения крови, отсутствие осложнений. Они не получали гемотрансфузий и лишь 2 человека в испытываемой группе получали эритропэтин (динамика гемоглобина за этот период 63-80 и 87-76 г/л). Вместе с тем, в испытываемой группе, среди больных, у которых повысился уровень гемоглобина, его прирост составил от 84,7 до 99,86 г/л, а в контрольной группе (та же подгруппа) - с 84,0 до 92,0 г/л.

Обращает на себя внимание выраженная положительная динамика уровня щелочной фосфатазы, характеризующего в данном случае степень уремического поражения печени. Это дает основания ожидать хороших терапевтических эффектов при применении хофитола у больных с наличием острой стадии вирусного гепатита, осложняющего терапию гемодиализом у большинства пациентов, и при развитии у них печеночной недостаточности.

Мы далеки от рекомендации применять хофитол с антианемической целью у больных с хронической почечной недостаточностью. Однако данный пример демонстрирует, что механизмы активации эритропоза могут быть различными и не следует отказываться или не доверять слабым стимулирующим эффектам, хотя, очевидно, что результат андрогенной терапии оказался столь незначительным, что терапия этими препаратами в настоящее время не проводится.

В заключение нам представляется интересным изучить сочетание плазмафереза и эритропэтина как двух наиболее мощных и патогенетически оправданных стимуляторов эритропоза – возможно, удастся снизить дозу препарата, а следовательно, стоимость лечения и частоту осложнений, расширить потенциальную когорту пациентов, принимающих эритропэтин.

9. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, АПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ

Одной из специфических форм анемий является апластическая анемия, когда в костном мозге прекращается образование клеток всех трех ростков кроветворения - эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Апластическую анемию как нозологическую форму не следует путать с апластическим кроветворением, аплазией костного мозга как синдромом, развивающимся при воздействии миелодепрессивных факторов - бензола, цитостатиков, при облучении организма большими дозами ионизирующей радиации. Аплазия при лейкозах, миеломной болезни, лимфогранулематозе и лимфосаркомах с поражением костного мозга, миелокарцинозе с наличием ракового миелофиброза или без него отражает опухолевую депрессию кроветворения. В последние годы выделяют так называемый «миелодиспластический синдром», который проявляется в виде рефрактерной анемии с увеличением количества бластных клеток в костном мозге и, по всей вероятности, является стадией развития острого лейкоза (предлейкоза) и характеризуется выраженным угнетением кроветворения.

9.1. Апластическая анемия

Апластическая анемия - заболевание с невыясненными этиологией и патогенезом, характеризующееся трехростковым прекращением кровообразования в костном мозге. Одной из версий является нередкая связь развития апластической анемии у больных с вирусными гепатитами, другими вирусными инфекциями, приемом анальгина, воздействие высокочастных электромагнитных колебаний. Надо признать, что ни одна теория патогенеза на сегодняшний день не имеет достаточного обоснования. Вместе с тем, еще в начале

XX века проводились экспериментальные работы, в которых демонстрировалось ингибирующее воздействие на кроветворение вытяжки из селезенки. В связи с этим, предположение о связи апластической анемии с гепатитом и спленомегалией вызывает достаточно большой интерес, и, в некоторых случаях, удаление селезенки оказывается эффективным.

Для апластической анемии характерен выраженный анемический синдром, эритроциты обычной формы и насыщены гемоглобином, антитела к эритроцитам отсутствуют и время их жизни не изменено. Количество ретикулоцитов в пределах нормы, иногда снижено. Постоянно отмечается высокий уровень эритропоэтина в крови.

Глубокая лейкопения, иногда достигающая степени агранулоцитоза может сопровождаться развитием бактериальных инфекций (пневмонии, мочевого инфекции). Прогрессирующая тромбоцитопения нередко вызывает геморрагический синдром.

При исследовании пунктата костного мозга больного с апластической анемией не удается обнаружить специфических изменений цитологической картины. Возникают трудности с подсчетом клеток из-за крайне малого их количества в мазке.

Важнейшим элементом диагностики апластической анемии остается трепанобиопсия. В гистологическом препарате выявляется запустевание костного мозга: вместо нормального соотношения кроветворных клеток и жира 1:1 жир значительно преобладает. Этот гистологический признак является главным для диагностики апластической анемии и не наблюдается при апластических состояниях - при последних в костном мозге бывают разрастания патологических кроветворных или метастатических элементов с вытеснением, наряду с жиром, клеток нормального кроветворения.

Диагностика апластической анемии базируется на выявлении трехростковой цитопении при отсутствии других причин аплазии: картины В₁₂-или фолиевоедефицитной анемии, данных о воздействии ионизирующей радиации, цитостатических препаратов и т.д. Диагноз подтверждается трепанобиопсией.

Эффективного лечения апластической анемии до настоящего времени не разработано. Ранее применялись цитостатические препараты, большие дозы стероидных гормонов, однако в настоящее время от таких способов терапии отказались, и рассматриваются три основных направления лечения апластической анемии: применение антилимфоцитарного глобулина, спленэктомия и трансплан-

тация костного мозга. Для каждого метода существуют свои показания и противопоказания, проводится лечение только в условиях специализированной гематологической клиники, имеющей возможность обеспечить асептические условия содержания пациента, полноценную трансфузиологическую помощь (компоненты крови, в первую очередь - тромбоциты), адекватную антибактериальную терапию при развитии инфекции.

9.2. Апластический синдром (синдром аплазии костного мозга)

Апластический синдром - собирательное понятие, не имеющее точного описания и определения. Как уже говорилось выше, апластический синдром является осложнением различных заболеваний или проявлением прямых цитотоксических воздействий на кроветворные элементы:

- острые лейкозы в лейкемической стадии,
- хронический миелолейкоз,
- сублейкемический миелоз,
- миеломная болезнь и другие парапротеинемические гемобластозы,
- лейкемизация лимфосарком («заселение» опухолевыми клетками костного мозга),
- множественные метастазы рака в кости (рак желудка, молочной железы),
- миелодиспластический синдром,
- воздействие цитостатиков (терапевтический их прием при гемобластозах и других опухолях, случайные или преднамеренные отравления),
- острое воздействие ионизирующей радиации.

При опухолевом поражении костного мозга чужеродные клетки вытесняют (не только механически, но и за счет регуляторных факторов микроокружения, обладающих антикровотворной активностью) нормальное кроветворение. При этом, в пунктате костного мозга наблюдается большое число патологических клеток (бласты при остром лейкозе, миелодиспластическом синдроме, при лейкемизации лимфосарком, плазмциты при миеломной болезни, клетки метастазов при раках и др.). В гистологическом препарате характерно вытеснение опухолевыми разрастаниями жира и нормальных очагов

кроветворения, нередко клетки опухоли образуют «геометрические фигуры», не характерные для нормального кроветворения. При сублейкемическом миелозе в костном мозге разрастается соединительная ткань, и в гистологическом препарате обнаруживаются тяжи при крайне низком количестве костномозговых элементов.

Об апластическом синдроме, аплазии костного мозга говорят в случаях, когда в крови снижено содержание клеток всех трех ростков кроветворения (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), а в костном мозге (цитологически или гистологически) обнаруживается снижение кровеобразования. В случае отсутствия последнего признака предполагают трехростковую цитопению (например, при В₁₂-дефицитной анемии).

Отдельно стоит вопрос о так называемом «миелодиспластическом синдроме». Эта патология была известна давно под названиями «рефрактерная анемия» и «предлейкоз». При миелодисплазии, наряду с анемией, нередко развивалась трехростковая цитопения, а в костном мозге появлялось небольшое количество бластных клеток. Достаточно часто происходила трансформация миелодисплазии в острый лейкоз, однако эта патология не всегда является первой стадией острого лейкоза, как думали раньше:

- во-первых, развившаяся лейкемия нередко отличается злокачественным течением и отсутствием эффекта от терапии,
- во-вторых, при миелодисплазии часто с помощью цитогенетических исследований обнаруживается клональность, т.е. главный признак опухолевого роста, однако цитогенетические маркеры специфичны и отличны от таковых при других формах острых лейкозов,
- в-третьих, по мере накопления клинического материала (а миелодисплазия относительно редкая патология), стало очевидно, что это не однородная форма заболевания, а разнообразные заболевания, объединенные одним признаком - на протяжении длительного времени в костном мозге повышено число бластных клеток, но их количество не превышает 20%.

Не у всех больных миелодиспластический синдром приводит к развитию острого лейкоза. Например, вариант миелодисплазии, носящий название «5q-синдрома» или «рефрактерной сидеробластной анемии пожилых», характеризуется макроцитарной анемией, нормальным содержанием тромбоцитов. Клинически заболевание про-

текает медленно и лишь в 10% случаев трансформируется в острый лейкоз.

Воздействие ионизирующей радиации возможно не только в профессиональной среде «атомщиков», при медицинских вмешательствах, но, к сожалению, нередко наблюдается «в быту». Это может быть, например, кража радиоактивных элементов из дефектоскопов. Иногда облучение носит сугубо криминальный характер, например, описана история, когда с целью убийства вложили изотоп в спинку кресла коммерсанта.

При контакте с радиоактивным элементом обязательно появляется след контакта вначале - в виде первичной реакции - покраснение и отечность кожи, позже - глубокое ее изъязвление. Следы контактной реакции позволяют предположить диагноз, который подтверждается цитогенетическими исследованиями (чаще - лимфоцитов) с обнаружением хромосомных дефектов (разрывов, образования колец, дицентриков). Нужно напомнить, что наиболее интенсивному воздействию подвергаются клетки и ткани, непосредственно прилегающие к источнику радиации, по мере удаления от него мощность дозы уменьшается пропорционально квадрату расстояния.

Аналогично выглядит ситуация с приемом цитостатических средств. Автору не так давно пришлось ставить посмертный диагноз «по телевизору» двум мальчикам из подмосковного города. В телепорте рассказывалось о воздействии радиоактивного неизвестного источника, приведшего к смерти детей, который никак не удавалось обнаружить, и обсуждалась возможность террористического акта. Описанная журналистом клиническая картина (выпадение волос, поражение кожи, быстрое развитие инфекции и смерть) заставила предположить, что дети имели доступ к цитостатикам. При телефонном общении с журналистом выяснилось, что подобная версия рассматривалась, тем более, что умершие дети нашли какие-то лекарства в помойных контейнерах. Однако возобладала эмоциональная точка зрения, нужна была сенсация, и вместо того, чтобы установить источник лекарств в отбросах (аптека могла просто выбросить лекарства с истекшим сроком годности или лекарства «остались» после умершего онкологического больного), предупредить других детей об опасности приема неизвестных таблеток, администрация занялась поиском диверсантов. В этот раз, по счастью, обошлось без других жертв.

Как при облучении, так и при приеме цитостатиков анемия развивается далеко не сразу, т.к. эритроциты живут около 3 месяцев, и временная остановка их созревания проявится снижением уровня эритроцитов лишь спустя несколько недель. Как правило период воздействия радиации или цитостатиков относительно короткий, и регенерация костномозговых клеток не позволяет «провалу» эритроцитов быть глубоким. Как при радиационном, так и при цитотоксическом воздействии, в первую очередь, снижается число короткоживущих (часы) гранулоцитов, что и определяет тяжесть состояния и прогноз у пациента.

Лечение апластического синдрома симптоматическое, при необходимости проводят переливания тромбоцитарной массы (низкий уровень тромбоцитов + кровоточивость), редко - эритроцитарной массы. На период агранулоцитоза (лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ или нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$) больного помещают в стерильные условия, проводят антибактериальную терапию, обработку кожных покровов по программам ведения больных с агранулоцитозом.

9.3. Парциальная красноклеточная аплазия

Как и апластический синдром, парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) - понятие собирательное. У некоторых больных под воздействием в большинстве случаев неизвестного фактора, *избирательно* прекращается эритропоэз, причем, в ряде случаев, остановка эритропоэза может быть кратковременной, в других случаях - длительной. Известны ассоциации ПККА с хроническим лимфолейкозом, миелолейкозом, острым миелобластным лейкозом, аутоиммунными заболеваниями. Одна из патогенетических версий связывает развитие ПККА с появлением антител к дифференцирующимся клеткам эритрона.

В последнее время появилось много работ, ассоциирующих изолированную блокаду эритропоэза с заражением человека парвовирусом В19. В культуре ткани парвовирус В19 размножается в эритроидных предшественниках; для его размножения необходим эритропоэтин.

Этот вирус выявляется более, чем у половины всех жителей планеты, частота обнаружения серологических маркеров инфицирования нарастает с возрастом. Путь передачи - воздушнокапельный или трансмиссивный, источником инфицирования служит человек в

период вирусемии. Более чувствительны к заражению этим вирусом лица, страдающие любой формой приобретенного иммунодефицита: цитостатического, вирусассоциированного, при гемобластозах и т.д. В этих случаях болезнь может носить рецидивирующий характер, тогда как при нормальном иммунитете инфекция развивается лишь раз в жизни.

Клиническая картина парвовирусной инфекции В19 изучена на инфицированных добровольцах. Через 7 дней после интраназального введения вируса развивались вирусемия, недомогание, миалгии, субфебрильная температура, у некоторых отмечалась макропуллярная эритематозная сыпь, полиартралгии. Выявлено снижение гемоглобина в среднем до 100 г/л, ретикулоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Костный мозг у зараженных до 6-го дня оставался нормальным, затем отмечалась редукция эритропоэтин-чувствительной фракции бурст-образующих клеток, одновременно в костном мозге появились гигантские пронормобласты, которые могут, до известной степени, служить диагностическим критерием инфицирования.

Кроме описанной, клинической картины заболевания с парвовирусной В19-инфекцией связывают апластические кризы при различных видах гемолитических анемий, вирусном миокардите, гепатите. При исходно нормальном эритроцитозе ретикулоцитопения и небольшое снижение гемоглобина проходят незамеченными, в случаях, когда продолжительность жизни эритроцитов снижена (гемолитические анемии как аутоиммунного, так и наследственного происхождения), временная остановка эритропоэза приводит к апластическому кризу.

Парвовирус В19 вызывает детскую инфекционную эритему, во время беременности могут иметь место многоводие и самопроизвольный аборт.

Диагностика инфекции основана на выявлении специфических антител класса IgM и IgG и специфической ДНК (полимеразная цепная реакция, гибридизация).

Лечение парвовирусной В19-инфекции сводится к введению иммуноглобулина, содержащего антивирусные антитела. Целью лечения является эрадикация вирусной ДНК из сыворотки крови больного. Возникающая анемия редко требует заместительной терапии и носит транзиторный характер.

ПККА в ряде случаев предшествуют развитию острого лейкоза. Патогенез ПККА при лейкозе не очевиден. С одной стороны, усилен-

ние пролиферации клеток-предшественниц красного ростка и клетки-предшественницы миелопоэза могут способствовать появлению нестабильности кариотипа этих клеток и лейкозогенезу, с другой, - поскольку красный росток является опухолевым и при остром миелобластном или миеломонобластном лейкозе (т.к. опухоль исходит из общих предшественников), гемолитический процесс на уровне морфологически распознаваемых предшественников эритропоэза может быть следствием уже имеющегося лейкомического клона, возникшего на уровне клетки-предшественницы миелопоэза.

10. ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Перед вами работа, содержащая как хорошо известные истины, так и новые взгляды на анемический синдром, личный опыт автора. Книга призвана еще раз привлечь внимание врача к этой интересной и такой актуальной проблеме, помочь ему в повседневной работе. Очень хотелось бы, чтобы осталось впечатление о том, что не во всех вопросах, связанных с анемическим синдромом поставлена точка - есть еще много направлений для научного поиска, исследований.

Нет нужды напоминать снова, что анемия - одна из самых частых патологий. Важно другое - **диагностика анемий не сложна, как правило, требует обычных, рутинных методов исследования и аналитического подхода**. Сопоставив все имеющиеся факты, прочитав основные признаки главных анемий врач без труда разберется в диагнозе, вовремя назначит адекватное лечение.

Лечение анемий, как правило патогенетическое, поэтому так важно выявить механизм, лежащий в основе заболевания. Не пишите «анемия неясного генеза» не назначайте сразу все препараты «от анемии», не переливайте без особой нужды кровь или эритроциты (это в подавляющем большинстве случаев вообще делать не надо) - так вы не поможете больному, а иногда - навредите.

Автор выражает благодарность тем, у кого ему повезло учиться, с кем - работать, чьи материалы, совместные исследования, обсуждения легли в основу книги: Айнабековой Б.А., Аксюк З.Н., Асадулаеву Н., Баркагану З.С., Воробьеву А.И., Гриншпун Л.Д., Гороховой С.Г., Демидовой А.В., Дворецкому Л.И., Идельсону Л.И., Комисарову А.Л., Мягкову А.В., Пивнику А.В., Ярославцевой Г.Н.